

TẠP CHÍ



Y DƯỢC HỌC QUÂN SỰ

Journal of Military Pharmaco-medicine

ISSN 1859-0748

Vol 50, N^o 7
28/9/2025

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

MỤC LỤC

	Trang
1 Nghiên cứu bào chế tiêu phân nano polymer andrographolid bằng phương pháp nhũ hóa bốc hơi dung môi <i>Nguyễn Hoàng Hiệp, Vũ Bình Dương, Trần Ngọc Ánh Trần Đức Bình, Nguyễn Văn Nghị, Nguyễn Thị Thu Hà Bảo Xuyên, Phạm Văn Hiến</i> Preparation of andrographolide-loaded polymeric nanoparticles using the emulsification-evaporation technique	7
2 Xây dựng quy trình chế tạo que thử sắc ký miễn dịch cạnh tranh phát hiện Ochratoxin A trong cà phê <i>Tổng Đức Minh, Nguyễn Văn Chuyên, Bùi Khánh Toàn Nguyễn Văn Ba, Nguyễn Thị Thu Trang, Lê Tuấn Anh Hoàng Thị Trường, Đoàn Bảo Hà, Nguyễn Mạnh Tuấn Tạ Quang Thành, Vũ Hoàng Anh</i> Development of a competitive lateral flow immunochromatography assay strip for the detection of Ochratoxin A in coffee	17
3 Đánh giá độc tính cấp và bán trường diễn của cao lỏng Hoạt lạc chỉ thống trên động vật thực nghiệm <i>Lê Ngọc Bích Sơn, Nguyễn Thanh Hà Tuấn Nguyễn Thị Như Quỳnh, Lê Thị Thanh Nhạn, Trần Ích Quân Nguyễn Thị Diệu Linh, Đỗ Thị Hương Lan</i> Evaluation of acute and subchronic toxicity of Hoat lac chi thong liquid extract in experimental animals	26
4 Nghiên cứu định lượng phenolic tổng và flavonoid tổng từ quả và vỏ thân cây Mắm lười đồng (<i>Avicennia officinalis</i> L.) thu hái tại Cà Mau <i>Lê Huỳnh Đức, Nguyễn Thị Ngọc Vân, Dương Tuyết Ngân Thang Thị Trúc Ly, Dương Cao Duy Hoàng Minh Đăng, Trần Chí Linh</i> Quantitation of total phenolics and flavonoids content from fruits and stem barks of <i>Avicennia officinalis</i> L. collected in Ca Mau	34

	Trang
5 Đánh giá tác dụng điều trị xơ gan của cao chiết cây an xoa (<i>Helicteres hirsuta</i> Lour.) trên động vật thực nghiệm <i>Hoàng Đắc Thăng, Trương Thị Thu Hiền, Bùi Minh Thanh</i> <i>Nguyễn Thái Dương, Hoàng Lê Tuấn Anh</i> Therapeutic effect on cirrhosis of <i>Helicteres hirsuta</i> Lour. extract in experimental animals	43
6 Nghiên cứu độc tính cấp và bán trường diễn của viên nang cứng Tiêu hóa Bà Giằng <i>Nguyễn Thị Hồng Vinh, Nguyễn Thị Hà</i> <i>Nguyễn Thái Dương, Nguyễn Thị Liên</i> Study on the acute and subchronic toxicity of Ba Giang hard capsules	53
7 Tổng hợp và đánh giá tác dụng sinh học của peptide Cn-AMP3 <i>Bùi Thị Phương Hải, Đoàn Văn Kế, Phùng Minh Phượng</i> <i>Đoàn Ngân Hoa, Nguyễn Minh Đức, Lương Xuân Huy</i> Synthesis and evaluation of biological activity of peptide Cn-AMP3	62
8 Nghiên cứu xây dựng mô hình chấn thương tủy sống bằng kẹp clip trên thực nghiệm <i>Nguyễn Bá Hiếu, Nguyễn Trung Chức, Trần Thị Mai</i> <i>Nguyễn Hữu Cảnh, Cấn Văn Mão, Lê Duy Cường</i> Study on the establishment of a spinal cord injury model using clip compression in experimental animals	72
9 Đánh giá ảnh hưởng của phủ HA lên tính tự tiêu của vật liệu Mg ZK60 trên động vật thực nghiệm <i>Lê Văn Hải, Lê Hanh</i> Evaluation of the effect of HA coating on the biodegradability of Mg ZK60 material in experimental animals	81
10 Tăng cường tỷ lệ tế bào ung thư phổi chết theo chương trình bằng chủng virus vaccine sởi phối hợp cisplatin <i>in vitro</i> <i>Ngô Thu Hằng</i> Enhanced apoptotic death of lung cancer cells by measles virus vaccine in combination with cisplatin <i>in vitro</i>	91

	Trang
11 Kết quả lâm sàng chuyển đơn phôi đông lạnh ngày 5 sử dụng môi trường giàu Hyaluronan tại Bệnh viện Đa khoa Phương Đông <i>Lê Vũ Hải Duy, Nguyễn Thị Thu Thủy, Hoàng Thu Trang</i> Clinical outcomes of single frozen embryo transfer on day 5 using Hyaluronan-enriched transfer medium at Phuong Dong General Hospital	97
12 Kết quả ứng dụng trí tuệ nhân tạo trong hỗ trợ phát hiện nốt/khối phổi trên phim X-quang ngực thẳng <i>Bùi Trọng Dương, Phùng Anh Tuấn</i> Effectiveness of artificial intelligence in detecting pulmonary nodules/masses on chest X-ray	107
13 Mối liên quan giữa tình trạng đột biến gene <i>EGFR</i> với một số đặc điểm mô bệnh học ung thư biểu mô tuyến ở phổi <i>Trần Nguyễn Song Toàn, Nguyễn Hà Phát</i> <i>Nguyễn Thị Thanh Thảo, Trịnh Trung Hiếu</i> <i>Hồ Phước Gia Bảo, Trần Ngọc Dũng</i> The relationship between <i>EGFR</i> gene mutation status and some histopathological features of lung adenocarcinoma	115
14 Đặc điểm kháng sinh đồ một số loại vi khuẩn hay gặp ở bệnh viêm mũi xoang mạn tính <i>Đỗ Lan Hương, Quản Thành Nam</i> <i>Nghiêm Đức Thuận, Lê Thị Hoài Thu</i> Antibiotic resistance characteristics of common bacterial pathogens in chronic rhinosinusitis	124
15 Nghiên cứu biến đổi số lượng bạch cầu trung tính trong máu ngoại vi ở một số bệnh gan mạn tính do nhiễm virus viêm gan B <i>Nguyễn Thị Mai Ly, Ngô Hoàng Anh, Dương Quang Huy</i> Study on the alteration of neutrophil counts in peripheral blood among hepatitis B virus-related chronic liver diseases	132

	Trang
16 Bước đầu đánh giá tình trạng đột biến gene <i>TERT</i> promoter ở bệnh nhân ung thư tuyến giáp thể biệt hóa kháng iốt phóng xạ bằng phương pháp real-time PCR <i>Lê Thị Tuyết Nhung, Lê Ngọc Hà, Hoàng Văn Tổng Đào Phương Giang, Nghiêm Xuân Hoàn</i> Preliminary evaluation of <i>TERT</i> promoter mutations in radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer using real-time PCR	142
17 Đánh giá hiệu quả điều trị của phác đồ Sofosbuvir kết hợp Velpatasvir trên người bệnh viêm gan virus C mạn tính tại Bệnh viện Quân y 103 và Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 (từ tháng 5/2021 đến 7/2024) <i>Nguyễn Hoàng Thành, Phạm Minh Trung</i> Evaluation of the treatment efficacy of the Sofosbuvir/Velpatasvir regimen in patients with chronic hepatitis C at Military Hospital 103 and 108 Military Central Hospital (from May 2021 to July 2024)	151
18 Nghiên cứu các yếu tố liên quan đến biểu hiện trầm cảm ở người bệnh gút <i>Vũ Đức Anh, Nguyễn Đức Công</i> Research on factors related to depression in gout patients	159
19 Khảo sát tỷ lệ đồng mắc suy dinh dưỡng và thiếu cơ trên phụ nữ cao tuổi <i>Võ Hoàng Thuận, Nguyễn Thanh Huân, Nguyễn Đức Công</i> Survey on the prevalence of coexisting malnutrition and sarcopenia among elderly women	168
20 Nghiên cứu hiệu quả điều trị tâm thần phân liệt bằng liệu pháp kích thích điện trực tiếp xuyên sọ <i>Đỗ Xuân Tình, Nguyễn Văn Linh Nguyễn Trọng Đạo, Lê Văn Quân</i> Investigation on the effects of transcranial direct current stimulation in patients with schizophrenia	176

	Trang
21 Giá trị dự báo biến cố tim mạch chính của sức căng nhĩ trái ở bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp được can thiệp động mạch vành qua da <i>Lê Thị Ngọc Hân, Trần Đức Hùng, Lương Công Thức</i> Predictive value of left atrial strain for major adverse cardiac event in patients with acute myocardial infarction undergoing percutaneous coronary intervention	185
22 Sự tác động lên thay đổi điện não đồ trong gây mê của một số thuốc mê thường dùng <i>Nguyễn Đăng Thử, Trần Đắc Tiếp, Trần Hoài Nam</i> <i>Võ Văn Hiến, Đỗ Văn Lợi</i> Effects of commonly used anesthetic agents on electroencephalogram changes during anesthesia	195
23 Kết quả bước đầu điều trị nút mạch phì đại lành tính tuyến tiền liệt bằng keo sinh học pha loãng <i>Nguyễn Ngọc Cương, Đoàn Tiến Lưu</i> Initial outcomes of prostatic artery embolization using low polymerization glue	204
24 Dự phòng tụt huyết áp sau khởi mê bằng propofol ở người bệnh cao tuổi <i>Võ Văn Hiến, Lê Ngọc Anh, Nguyễn Thị Ngọc Hoa</i> Prevention of hypotension after induction of anesthesia with propofol in elderly patients	214
25 Đặc điểm kỹ thuật và kết quả điều trị mổ lại sỏi đường mật bằng phẫu thuật nội soi tại Bệnh viện Quân y 103 (2013 - 2024) <i>Nguyễn Quang Nam, Đỗ Sơn Hải, Hồ Chí Thanh</i> <i>Lại Bá Thành, Nguyễn Văn Thành</i> Technique characteristics and results of re-operation for biliary stones by laparoscopic surgery at Military Hospital 103 (2013 - 2024)	224

		Trang
26	Kết quả điều trị gãy kín đầu dưới hai xương cẳng chân bằng nắn chỉnh mở, kết xương bên trong bằng nẹp khoá <i>Nguyễn Bá Ngọc, Lê Quang Đạo, Thái Ngọc Bình</i> Treatment outcomes of management of distal both leg bone closed fractures by open reduction and internal fixation using locking plate	233
27	Đặc điểm lâm sàng, loại hình gãy phức hợp xương gò má qua 264 trường hợp điều trị tại Bệnh viện Quân y 103 năm 2024 <i>Nguyễn Hùng Thắng, Đặng Minh Vương</i> Clinical characteristics, types of zygomaticomaxillary complex fractures in 264 cases treated at Military Hospital 103 in 2024	241
28	Đánh giá kết quả ứng dụng căn chỉnh trục trong phẫu thuật thay khớp gối <i>Phạm Tiến Thành, Vũ Nhất Định, Phùng Anh Tuấn, Vũ Anh Dũng</i> Evaluation of the results of mechanical alignment application in knee replacement surgery	249
29	Bước đầu ứng dụng trí tuệ nhân tạo trong tiên lượng bệnh nhân chấn thương sọ não <i>Nguyễn Thành Bắc, Trịnh Văn Trung, Nguyễn Hữu Khanh</i> <i>Hoàng Đức Thịnh, Nguyễn Thành Biên, Lộc Văn Phú</i> <i>Lý Thị Mai Anh, Đàm Văn Minh, Nguyễn Xuân Phương</i> Initial application of artificial intelligence in the prognosis of traumatic brain injury patients	258
30	Cắt khối tá tụy cấp cứu không do chấn thương: Báo cáo một trường hợp <i>Nguyễn Văn Quỳnh, Nguyễn Văn Mạnh, Lê Trung Hiếu</i> Emergency pancreaticoduodenectomy in non-traumatic patients: A case report	265
31	Giá trị phân loại mTLICS trong tiên lượng phẫu thuật ở bệnh nhân chấn thương cột sống ngực thắt lưng <i>Đào Quang Anh, Nguyễn Văn Sơn</i> <i>Đặng Văn Quang, Lê Đình Thanh Sơn</i> The prognostic value of the mTLICS classification for surgical indication in patients with thoracolumbar spine injuries	272

NGHIÊN CỨU BẢO CHẾ TIỂU PHÂN NANO POLYMER ANDROGRAPHOLID BẰNG PHƯƠNG PHÁP NHũ HÓA BỐC HƠI DUNG MÔI

*Nguyễn Hoàng Hiệp¹, Vũ Bình Dương¹, Trần Ngọc Ánh¹, Trần Đức Bình²
Nguyễn Văn Nghị³, Nguyễn Thị Thu⁴, Hà Bảo Xuyên⁵, Phạm Văn Hiến^{1*}*

Tóm tắt

Mục tiêu: Bảo chế tiểu phân nano polymer andrographolid (AG) bằng phương pháp nhũ hóa bốc hơi dung môi và đánh giá một số đặc tính và chỉ tiêu chất lượng của tiểu phân nano bảo chế được. **Phương pháp nghiên cứu:** Bảo chế nano polymer AG bằng phương pháp nhũ hoá bốc hơi dung môi. Hệ tiểu phân nano được tinh chế và rắn hoá thành dạng bột, sau đó được đánh giá một số đặc tính và chỉ tiêu chất lượng. **Kết quả:** Xây dựng được công thức bảo chế nano polymer AG với Eudragit RL PO, tỷ lệ polymer/AG = 4:1; tỷ lệ lecithin/AG = 1:1; Tween 80 có nồng độ 0,7% trong nước; thể tích pha ngoại là 150mL. Sau khi tái phân tán, hệ có kích thước tiểu phân (KTTP) là $203,2 \pm 7,8\text{nm}$, $\text{PDI} = 0,314 \pm 0,007$, thế Zeta = $+53,2 \pm 0,6\text{mV}$; tiểu phân có hình cầu; độ tan tăng 4,51 lần so với AG nguyên liệu; hiệu suất nano hóa là 70,68%, hàm lượng AG đạt 11,12%. Hệ nano polymer cải thiện giải phóng, kéo dài và kiểm soát quá trình giải phóng được chất; phổ IR và DSC cho thấy không có tương tác hóa học, AG tồn tại ở dạng vô định hình. **Kết luận:** Đã bảo chế và đánh giá được một số đặc tính của hệ tiểu phân nano polymer AG.

Từ khóa: Andrographolid; Nano polymer; Nhũ hoá bốc hơi dung môi.

PREPARATION OF ANDROGRAPHOLIDE-LOADED POLYMERIC NANOPARTICLES USING EMULSIFICATION-EVAPORATION TECHNIQUE

Abstract

Objectives: To prepare andrographolide (AG) polymeric nanoparticles and evaluate some properties and quality criteria of the prepared nanoparticles.

¹Học viện Quân y

²Cục Hậu cần, Tổng cục Chính trị Quân đội Nhân dân Việt Nam

³Phòng Quân y, Cục Hậu cần Quân khu 4

⁴Công ty cổ phần Dược Nutriphar Việt Nam

⁵Bệnh viện U bướu thành phố Cần Thơ

*Tác giả liên hệ: Phạm Văn Hiến (phamvanhien181288@gmail.com)

Ngày nhận bài: 17/6/2025

Ngày được chấp nhận đăng: 25/7/2025

<http://doi.org/10.56535/jmpm.v50i7.1402>

Methods: The formulation of AG polymeric nanoparticles was prepared using the emulsification-evaporation technique. Prepared AG polymeric nanoparticles were purified and solidified, and then evaluated for their properties and quality criteria.

Results: The formulation of AG polymeric nanoparticles was chosen, including Eudragit RL PO (eq. to a ratio of polymer/AG was 4:1, w/w); the ratio of lecithin to AG was 1:1; Tween 80 in water at a concentration of 0.7% as a stabilizer; dispersed-phase volume was 150mL. After redispersion in water, the nanoparticles exhibited an average particle size of $203.2 \pm 7.8\text{nm}$, a polydispersity index (PDI) of 0.314 ± 0.007 , and a Zeta potential of $+53.2 \pm 0.6\text{mV}$. The particles had a spherical morphology. The aqueous solubility of nanoparticles was enhanced by 4.51-fold compared to the raw material's solubility. The encapsulation efficiency reached 70.68%, with a drug loading content of 11.12%. The AG polymeric nanoparticle system significantly improved the drug release profile, enabling sustained and controlled release of AG in polymeric nanoparticles; FT-IR and DSC spectra revealed no chemical interaction between AG and the excipients, and confirmed the amorphous state of AG in the nanoparticles. **Conclusion:** The AG polymeric nanoparticle system was prepared and evaluated for its properties and quality criteria.

Keywords: Andrographolide; Polymeric nanoparticle; Emulsification-evaporation.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Andrographolid là hợp chất diterpen lacton được phân lập từ cây Xuyên tâm liên (*Andrographis paniculata*) [1], có nhiều tác dụng dược lý như chống viêm, chống oxy hóa, điều hòa miễn dịch, bảo vệ gan, tác động lên hệ thần kinh và tim mạch [1 - 3]. Tuy nhiên, AG có độ tan trong nước kém, bị chuyển hóa và thải trừ nhanh, dẫn đến sinh khả dụng đường uống rất thấp (2,67%) [4]. Một số dạng bào chế hiện đại như hệ phân tán rắn, nano nhũ tương, nano lipid rắn, nano polymer đã được nghiên cứu nhằm cải

thiện vấn đề này [5]. Trong đó, hệ tiểu phân nano polymer cho thấy khả năng cải thiện độ tan, tăng tính thấm qua hàng rào sinh học, kiểm soát giải phóng và nâng cao hiệu quả điều trị [5, 6]. Trong các phương pháp bào chế hệ nano polymer, phương pháp nhũ hóa bốc hơi dung môi được đánh giá là đơn giản và hiệu quả trong kiểm soát kích thước tiểu phân [7]. Do đó, nghiên cứu này được thực hiện nhằm: *Bào chế nano polymer AG bằng phương pháp nhũ hóa bốc hơi dung môi và đánh giá một số đặc tính của hệ tiểu phân nano bào chế được.*

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

AG (hàm lượng 96,0%, Trung Quốc). Chuẩn AG (số kiểm soát EC0122007, hàm lượng 97,8%) được cung cấp bởi Viện Kiểm nghiệm thuốc Trung ương.

* *Nguyên liệu, hoá chất*: Eudragit RS100, PEG 6000, PVP K30, Eudragit RL PO, Ethyl cellulose (EC), Dicloromethan (DCM), Methanol, Tween 80 đạt tiêu chuẩn dược dụng.

* *Thiết bị, dụng cụ*: Túi thẩm tích Spectra/Por 4 Dialysis Membrane MWCO 12 - 14kD, máy khuấy từ IK RW16 (Hàn Quốc), máy đồng nhất hoá Primix (Nhật Bản), cân phân tích Sartorius CP224S (Mỹ), cân kỹ thuật (Sartorius - Mỹ), máy đo quang phổ UV-Vis UVD-2960 (Mỹ), máy đo kích thước tiểu phân (KTTP), thế zeta, chỉ số PDI Nanosizer SZ 100 (Nhật Bản), máy thử độ hòa tan NE6-COPD Copley (Anh) và các dụng cụ thí nghiệm khác.

2. Phương pháp nghiên cứu

* *Phương pháp định lượng*:

Sử dụng phương pháp quang phổ UV-Vis tại bước sóng 546nm sau khi phản ứng với thuốc thử Kedde [8]. Dung dịch chuẩn được pha trong EtOH 96% với các nồng độ từ 25 - 150 µg/mL. Mẫu thử là hệ tiểu phân nano AG được bào chế bằng phương pháp nhũ hóa bốc hơi dung môi. Hỗn dịch nano AG sau

đó được phản ứng với thuốc thử Kedde và tiến hành đo quang. Mẫu giả được được chuẩn bị với quy trình tương tự mẫu thử nhưng không chứa dược chất. Mẫu trắng là 2mL EtOH 96% và 1mL thuốc thử Kedde được thêm vào ngay trước khi đo.

* *Xây dựng công thức bào chế hệ tiểu phân nano polymer AG*:

Chuẩn bị pha nội: Cân chính xác một lượng AG (20mg), polymer và lecithin theo khảo sát, hòa tan trong 10mL hỗn hợp dung môi DCM/MeOH (9/1).

Chuẩn bị pha ngoại: Hòa tan hoàn toàn lượng chất diện hoạt (Tween 80) theo khảo sát trong 150mL nước. Nhũ hóa pha nội vào pha ngoại với tốc độ 1.000 vòng/phút, sau đó đồng nhất hóa với tốc độ 6.000 vòng/phút trong thời gian 10 phút. Duy trì nhiệt độ $10 \pm 2^\circ\text{C}$ trong suốt quá trình nhũ hóa và đồng nhất. Bốc hơi dung môi trong 3 giờ ở nhiệt độ phòng, thu được hỗn dịch nano polymer AG.

* *Các thông số khảo sát*: Loại polymer, tỷ lệ polymer/AG, tỷ lệ chất ổn định pha nội (lecithin)/AG, nồng độ chất diện hoạt pha ngoại (Tween 80).

* *Các thông số đánh giá để lựa chọn công thức tối ưu*:

Khả năng hình thành và độ ổn định của hỗn dịch nano trong 24 giờ.

KTTP trung bình, chỉ số đa phân tán (PDI): Xác định bằng phương pháp tán

xạ ánh sáng động, tiến hành trên thiết bị ZetaSizer.

Hiệu suất nano hóa (EE%): Đánh giá theo phương pháp lọc màng sử dụng ống ly tâm có màng siêu lọc 10000 Dalton MWCO, Millipore. Tách các tiểu phân nano khỏi môi trường phân tán và dựa trên việc định lượng phần được chất phân tử tự do để xác định gián tiếp phần được chất được nano hóa [9].

** Đánh giá một số đặc tính của hệ tiểu phân nano polymer AG:*

Ly tâm hỗn dịch chứa tiểu phân nano polymer AG bào chế được với tốc độ 12.000 vòng/phút trong 60 phút ở 4°C. Loại bỏ phần dịch trong, thu lấy cặn dưới đáy ống ly tâm, rửa lại 3 lần với nước lạnh, sấy đến khô, thu được tiểu phân nano polymer AG rắn.

Đánh giá một số đặc tính của hệ tiểu phân nano polymer AG bào chế được:

- Khả năng tái phân tán: Phân tán đều một lượng tiểu phân nano polymer AG thu được trong nước, pha loãng thích hợp sao cho số đếm tiểu phân trong khoảng 200 - 400kcps. Xác định KTCP, PDI và thế Zeta trên thiết bị ZetaSizer.

- Đánh giá hình thái tiểu phân bằng kính hiển vi điện tử truyền qua (TEM).

- Hàm lượng AG: Định lượng AG bằng phương pháp quang phổ UV-Vis.

- Hiệu suất nano hóa (EE%): Đánh giá tương tự như trên.

- Độ tan: So sánh độ tan của tiểu phân nano polymer AG và AG nguyên liệu bằng cách cho dư lượng mẫu rắn vào 10mL nước cất, khuấy từ trong 24 giờ ở nhiệt độ phòng. Ly tâm 9.000 vòng/phút trong 10 phút, lọc qua màng 0,45µm. Định lượng AG bằng phương pháp quang phổ UV-Vis.

- Khả năng giải phóng được chất *in vitro* [10]: Sử dụng phương pháp túi thẩm tích (MWCO 12 - 14kDa) trong môi trường đệm phosphat pH 7,4 (100mL), ở $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$, khuấy từ 100 vòng/phút. Mẫu thử (tương đương 2mg AG) được cho vào túi thẩm tích, lấy mẫu 5mL tại các thời điểm 0,5 - 12 giờ, đồng thời bổ sung môi trường mới. Hàm lượng AG giải phóng được xác định bằng phương pháp quang phổ UV-Vis. Mẫu đối chiếu là AG nguyên liệu phân tán trong nước có chứa Tween 80.

- Xác định tương tác hóa học và đánh giá đặc tính nhiệt, trạng thái kết tinh hoặc vô định hình của AG trong hệ tiểu phân nano bằng phổ hồng ngoại FT-IR và phân tích nhiệt vi sai DSC.

3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu được thực hiện theo đúng quy định của Trung tâm Nghiên cứu, Ứng dụng và Sản xuất Thuốc, Học viện Quân y. Số liệu được Trung tâm Nghiên cứu, Ứng dụng và Sản xuất Thuốc, 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 xây dựng công thức bào chế tiểu phân nano polymer AG bằng phương pháp nhũ hóa bốc hơi dung môi

** Kết quả khảo sát ảnh hưởng của loại polymer:*

Các polymer khảo sát gồm EC, Eudragit RL PO, Eudragit RS 100, PEG 6000, PVP K30 với tỷ lệ polymer/AG là 3:1 (60mg), tỷ lệ chất ổn định pha nội (lecithin) so với dược chất là 1:1 (20mg), lượng Tween 80 sử dụng cho pha ngoại là 0,6g, thể tích pha ngoại là 15mL. Kết quả được trình bày trong bảng 1.

Bảng 1. Kết quả khảo sát ảnh hưởng của loại polymer.

Loại polyme	Trạng thái vật lý	Độ ổn định	KTTP (nm)	PDI	EE (%)
EC	Đạt	Đạt	$240,3 \pm 1,5$	$0,411 \pm 0,007$	$22,21 \pm 0,36$
Eud RL PO	Đạt	Đạt	$140,3 \pm 1,5$	$0,430 \pm 0,003$	$40,11 \pm 0,88$
Eud RS 100	Đạt	Đạt	$295,3 \pm 5,1$	$0,710 \pm 0,011$	$37,09 \pm 1,36$
PEG 6000	Không đạt	—	—	—	—
PVP K30	Đạt	Đạt	$396,6 \pm 4,8$	$0,914 \pm 0,013$	$35,61 \pm 0,91$

Công thức sử dụng PEG 6000 gây kết tập tiểu phân sau khi bốc hơi dung môi, không đạt yêu cầu. Eudragit RS 100 và PVP K30 tạo hệ nano có KTTP lớn, $PDI > 0,5$, không đảm bảo phân bố kích thước đồng nhất. EC và Eudragit RL PO đều cho $PDI < 0,5$; trong đó, Eudragit RL PO cho KTTP nhỏ nhất và hiệu suất nano hóa cao nhất (40,11%). Do vậy, Eudragit RL PO được lựa chọn cho các khảo sát tiếp theo.

** Kết quả khảo sát ảnh hưởng của tỷ lệ polymer/AG:*

Thành phần các công thức khảo sát và quy trình bào chế được thực hiện tương tự như khảo sát lựa chọn loại polymer, tá dược polymer sử dụng là Eudragit RL PO với tỷ lệ polymer/AG thay đổi lần lượt từ 1:1 đến 5:1. Kết quả được trình bày ở bảng 2.

Bảng 2. Kết quả khảo sát ảnh hưởng của tỷ lệ polymer/AG.

Tỷ lệ polymer/AG	Trạng thái vật lý	Độ ổn định trong 24 giờ	KTTP (nm)	PDI	EE (%)
1:1	Đạt	Không đạt	$703,1 \pm 12,1$	$1,396 \pm 0,049$	$30,82 \pm 0,66$
2:1	Đạt	Đạt	$400,6 \pm 9,9$	$0,671 \pm 0,015$	$34,12 \pm 1,10$
3:1	Đạt	Đạt	$140,3 \pm 1,5$	$0,430 \pm 0,003$	$40,11 \pm 0,88$
4:1	Đạt	Đạt	$137,4 \pm 2,0$	$0,391 \pm 0,008$	$57,69 \pm 1,06$
5:1	Đạt	Đạt	$176,3 \pm 3,2$	$0,411 \pm 0,004$	$60,95 \pm 1,32$

Tỷ lệ polymer/AG ảnh hưởng rõ đến KTTP, PDI và hiệu suất nano hóa. Công thức với tỷ lệ 1:1 gây kết tập sau 3 giờ. Khi tăng tỷ lệ từ 1:1 đến 4:1, KTTP và PDI giảm, hiệu suất tăng từ 30,82% lên 60,12%. Ở tỷ lệ 5:1, KTTP và PDI tăng nhẹ do lớp vỏ dày và độ nhớt cao, dù hiệu suất vẫn đạt 60,95%. Sự chênh lệch hiệu suất giữa 4:1 và 5:1 không đáng kể, trong khi 4:1 cho KTTP, PDI thấp hơn, nên được chọn là tỷ lệ tối ưu.

** Kết quả khảo sát tỷ lệ lecithin/AG:*

Tiến hành bào chế tiêu phân nano polymer AG với các thành phần và tỷ lệ các thành phần trong công thức tương tự như khảo sát tỷ lệ polymer/AG với tỷ lệ lecithin/AG thay đổi lần lượt từ 0:1 đến 2:1. Kết quả được trình bày ở bảng 3.

Bảng 3. Kết quả khảo sát ảnh hưởng của tỷ lệ lecithin/AG.

Tỷ lệ lecithin/AG	Trạng thái vật lý	Độ ổn định trong 24 giờ	KTTP (nm)	PDI	EE (%)
0:1	Không đạt	—	—	—	—
0,5:1	Đạt	Đạt	$194,7 \pm 3,6$	$0,541 \pm 0,004$	$51,17 \pm 0,98$
1:1	Đạt	Đạt	$137,4 \pm 2,0$	$0,391 \pm 0,008$	$57,69 \pm 1,06$
1,5:1	Đạt	Đạt	$129,2 \pm 1,6$	$0,389 \pm 0,004$	$60,56 \pm 0,39$
2:1	Đạt	Đạt	$301,1 \pm 2,8$	$0,748 \pm 0,012$	$63,46 \pm 1,20$

Công thức không dùng lecithin gây kết tập tiêu phân sau khi bốc hơi dung môi. Các công thức có lecithin đều phân tán đồng nhất và ổn định trong 24 giờ. Khi tăng tỷ lệ lecithin/AG từ 0,5:1 đến 1,5:1, KTTP và PDI giảm. Tuy nhiên, ở tỷ lệ

2:1, KTTTP và PDI tăng ($PDI > 0,5$ không đạt yêu cầu). Hiệu suất nano hóa tăng từ 51,17% đến 63,46% theo sự tăng tỷ lệ lecithin. Trong đó, các công thức tỷ lệ 1:1 và 1,5:1 có KTTTP và PDI chênh lệch với nhau không đáng kể. Vì vậy, chọn tỷ lệ lecithin/AG là 1:1 cho các khảo sát tiếp theo.

** Kết quả khảo sát nồng độ chất diện hoạt pha ngoại:*

Tiến hành bào chế tiểu phân nano polymer AG với các thành phần và tỷ lệ các thành phần trong công thức tương tự như khảo sát tỷ lệ lecithin/AG với nồng độ chất diện hoạt pha ngoại (Tween 80) thay đổi lần lượt từ 0,1 - 1%. Kết quả được trình bày trong bảng 4.

Bảng 4. Kết quả khảo sát ảnh hưởng của nồng độ chất diện hoạt pha ngoại.

Nồng độ Tween 80	Trạng thái vật lý	Độ ổn định trong 24 giờ	KTTTP (nm)	PDI	EE (%)
0,1%	Đạt	Đạt	$281,2 \pm 3,5$	$0,529 \pm 0,007$	$54,87 \pm 0,91$
0,4%	Đạt	Đạt	$137,4 \pm 2,0$	$0,391 \pm 0,008$	$57,69 \pm 1,06$
0,7%	Đạt	Đạt	$131,6 \pm 2,5$	$0,263 \pm 0,005$	$70,07 \pm 1,07$
1,0%	Đạt	Đạt	$128,7 \pm 2,3$	$0,249 \pm 0,007$	$40,96 \pm 0,77$

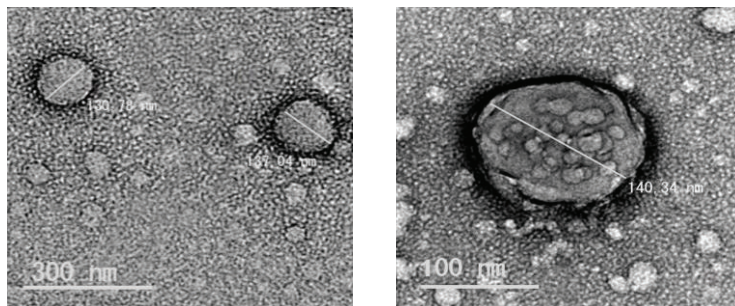
Các công thức khảo sát đều đạt trạng thái phân tán đồng nhất và ổn định trong 24 giờ sau bào chế. Khi tăng nồng độ chất diện hoạt pha ngoại (Tween 80), KTTTP và PDI giảm do giảm sức căng bề mặt phân cách pha, hỗ trợ hình thành tiểu phân nano đồng đều. Tuy nhiên, ở nồng độ Tween 80 từ 0,7 - 1,0%, hiệu suất nano hóa giảm do hình thành cấu trúc micell làm phân tán được chất vào pha micell. Vì vậy, công thức với nồng độ Tween 80 là 0,7% được lựa chọn cho các khảo sát tiếp theo.

2. Kết quả đánh giá một số chỉ tiêu chất lượng của hệ tiểu phân nano AG bào chế được

** Kết quả đánh giá khả năng tái phân tán:*

Bột rắn hóa của hệ tiểu phân nano polymer AG sau khi tái phân tán trong nước có KTTTP trung bình là $203,2 \pm 7,8$; chỉ số PDI là $0,314 \pm 0,007$ và thế Zeta đạt $+53,2 \pm 0,6\text{mV}$.

* Kết quả đánh giá hình thái tiểu phân bằng kính hiển vi điện tử truyền qua (TEM):



Hình 1. Hình ảnh chụp TEM tiểu phân nano polymer AG.

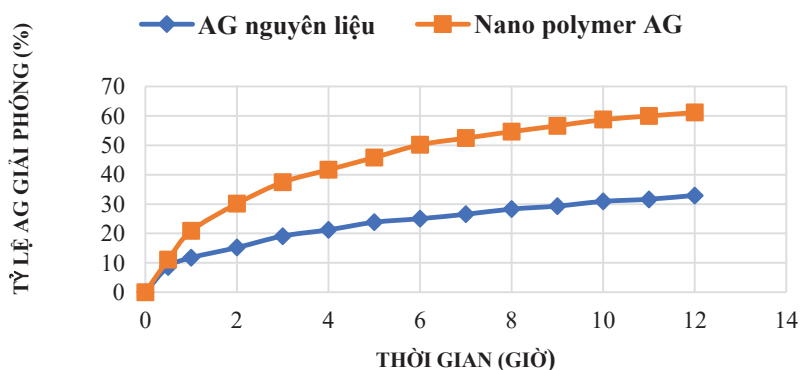
Ảnh chụp TEM của tiểu phân nano polymer AG cho thấy các tiểu phân nano có dạng hình cầu, kích thước tiểu phân đồng đều khoảng 130 - 140nm. Kết quả này phù hợp với kết quả về KTTP và PDI đo được trên máy ZetaSizer.

* Kết quả đánh giá hàm lượng dược chất, hiệu suất nano hóa và độ tan của hệ tiểu phân nano polymer AG:

Hàm lượng AG đạt $11,12\% \pm 0,17$. Hiệu suất nano hóa là 70,68%. Nồng độ bão hòa của tiểu phân nano polymer AG trong nước đạt $182,89 \pm 3,36 \mu\text{g/mL}$, cao gấp 4,51 lần nồng độ bão hòa của AG nguyên liệu ($40,55 \pm 0,83 \mu\text{g/mL}$).

* Kết quả đánh giá khả năng giải phóng *in vitro*:

Kết quả đánh giá khả năng giải phóng *in vitro* của tiểu phân nano polymer AG và AG nguyên liệu được thể hiện ở hình 2.



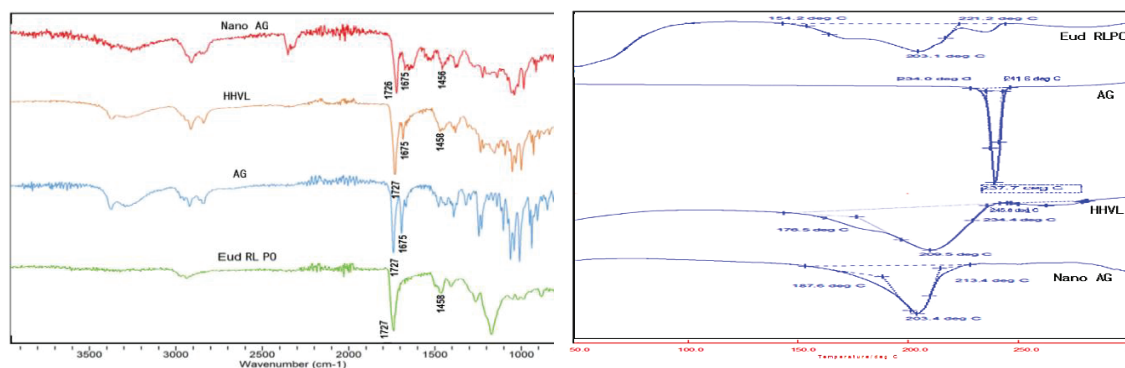
Hình 2. Khả năng giải phóng *in vitro* của tiểu phân nano polymer AG so với bột NL.

Kết quả cho thấy hệ nano polymer AG thể hiện độ hòa tan và khả năng giải phóng dược chất tốt hơn so với AG nguyên liệu, đồng thời kiểm soát tốt quá trình

giải phóng, chứng tỏ bào chế AG dưới dạng tiểu phân nano polymer giúp cải thiện độ hòa tan và khả năng giải phóng của AG.

** Kết quả phân tích phổ hồng ngoại FT-IR và phân tích nhiệt quét vi sai DSC:*

Kết quả đánh giá tương tác hóa học và đặc tính vật lý của tiểu phân nano polymer AG bằng phổ hồng ngoại FT-IR và phổ DSC được thể hiện ở hình 3.



Hình 3. Phổ FT-IR và DSC của các thành phần trong tiểu phân nano polymer AG.

Phổ IR của hỗn hợp vật lý và hệ nano AG đều thể hiện đầy đủ các peak đặc trưng của AG và Eudragit RL PO, cho thấy không có tương tác hóa học giữa dược chất và tá dược. Phân tích DSC cho thấy AG trong hỗn hợp vật lý vẫn ở dạng tinh thể, trong khi trong hệ nano, peak nóng chảy của AG biến mất, chứng tỏ AG tồn tại ở dạng vô định hình trong tiểu phân nano polymer.

KẾT LUẬN

Đã bào chế được tiểu phân nano polymer AG quy mô phòng thí nghiệm bằng phương pháp nhũ hóa bốc hơi dung môi. Công thức tối ưu sử dụng polymer Eudragit RL PO, tỷ lệ polymer/AG 4:1 và lecithin/AG 1:1 (kl/kl), pha nội phân tán trong hỗn hợp DCM/MeOH (9:1), pha ngoại là Tween 80 (0,7%) trong nước. Quá trình đồng nhất hóa thực hiện ở 6.000 vòng/phút trong 10 phút, bốc hơi dung môi trong 3

giờ. Tiểu phân được tinh chế và rắn hóa bằng ly tâm và sấy tĩnh. Sau khi tái phân tán trong nước, hệ có KTTP là $203,2 \pm 7,8\text{nm}$, $\text{PDI} = 0,314 \pm 0,007$, thế Zeta = $+53,2 \pm 0,6\text{mV}$, tiểu phân có hình cầu, độ tan tăng 4,51 lần so với AG nguyên liệu, hiệu suất nano hóa là 70,68%, hàm lượng AG đạt 11,12%. Hệ nano polymer cải thiện giải phóng, kéo dài và kiểm soát quá trình giải phóng AG, phổ IR và DSC xác nhận không có tương tác hóa học, AG tồn tại ở dạng vô định hình.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Dai Y, Chen S-R, Chai L, et al. Overview of pharmacological activities of *Andrographis paniculata* and its major compound Andrographolide. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. 2019; 59(sup1):S17-S29.
2. Burgos RA, Alarcón P, Quiroga J, et al. Andrographolide, an anti-inflammatory multitarget drug: All roads lead to cellular metabolism. *Discovery of Bioactive Ingredients from Natural Products*. 2021; 26(5):171
3. Lu J, Ma Y, Wu J, et al. A review for the neuroprotective effects of andrographolide in the central nervous system. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2019; 117:109078.
4. Ye L, Wang T, Tang L, et al. Poor oral bioavailability of a promising anticancer agent andrographolide is due to extensive metabolism and efflux by P-Glycoprotein. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2011; 100(11):5007-5017.
5. Pawar A, Rajalakshmi S, Mehta P, et al. Strategies for formulation development of andrographolide. *RSC Advances*. 2016; 6(73):69282-69300.
6. Sari R, Widyawaruyanti A, Anindita F, et al. Development of Andrographolide-Carboxymethyl chitosan nanoparticles: Characterization, in vitro release and in vivo antimalarial activity study. *Turkish Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2018; 15(2):136-141.
7. Reis CP, Neufeld RJ, Ribeiro AJ, et al. Nanoencapsulation I. Methods for preparation of drug-loaded polymeric nanoparticles. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*. 2006; 2(1):8-21.
8. Bộ Y tế. Dược điển Việt Nam V. NXB Y học. 2017:1381.
9. Nguyễn Ngọc Chiến, Hồ Hoàng Nhân. Công nghệ nano và ứng dụng trong sản xuất thuốc. NXB Y học. 2019.
10. Chellampillai B, Pawar AP. Andrographolide, a novel bioactive phytoconstituent encapsulated in sustained release biodegradable nanoparticles. *International Journal of Nanotechnology*. 2011; 8(8/9):764-778.

XÂY DỰNG QUY TRÌNH CHẾ TẠO QUE THỬ SẮC KÝ MIỄN DỊCH CẠNH TRANH PHÁT HIỆN OCHRATOXIN A TRONG CÀ PHÊ

**Tổng Đức Minh^{1*}, Nguyễn Văn Chuyên¹, Bùi Khánh Toàn², Nguyễn Văn Ba³,
Nguyễn Thị Thu Trang¹, Lê Tuấn Anh¹, Hoàng Thị Trường¹, Đoàn Bảo Hà¹,
Nguyễn Mạnh Tuấn⁴, Tạ Quang Thành⁵, Vũ Hoàng Anh⁶**

Tóm tắt

Mục tiêu: Xây dựng quy trình chế tạo que thử sắc ký miễn dịch (lateral flow immunochromatography assay - LFIA) cạnh tranh phát hiện Ochratoxin A (OTA) trong cà phê. **Phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu thử nghiệm trong labo. Thực hiện theo 8 bước, với mỗi bước thực hiện nghiên cứu tối ưu các thông số để tăng độ nhạy của que thử. Hiệu quả phát hiện của que thử bao gồm giới hạn phát hiện, độ lặp lại, độ ổn định và phản ứng chéo. **Kết quả:** Kích thước hạt nano vàng 30nm được lựa chọn là thông số tối ưu. Nồng độ kháng thể tối ưu phủ lên hạt nano vàng là 10 µg/mL. Nồng độ OTA-BSA (bovine serum albumin) tối ưu trải trên vạch phát hiện là 1 mg/mL, tạo ra tín hiệu màu đậm và ổn định, giúp phân biệt rõ giữa mẫu dương tính và âm tính. **Kết luận:** Đã phát triển thành công que thử sắc ký miễn dịch cạnh tranh phát hiện OTA trong cà phê với giới hạn phát hiện (limit of detection - LOD) là 4 µg/L.

Từ khóa: Que thử sắc ký miễn dịch; Độ nhạy; Ochratoxin A.

DEVELOPMENT OF A COMPETITIVE LATERAL FLOW IMMUNOCHROMATOGRAPHY ASSAY STRIP FOR THE DETECTION OF OCHRATOXIN A IN COFFEE

Abstract

Objectives: To develop a competitive lateral flow immunochromatography assay (LFIA) strip for the detection of Ochratoxin A (OTA) in coffee. **Methods:** The study was conducted through laboratory experiments following an 8-step process,

¹Khoa Vệ sinh Quân đội, Học viện Quân y

²Viện Vệ sinh Dịch tễ Tây Nguyên

³Bệnh viện Quân y 175

⁴Viện Sốt rét, Ký sinh trùng, Côn trùng Trung ương

⁵Bệnh viện Bắc Thăng Long

⁶Trung tâm Kiểm soát bệnh tật Thành phố Hà Nội

*Tác giả liên hệ: Tổng Đức Minh (minhhoa142@gmail.com)

Ngày nhận bài: 28/4/2025

Ngày được chấp nhận đăng: 22/7/2025

<http://doi.org/10.56535/jmpm.v50i7.1318>

with each step involving the optimization to enhance the sensitivity of the test strip. Main performance indicators of test strips include limit of detection, stability, repeatability, and cross-reaction. **Results:** The optimal size of the gold nanoparticles was determined to be 30nm. The optimal concentration of antibodies coated on the gold nanoparticles was 10 µg/mL. The optimal concentration of OTA-BSA applied on the test line was 1 mg/mL, which produced a strong and stable color signal, allowing for a clear distinction between positive and negative samples. **Conclusion:** A competitive lateral flow immunoassay strip for the detection of OTA in coffee was successfully developed, with a limit of detection of 4 µg/L.

Keywords: Lateral flow immunoassay; Sensitivity; Ochratoxin A.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Ochratoxin A là độc tố nấm mốc, chủ yếu được sản sinh bởi các loài nấm *Aspergillus* và *Penicillium* [1]. Cơ quan Nghiên cứu Ung thư quốc tế đã phân loại OTA là chất gây ung thư nhóm 2B [2]. OTA là chất gây ô nhiễm trong nhiều loại thực phẩm như ngũ cốc, các loại hạt, cà phê... Nếu con người ăn phải thực phẩm bị ô nhiễm OTA với nồng độ > 5 µg/L sẽ gây nguy hiểm nghiêm trọng tới sức khỏe [3]. Để bảo vệ sức khỏe cho con người, việc phát hiện thực phẩm bị nhiễm độc tố nấm mốc là cần thiết.

Một số phương pháp phân tích để xác định OTA bao gồm sắc ký lỏng hiệu năng cao (high-performance liquid chromatography - HPLC), xét nghiệm miễn dịch hấp thụ liên kết với Enzyme (Enzyme-linked immunosorbent - ELISA)... Các phương pháp này yêu

cầu cần có trang thiết bị máy móc, cơ sở vật chất hiện đại, cán bộ thực hiện cần được đào tạo bài bản, thời gian cho kết quả lâu, chi phí cao... Một phương pháp phân tích được ngay ở nơi lấy mẫu, thời gian cho kết quả nhanh, độ nhạy cao, tiết kiệm chi phí và làm được trên cỡ mẫu lớn là cần thiết. Phương pháp đảm bảo được tiêu chí trên là que thử sắc ký miễn dịch dòng chảy bên. Nghiên cứu này được tiến hành nhằm: *Xây dựng quy trình chế tạo que thử sắc ký miễn dịch cạnh tranh phát hiện OTA trong cà phê.*

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

* *Đối tượng nghiên cứu:* Que thử sắc ký miễn dịch cạnh tranh phát hiện nhanh OTA.

* *Vật liệu nghiên cứu:* Độc tố nấm mốc OTA (kháng nguyên OTA).

* *Hóa chất:* Kháng thể kháng OTA (GMP-SMT-147-Ab-1; Genemedi; lô số: P-230730-B55); kháng nguyên OTA (01877; Sigma).

* *Vật tư tiêu hao:* Màng nitrocelullose (HF090MC100; Merck Đức); màng cộng hợp (Standard 17 whatman); màng hút mẫu và màng hút trên (CF4 whatman).

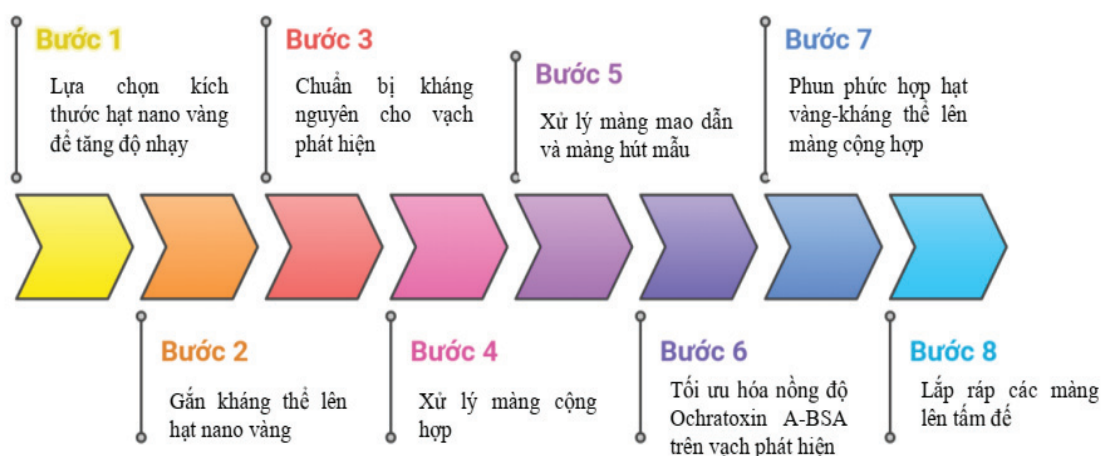
* *Thiết bị nghiên cứu:* Cân phân tích CPA 324S; máy rung, lắc ELISA; máy ly tâm; máy sấy chân không EYELA; hệ thống phun, trải kháng thể CAMAG-AUTOKUN; máy cắt...

2. Phương pháp nghiên cứu

* *Thiết kế nghiên cứu:* Nghiên cứu thử nghiệm trong phòng thí nghiệm.

* *Thời gian và địa điểm nghiên cứu:* Từ tháng 01/2022 - 6/2024 tại Khoa Vệ sinh Quân đội, Học viện Quân y.

Xây dựng quy trình lý thuyết chế tạo que thử sắc ký miễn dịch phát hiện nhanh độc tố OTA trong cà phê. Xây dựng lên quy trình chế tạo bộ xét nghiệm nhanh phát hiện độc tố nấm mốc OTA gồm 8 bước tham khảo từ tác giả Wong RC và CS [4]. Tất cả các bước trong quy trình chế tạo chúng tôi đều tối ưu các thông số xét nghiệm và thực hiện trên cơ sở tiến hành nghiên cứu từ đầu.



Hình 1. Quy trình chung về chế tạo que thử phát hiện nhanh độc tố OTA.

Trong nghiên cứu này, chúng tôi tập trung làm rõ một số kết quả nổi bật của các bước trong quy trình nghiên cứu chế tạo que thử. Tối ưu hóa các thông số xét nghiệm.

- Lựa chọn kích thước của hạt nano vàng để tăng độ nhạy của que thử. Để cải thiện độ nhạy của xét nghiệm kích thước hạt chỉ thị màu đã được tối ưu hóa. Chúng tôi sử dụng 3 loại hạt nano

vàng có kích thước khoảng: 5nm; 20nm và 30nm để tối ưu hóa xét nghiệm.

Đánh giá mẫu đạt: Khi thử nghiệm với cùng một nồng độ kháng nguyên là 1 $\mu\text{g/L}$, hạt có kích thước tối ưu sẽ cho tín hiệu nhạt nhất trên vạch phát hiện.

- Gắn kháng thể nhận diện lên hạt nano vàng và xác định giới hạn phát hiện của que thử.

Đối với LFIA cạnh tranh, mật độ kháng thể bao phủ lên hạt vàng tăng sẽ cần nhiều kháng nguyên trong mẫu để bão hòa kháng thể và ngăn kháng thể kết hợp với kháng nguyên trên vạch thử. Điều này có nghĩa là LOD sẽ cao hơn dự kiến. Do đó, để hạ thấp LOD, chúng tôi cần tối ưu nồng độ kháng thể bao phủ lên hạt vàng, để tạo ra cường độ màu là đậm cho mẫu âm tính và mất màu ở vạch thử nghiệm ở nồng độ kháng nguyên thấp.

Do đó, lượng kháng thể đơn dòng kháng OTA khác nhau được thêm vào với nồng độ là 5 $\mu\text{g/mL}$; 7,5 $\mu\text{g/mL}$; 10 $\mu\text{g/mL}$; 12,5 $\mu\text{g/mL}$; trong 200 μL hạt nano vàng OD 50.

Sau khi tìm được nồng độ kháng thể tối ưu để LFIA có tín hiệu màu và độ nhạy tốt nhất, chúng tôi khảo sát giải nồng độ kháng nguyên OTA là: 0 $\mu\text{g/L}$; 1 $\mu\text{g/L}$; 2 $\mu\text{g/L}$; 4 $\mu\text{g/L}$; 8 $\mu\text{g/L}$; 20 $\mu\text{g/L}$ để tìm giới hạn phát hiện của que thử.

Đánh giá mẫu đạt: Nồng độ kháng thể gắn trên hạt nano vàng được xác

định là tối ưu khi dựng thành que thử và có tín hiệu màu sắc là đậm nhất khi thử nghiệm trên mẫu âm tính.

- Chuẩn bị kháng nguyên OTA-BSA trải trên vạch phát hiện. Chúng tôi xây dựng lên quy trình gắn OTA với BSA.

Đánh giá mẫu đạt: Để kiểm tra gắn OTA với BSA thành công, chúng tôi phân tích kỹ thuật dot-blot. Nồng độ OTA-BSA được nhỏ lên màng mao dẫn để thử nghiệm là 0,1 $\mu\text{g/mL}$ và 1 $\mu\text{g/mL}$. Sau đó dựa vào cường độ tín hiệu màu của OTA-BSA và phức hợp hạt vàng - kháng thể kháng OTA để đánh giá hiệu quả gắn.

- Xử lý màng cộng hợp: Lựa chọn nhiệt độ sấy khô là 27°C và 37°C để đánh giá độ ổn định của màng cộng hợp.

Đánh giá mẫu đạt: Độ ổn định của màng cộng hợp khi khảo sát quá trình sấy khô được đánh giá bằng cường độ màu của que thử khi thử nghiệm trên mẫu âm tính.

- Xử lý màng mao dẫn và xử lý màng hút mẫu: Ngâm màng mao dẫn trong dung dịch đệm bao gồm BSA, chất hoạt động bề mặt và đường trước khi dựng que thử. Hóa chất xử lý màng hút mẫu gồm đệm Borat, Glycine và Tween 20.

- Tối ưu nồng độ kháng nguyên OTA-BSA trên vạch phát hiện: Theo khuyến nghị, LFIA cạnh tranh thường sử dụng nồng độ kháng nguyên trên vạch phát hiện trong khoảng 0,1 -

1 mg/mL [5]. Do đó chúng tôi khảo sát nồng độ kháng nguyên OTA-BSA ở vạch phát hiện là 2 mg/mL; 1 mg/mL; 0,5 mg/mL; 0,25 mg/mL; 0,125 mg/mL và 0,0625 mg/mL, sau đó phủ lên vạch phát hiện của màng nitrocelullose.

Đánh giá mẫu đạt: Nồng độ kháng nguyên tối ưu là nồng độ OTA-BSA thấp nhất cho tín hiệu màu sắc đậm trên vạch phát hiện khi thử nghiệm trên mẫu âm tính.

- Trải kháng nguyên OTA-BSA lên vạch thử và kháng thể kháng chuột lên vạch kiểm soát. Chúng tôi sử dụng máy phun Autokun HGS 510 để phun kháng nguyên OTA-BSA và kháng thể kháng chuột lên vạch phát hiện và vạch kiểm chứng để tăng độ nhạy của que thử.

- Lắp ráp các màng lên tấm đế: Để tối ưu hóa LFIA, các khoảng cách chồng lấn giữa các vật liệu đã được sửa đổi để được dòng chảy tốt hơn trong giải thử nghiệm do đó cải thiện được sự hình thành phức hợp. Thể tích mẫu tối thiểu là 80 μ L.

** Chuẩn bị mẫu thực nghiệm (pha chủ động OTA vào cà phê):*

Các mẫu cà phê (n = 25) được xác định là âm tính với OTA bằng phương pháp phân tích HPLC được chuẩn bị như sau. Cân 1 gam cà phê xay, hòa tan trong 5mL PBS 10mM chứa 50% methanol, sau đó mẫu được trộn, lắc mạnh và rung siêu âm. Sau khi ly tâm ở

tốc độ 10.000 vòng/phút trong thời gian 15 phút; phần dung dịch nổi phía trên được lọc qua màng lọc kích thước 0,45 μ m để loại bỏ tạp chất. Tiếp theo dung dịch lọc được pha loãng với đệm chạy theo tỷ lệ 1:20. Sau đó, chất chuẩn OTA ở các nồng độ 0; 1; 2; 4; 8 μ g/L được thêm vào phần dung dịch cà phê đã pha loãng. Cuối cùng, que thử được sử dụng để phân tích mẫu cà phê có chứa OTA.

3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu thuộc đề tài cấp Nhà nước “Nghiên cứu đặc điểm nhiễm độc tố vi nấm trong một số thực phẩm tại Việt Nam và chế tạo que thử bán định lượng phát hiện nhanh, đồng thời một số độc tố vi nấm”, mã số ĐTĐL.CN-04/21, được thực hiện theo Quyết định số 1707/QĐ-BKHCN ngày 23/6/2020 của Bộ Khoa học và Công nghệ. Số liệu nghiên cứu được Khoa Vệ sinh 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

Qua nghiên cứu, chúng tôi đã xây dựng được quy trình chế tạo que thử phát hiện nhanh OTA trong cà phê quy mô phòng thí nghiệm như sau:

** Lựa chọn kích thước của hạt nano vàng:*

Qua nghiên cứu, cho thấy hạt nano vàng kích thước 30nm có độ nhạy cao

nhất với LOD là 4 $\mu\text{g/L}$ và khoảng phát hiện từ 1 - 4 $\mu\text{g/L}$. Do đó, kích thước 30nm được chọn cho các nghiên cứu tiếp theo.

* *Gắn kháng thể nhận diện lên hạt nano vàng:*

Kết quả khi gắn kháng thể nhận diện lên hạt nano vàng như sau:

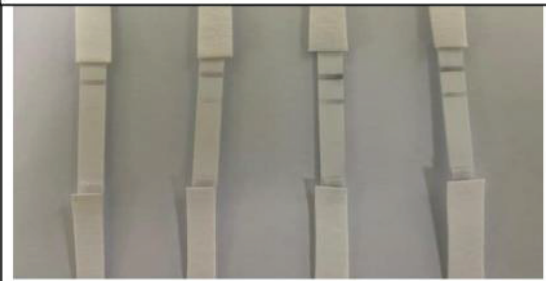
pH tối ưu khi gắn kháng thể: pH 7,2 tạo ra hiệu quả gắn kháng thể cao nhất.

Nồng độ kháng thể tối ưu: 10 $\mu\text{g/mL}$ giúp tạo ra tín hiệu màu rõ nhất trên que thử.

Dùng que thử với lượng kháng thể thêm vào là 5 $\mu\text{g/mL}$; 7,5 $\mu\text{g/mL}$; 10 $\mu\text{g/mL}$; 12,5 $\mu\text{g/mL}$. Nồng độ kháng nguyên OTA chuẩn được khảo sát là

1 $\mu\text{g/L}$. Kết quả thử nghiệm trên que thử cho thấy khi tăng nồng độ kháng thể bao phủ lên hạt vàng tạo ra cường độ màu trên vạch phát hiện và vạch chứng đậm hơn (Hình 2a). Nồng độ kháng thể nhìn rõ vạch phát hiện và vạch đối chứng là 10 $\mu\text{g/mL}$ (cỡ mẫu $n = 5$, độ lặp lại của thử nghiệm là 5/5 mẫu). Do đó, chúng tôi lựa chọn nồng độ kháng thể bao phủ lên hạt vàng là 10 $\mu\text{g/mL}$.

Giới hạn phát hiện trong nghiên cứu của chúng tôi là 4 $\mu\text{g/L}$ (Hình 2b). Vì tiêu chuẩn cho phép của OTA trong cà phê là 5 $\mu\text{g/L}$, nên với LOD là 4 $\mu\text{g/L}$ chúng tôi có thể đánh giá mẫu cà phê là đạt tiêu chuẩn hay vượt tiêu chuẩn cho phép.

5	7,5	10	12,5 $\mu\text{g/mL}$	8 $\mu\text{g/L}$	4 $\mu\text{g/L}$	2 $\mu\text{g/L}$	1 $\mu\text{g/L}$	0 $\mu\text{g/L}$
								
(a) Cường độ màu ở vùng thử nghiệm phụ thuộc nồng độ kháng thể gắn trên hạt nano vàng				(b) Nồng độ chất chuẩn OTA là 0 $\mu\text{g/L}$; 1,0 $\mu\text{g/L}$; 2,0 $\mu\text{g/L}$; 4,0 $\mu\text{g/L}$; 8,0 $\mu\text{g/L}$				

Hình 2. (a) Hình ảnh que thử OTA với nồng độ kháng thể bao phủ lên hạt từ là 5 $\mu\text{g/mL}$; 7,5 $\mu\text{g/mL}$; 10 $\mu\text{g/mL}$; 12,5 $\mu\text{g/mL}$; (b) Giới hạn phát hiện của que thử.

* *Chuẩn bị kháng nguyên để phủ OTA-BSA trên vạch phát hiện trên màng nitrocellulose:*

Tỷ lệ mol OTA:BSA tối ưu là 40:1 tại pH 9,5.

Nhiệt độ tối ưu: 27°C cho hiệu quả gắn tốt hơn so với 37°C.

- * *Xử lý màng cộng hợp:*
Dung dịch đệm tối ưu: Borat 10mM (pH 7,2) chứa trehalose 10%, Sucrose 10%, Glycine 2%, tween 20 1% giúp ổn định kháng thể trên màng cộng hợp.
Nhiệt độ sấy tối ưu: 27°C với thời gian 1 giờ giúp duy trì độ ổn định của kháng thể.
- * *Xử lý màng mao dẫn và màng hút mẫu:*
Màng mao dẫn: Dung dịch đệm Borat pH 7,2 chứa Sucrose 3%, Glycine 2%, Tween 20 1% đạt hiệu quả tốt nhất trong việc ổn định tín hiệu màu.
Màng hút mẫu: Dung dịch đệm Borat pH 9,0 chứa Glycine 2%, tween 20 0,05% giúp tối ưu tín hiệu màu trên màng hút mẫu.
- * *Tối ưu hóa nồng độ OTA-BSA trên vạch phát hiện:*
Nồng độ OTA-BSA tối ưu: 1 mg/mL trên vạch phát hiện.

Bảng 1. Tối ưu nồng độ kháng nguyên OTA-BSA.

Thử nghiệm trên mẫu âm tính	Nồng độ OTA-BSA (mg/mL)					
	2,0	1,0	0,5	0,25	0,125	0,0625
Cường độ màu trên vạch phát hiện	++	++	+	-	-	-
Số lần tiến hành	5	5	5	5	5	5
Số mẫu đạt	5	5	3	0	0	0

(++: Cường độ màu đỏ đậm; +: Cường độ màu nhạt; -: Không màu)

Nồng độ kháng nguyên OTA-BSA là 1 mg/mL và 2 mg/mL có tín hiệu màu đậm hơn so với các nồng độ khác (độ lặp lại của thử nghiệm là 5/5 mẫu). Nồng độ tối ưu là nồng độ OTA-BSA thấp nhất cho tín hiệu màu sắc đậm trên vạch phát hiện khi thử nghiệm trên mẫu âm tính. Do đó, chúng tôi lựa chọn nồng độ OTA-BSA tối ưu là 1 mg/mL. Nồng độ kháng thể IgG kháng chuột trải trên vạch đối chứng là 1 mg/mL.

* *Phun kháng thể và trải kháng nguyên trên vạch phát hiện:*

Thể tích phun tối ưu: 5µL phức hợp hạt vàng - kháng thể lên màng cộng hợp.

Nồng độ kháng nguyên OTA-BSA trải trên vạch phát hiện là 1 mg/mL.

* *Lắp ráp các màng lên tấm đế:*

Độ rộng của que thử 3mm. Khoảng cách tối ưu đối với vạch thử: Cách màng cộng hợp 12 - 13mm; vạch kiểm soát cách vạch thử là 5mm.

BÀN LUẬN

1. Kết quả tối ưu hóa nồng độ kháng thể hấp thụ trên hạt nano vàng

Nồng độ kháng thể bao phủ lên hạt vàng trong nghiên cứu của chúng tôi là 10 $\mu\text{g/mL}$, thấp hơn so với tác giả Yiqiang Chen và CS [6]. Nồng độ kháng thể bao phủ trên bề mặt hạt nano vàng khác nhau giữa hai nghiên cứu có thể là do phương pháp gắn kháng thể. Phương pháp gắn kháng thể lên hạt nano vàng trong nghiên cứu của chúng tôi là gắn định hướng nên nồng độ kháng thể tiêu thụ sẽ ít hơn so với phương pháp gắn ngẫu nhiên.

2. Tối ưu nồng độ kháng nguyên OTA-BSA trên vạch phát hiện

Hiệu suất phân tích LFIA cạnh tranh bị ảnh hưởng bởi nồng độ OTA-BSA trải trên vạch phát hiện. Chúng tôi nhận thấy khi sử dụng nồng độ OTA-BSA trải trên vạch phát hiện là 1 mg/mL thì có cường độ màu đậm khi thử nghiệm trên mẫu âm tính. Đối với thử nghiệm nồng độ OTA-BSA trải trên vạch phát hiện 0,5 mg/mL , tín hiệu màu trên vạch phát hiện là nhạt. Điều này được giải thích do nồng độ thấp của kháng nguyên sẽ giữ được ít phức hợp hạt vàng - kháng thể. Do đó, thông số tối ưu là 1 mg/mL được lựa chọn để thử nghiệm các thông số tiếp theo.

3. Giới hạn phát hiện OTA bằng que thử được sản xuất

Giới hạn phát hiện trong nghiên cứu của chúng tôi là 4 $\mu\text{g/L}$. Giới hạn phát hiện của que thử trong nghiên cứu của chúng tôi là cao hơn so với nghiên cứu của tác giả Xin Li và thấp hơn so với Jihea Moon [7, 8]. Nếu so sánh phương pháp phát hiện độc tố nấm mốc OTA với các nghiên cứu khác trên thế giới thì giới hạn phát hiện là 4 $\mu\text{g/mL}$ chưa phải là tốt nhất. Vì vậy, chúng tôi sẽ tiếp tục nghiên cứu, và hy vọng rằng có thể phát triển thành công bộ kit có các ưu điểm tốt hơn trong tương lai.

KẾT LUẬN

Chúng tôi đã phát triển thành công que thử sắc ký miễn dịch cạnh tranh phát hiện OTA trong cà phê với ngưỡng phát hiện là 4 $\mu\text{g/L}$.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. YN Gao, CQ Wu, JQ Wang, et al. N. Metabolomic Analysis Reveals the Mechanisms of Hepatotoxicity Induced by Aflatoxin M1 and Ochratoxin A. *Toxins (Basel)*. 2022 Feb 15; 14(2):141. DOI: 10.3390/toxins14020141.
2. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Some traditional herbal medicines, some mycotoxins naphthalene and styrene. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum*. 2002; 82:1-556. PMCID: PMC4781602.

3. Stoev SD. Long term preliminary studies on toxic and carcinogenic effect of individual or simultaneous exposure to ochratoxin A and penicillic acid in mice. *Toxicon*. 2020 Sep; 184:192-201. DOI: 10.1016/j.toxicon.2020.06.013.
4. Wong RC, Harley YT. Lateral Flow Immunoassay. Humana Press. *Springer Science & Business Media*. 2009. DOI 10.1007/978-1-59745-240-3.
5. Claudio Parolo, Amadeo Sena-Torralba, José Francisco Bergua, et al. Tutorial: Design and fabrication of nanoparticlebased lateral-flow immunoassays. *Nature Protocols*. 2020 Dec; 15(12): 3788-3816. DOI: 10.1038/s41596-020-0357-x.
6. Yiqiang Chen, Qian Chen, Miaomiao Han, et al. Development and optimization of a multiplex lateral flow immunoassay for the simultaneous determination of three mycotoxins in corn, rice and peanut. *Food Chemistry*. 2016 Dec 15; 213:478-484. DOI: 10.1016/j.foodchem.2016.06.116.
7. Xin Li, Peiwu Li, Qi Zhang, et al. Multi-component immunochromatographic assay for simultaneous detection of aflatoxin B1, ochratoxin A and zearalenone in agro-food. *Biosensors and Bioelectronics*. 2013 Nov 15; 49:426-32. DOI: 10.1016/j.bios.2013.05.039.
8. Jihea Moon, Giyoung Kim, Sangdae Lee. Development of nanogold-based lateral flow immunoassay for the detection of Ochratoxin A in buffer systems. *Journal of Nanoscience and Nanotechnology*. 2013 Nov; 13(11):7245-9. DOI: 10.1166/jnn.2013.8099.

ĐÁNH GIÁ ĐỘC TÍNH CẤP VÀ BÁN TRƯỜNG DIỄN CỦA CAO LÔNG HOẠT LẠC CHỈ THỐNG TRÊN ĐỘNG VẬT THỰC NGHIỆM

Lê Ngọc Bích Sơn¹, Nguyễn Thanh Hà Tuấn², Nguyễn Thị Như Quỳnh³

Lê Thị Thanh Nhạn³, Trần Ích Quân³

Nguyễn Thị Diệu Linh³, Đỗ Thị Hương Lan^{2}*

Tóm tắt

Mục tiêu: Xác định độc tính cấp, bán trường diễn của cao lông Hoạt lạc chỉ thống.

Phương pháp nghiên cứu: Xác định độc tính cấp trên chuột nhắt trắng theo Litchfield - Wilcoxon, đánh giá độc tính bán trường diễn trên chuột cống trắng theo hướng dẫn của WHO, Bộ Y tế. **Kết quả:** Chưa xác định được LD₅₀ trên chuột nhắt trắng, với mức liều tối đa chuột có thể uống là 300mL cao lông/kg. Độc tính bán trường diễn trong 90 ngày: Tình trạng chung, các chỉ số huyết học, sinh hóa và mô học gan, lách, thận của chuột giữa lô chứng và hai lô dùng thuốc không có sự khác biệt ($p > 0,05$). **Kết luận:** Cao lông Hoạt lạc chỉ thống không gây độc tính cấp trên chuột nhắt trắng và an toàn với các mức liều dùng trong đánh giá độc tính bán trường diễn ở chuột cống trắng.

Từ khóa: Hoạt lạc chỉ thống; Độc tính cấp; Độc tính bán trường diễn.

EVALUATION OF ACUTE AND SUBCHRONIC TOXICITY OF HOAT LAC CHI THONG LIQUID EXTRACT IN EXPERIMENTAL ANIMALS

Abstract

Objectives: To evaluate the acute and sub-chronic toxicity of Hoat Lac Chi Thong liquid extract. **Methods:** The oral acute toxicity was studied in Swiss mice using the Litchfield-Wilcoxon method. The oral sub-chronic toxicity was studied in Wistar rats, following the guidelines of the WHO and the Ministry of Health. **Results:** The LD₅₀ could not be determined following oral administration in Swiss mice, even at the maximum administrable dose of 300 mL/kg body weight.

¹Cục Quản lý Y, Dược Cổ truyền

²Học viện Quân y

³Khoa Y, Trường Đại học Kinh doanh và Công nghệ Hà Nội

*Tác giả liên hệ: Đỗ Thị Hương Lan (huonglan1811@gmail.com)

Ngày nhận bài: 15/5/2025

Ngày được chấp nhận đăng: 23/7/2025

<http://doi.org/10.56535/jmpm.v50i7.1357>

Subchronic toxicity for 90 days: General condition, hematological, biochemical, and histological indices of liver, spleen, and kidney of rats between the control group and the two groups using the drug had no difference ($p > 0.05$). **Conclusion:** Hoat lac chi thong liquid extract does not cause acute toxicity and is safe at the dose levels used in the 90-day subchronic toxicity evaluation in Wistar rats.

Keywords: Hoat lac chi thong; Acute toxicity; Sub-chronic toxicity.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Thoái hóa cột sống thắt lưng là bệnh xảy ra khi đĩa đệm và khớp bị tổn thương. Số người trẻ tuổi mắc bệnh thoái hóa cột sống ngày càng nhiều hơn, làm cho người bệnh đau, hạn chế vận động, ảnh hưởng chất lượng cuộc sống [1]. Điều trị đau do thoái hóa cột sống thắt lưng có thể nhờ nội, ngoại khoa hay vật lý trị liệu... giúp làm giảm triệu chứng, nhưng chức năng thắt lưng của bệnh nhân không được cải thiện nhiều, hiệu quả điều trị tổng thể còn những hạn chế nhất định [2].

Y học cổ truyền có nhiều bài thuốc từ thảo dược được coi là phương pháp tiềm năng để điều trị các chứng đau do thoái hóa. Nhóm tác giả đã phát triển bài thuốc Hoat lac chi thong nhằm điều trị hội chứng thoát vị lưng hông do thoái hóa cột sống. Để có cơ sở khoa học về tính an toàn của cao lỏng Hoat lac chi thong, nghiên cứu được tiến hành nhằm: *Xác định độc tính cấp và đánh giá độc tính bán trường diễn của cao lỏng trên chuột.*

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

Cao lỏng Hoat lac chi thong do Viện Nghiên cứu Tuệ Tĩnh cung cấp, đạt tiêu chuẩn cơ sở. Cao đóng chai 200mL, tương đương với 1 thang thuốc 200g dược liệu khô gồm các vị thuốc: Đương quy 15g, Đan sâm 30g, Nhũ hương 10g, Một dược 10g, Hoàng kỳ 30g, Ngưu tất 15g, Tục đoạn 15g, Độc hoạt 15g, Đỗ trọng 20g, Tang ký sinh 20g, Cốt khí củ 20g.

* *Động vật trong nghiên cứu:* Chuột nhắt trắng dòng Swiss, nặng 20 ± 2 g và chuột cống trắng dòng Wistar, nặng 200 ± 20 g, đủ tiêu chuẩn thí nghiệm. Chuột được nuôi trong điều kiện thí nghiệm 10 ngày trước nghiên cứu bằng thức ăn riêng, uống nước theo nhu cầu.

* *Thiết bị, hóa chất trong nghiên cứu:* Máy xét nghiệm sinh hoá 3000 Evolution, máy xét nghiệm huyết học Humancout 30TS và các hóa chất, dụng cụ thí nghiệm khác.

* *Địa điểm và thời gian nghiên cứu:* Tại Bộ môn Dược lý, Viện Đào tạo

Dược, Học viện Quân y và Bộ môn - Khoa Giải phẫu bệnh - Pháp y, Bệnh viện Quân y 103, Học viện Quân y từ tháng 10/2022 - 02/2023.

2. Phương pháp nghiên cứu

* *Độc tính cấp*: Đánh giá độc tính cấp, xác định LD₅₀ của cao lỏng Hoạt lạc chỉ thống theo đường uống ở chuột nhắt trắng dòng Swiss bằng phương pháp Litchfield - Wilcoxon [3].

Đầu tiên, chuột được chia ngẫu nhiên thành 2 lô; sau khi nhịn ăn 12 giờ, chuột ở lô 1 được uống cao lỏng 2:1 với thể tích 3 mL/ngày/con, đây là mức liều cao nhất chuột có thể uống, chuột ở lô 2 uống nước theo nhu cầu, (cao lỏng 2:1 thu được bằng cách cô cách thủy cao lỏng 1:1 ban đầu). Nếu ở mức liều cao nhất có chuột chết thì sẽ cho các lô chuột khác uống các mức liều khác nhau, để tìm mức liều thấp nhất gây chết 100% số chuột, liều cao nhất không gây chết chuột và các liều trung gian. Theo dõi chuột hết ngày thứ 7 sau khi uống cao lỏng lần đầu, nếu có chuột chết thì sẽ phẫu tích để quan sát các tạng.

* *Độc tính bán trường diễn*: Trên chuột cống trắng, theo hướng dẫn của Bộ Y tế, Tổ chức Y tế Thế giới và OECD [3 - 5].

Chuột được chia ngẫu nhiên thành 3 lô, mỗi lô 10 con. Lô chứng: Chuột uống nước cất 10 mL/kg/ngày. Lô trị 1:

Chuột uống cao lỏng liều 8,4 mL/kg/ngày. Lô trị 2: Chuột uống cao lỏng liều 25,2 mL/kg/ngày trong 90 ngày.

Đánh giá tình trạng chung, chỉ số huyết học, sinh hóa máu tại 3 mốc thời gian: Xuất phát điểm, sau 45 ngày, sau 90 ngày uống thuốc. Vào ngày thứ 90, mổ ngẫu nhiên mỗi lô 5 chuột, quan sát đại thể, làm tiêu bản mô bệnh học gan, lách, thận.

* *Xử lý số liệu*: Bằng SPSS 20.0, so sánh các giá trị trung bình dùng One-way ANOVA. Số liệu được trình bày dưới dạng Mean $\pm$ SD. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu tuân thủ quy trình chặt chẽ về đạo đức trong nghiên cứu y học trên động vật thực nghiệm của Học viện Quân y. Số liệu nghiên cứu được Trường Đại học Kinh doanh và Công nghệ 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. Kết quả độc tính cấp

Trong 72 giờ sau uống cao lỏng và đến hết 7 ngày, chuột ở các lô đều bình thường, không có dấu hiệu ngộ độc, không có chuột chết. Ở liều cao nhất có thể cho chuột uống là 300 mL/kg thể trọng, không xác định được độc tính cấp và LD₅₀ của cao lỏng Hoạt lạc chỉ thống.

2. Kết quả độc tính bán trường diễn

* *Tình trạng chung*: Chuột ở các lô hoạt động, ăn uống bình thường, mắt trong, lông mượt, phân thành khuôn. Về cân nặng chuột, không có sự khác biệt đáng kể giữa các lô dùng cao lỏng với lô chứng tại các thời điểm nghiên cứu ($p > 0,05$).

* *Kết quả đánh giá công thức máu chuột*:

Bảng 1. Kết quả đánh giá công thức máu chuột ($\bar{X} \pm SD$, $n = 10$ ở mỗi lô).

Chỉ số nghiên cứu	Lô	D0	D45	D90	P giữa các thời điểm
Số lượng hồng cầu (T/L)	Lô chứng (1)	$7,16 \pm 0,91$	$7,24 \pm 1,06$	$7,12 \pm 0,88$	$p_{2-1} > 0,05$
	Lô 1 (2)	$7,09 \pm 0,85$	$7,19 \pm 0,97$	$7,15 \pm 1,12$	$p_{3-2} > 0,05$
	Lô 2 (3)	$8,01 \pm 0,72$	$7,15 \pm 1,12$	$7,17 \pm 1,01$	$p_{3-1} > 0,05$
	P giữa các lô	$> 0,05$	$> 0,05$	$> 0,05$	
HL huyết sắc tố (g/dL)	Lô chứng (1)	$12,89 \pm 1,31$	$12,98 \pm 1,26$	$13,02 \pm 1,42$	$p_{2-1} > 0,05$
	Lô 1 (2)	$13,06 \pm 1,15$	$13,01 \pm 1,11$	$12,90 \pm 1,41$	$p_{3-2} > 0,05$
	Lô 2 (3)	$12,91 \pm 1,61$	$12,99 \pm 1,27$	$13,11 \pm 1,93$	$p_{3-1} > 0,05$
	P giữa các lô	$> 0,05$	$> 0,05$	$> 0,05$	
HL hemotocrit (%)	Lô chứng (1)	$33,02 \pm 5,64$	$32,65 \pm 6,12$	$33,06 \pm 6,91$	$p_{2-1} > 0,05$
	Lô 1 (2)	$32,58 \pm 6,09$	$31,91 \pm 5,89$	$32,76 \pm 6,53$	$p_{3-2} > 0,05$
	Lô 2 (3)	$32,83 \pm 6,34$	$32,46 \pm 5,26$	$32,90 \pm 6,72$	$p_{3-1} > 0,05$
	P giữa các lô	$> 0,05$	$> 0,05$	$> 0,05$	
TTTB hồng cầu (fL)	Lô chứng (1)	$46,32 \pm 3,85$	$45,34 \pm 5,96$	$46,01 \pm 4,25$	$p_{2-1} > 0,05$
	Lô 1 (2)	$45,89 \pm 4,21$	$45,26 \pm 3,96$	$46,31 \pm 5,89$	$p_{3-2} > 0,05$
	Lô 2 (3)	$46,52 \pm 5,66$	$45,95 \pm 4,45$	$46,39 \pm 5,56$	$p_{3-1} > 0,05$
	P giữa các lô	$> 0,05$	$> 0,05$	$> 0,05$	
Số lượng tiểu cầu (G/L)	Lô chứng (1)	$563,60 \pm 163,41$	$581,20 \pm 147,39$	$516,30 \pm 160,12$	$p_{2-1} > 0,05$
	Lô 1 (2)	$528,10 \pm 153,11$	$484,70 \pm 113,64$	$463,40 \pm 132,82$	$p_{3-2} > 0,05$
	Lô 2 (3)	$591,80 \pm 135,29$	$582,60 \pm 119,58$	$577,50 \pm 126,43$	$p_{3-1} > 0,05$
	P giữa các lô	$> 0,05$	$> 0,05$	$> 0,05$	
Số lượng bạch cầu (G/L)	Lô chứng (1)	$7,04 \pm 1,15$	$6,96 \pm 1,06$	$6,81 \pm 1,24$	$p_{2-1} > 0,05$
	Lô 1 (2)	$6,97 \pm 1,49$	$6,86 \pm 1,25$	$6,75 \pm 1,31$	$p_{3-2} > 0,05$
	Lô 2 (3)	$7,10 \pm 1,68$	$7,01 \pm 1,42$	$6,92 \pm 1,17$	$p_{3-1} > 0,05$
	P giữa các lô	$> 0,05$	$> 0,05$	$> 0,05$	

(HL: Hàm lượng; TTTB: Thể tích trung bình)

Sau 45 ngày và 90 ngày dùng cao lỏng, các chỉ tiêu xét nghiệm công thức máu chuột ở lô 1 và lô 2 không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô chứng và giữa các thời điểm nghiên cứu ở trong cùng 1 lô ($p > 0,05$).

* Kết quả sinh hóa máu đánh giá chức năng gan:

Bảng 2. Kết quả sinh hóa máu đánh giá chức năng gan ($\bar{X} \pm SD$, n = 10 ở mỗi lô).

Chỉ số	Lô	D0	D45	D90	p
Hoạt độ AST (UI/L)	Lô chứng (1)	99,25 $\pm$ 18,22	96,81 $\pm$ 18,40	95,49 $\pm$ 11,14	p ₂₋₁ > 0,05
	Lô 1 (2)	95,82 $\pm$ 17,74	97,44 $\pm$ 12,02	92,28 $\pm$ 17,26	p ₃₋₂ > 0,05
	Lô 2 (3)	96,93 $\pm$ 20,54	94,92 $\pm$ 14,25	98,01 $\pm$ 13,68	p ₃₋₁ > 0,05
	p	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Hoạt độ ALT (UI/L)	Lô chứng (1)	75,47 $\pm$ 15,62	79,16 $\pm$ 17,93	74,69 $\pm$ 13,88	p ₂₋₁ > 0,05
	Lô 1 (2)	80,26 $\pm$ 12,73	83,81 $\pm$ 18,20	77,63 $\pm$ 15,22	p ₃₋₂ > 0,05
	Lô 2 (3)	71,96 $\pm$ 17,31	83,30 $\pm$ 14,07	71,15 $\pm$ 14,91	p ₃₋₁ > 0,05
	p	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Albumin (g/dL)	Lô chứng (1)	22,18 $\pm$ 3,64	21,63 $\pm$ 2,93	22,80 $\pm$ 2,76	p ₂₋₁ > 0,05
	Lô 1 (2)	21,91 $\pm$ 2,82	22,16 $\pm$ 3,17	22,50 $\pm$ 3,03	p ₃₋₂ > 0,05
	Lô 2 (3)	20,99 $\pm$ 2,96	22,05 $\pm$ 2,81	22,12 $\pm$ 2,65	p ₃₋₁ > 0,05
	p	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Bilirubin toàn phần (mmol/L)	Lô chứng (1)	51,32 $\pm$ 11,50	50,68 $\pm$ 16,40	52,75 $\pm$ 13,62	p ₂₋₁ > 0,05
	Lô 1 (2)	53,12 $\pm$ 9,98	51,84 $\pm$ 17,09	52,36 $\pm$ 13,27	p ₃₋₂ > 0,05
	Lô 2 (3)	53,41 $\pm$ 15,86	52,09 $\pm$ 14,29	52,19 $\pm$ 12,11	p ₃₋₁ > 0,05
	p	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Cholesterol toàn phần (mmol/L)	Lô chứng (1)	2,01 $\pm$ 0,36	2,08 $\pm$ 0,46	1,92 $\pm$ 0,51	p ₂₋₁ > 0,05
	Lô 1 (2)	1,97 $\pm$ 0,43	2,04 $\pm$ 0,54	1,89 $\pm$ 0,62	p ₃₋₂ > 0,05
	Lô 2 (3)	2,04 $\pm$ 0,58	2,11 $\pm$ 0,46	1,95 $\pm$ 0,50	p ₃₋₁ > 0,05
	p	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Các chỉ số xét nghiệm sinh hóa máu đánh giá chức năng gan của chuột ở lô 1 và 2 không khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô chứng và giữa các thời điểm nghiên cứu ở trong cùng 1 lô (p > 0,05).

* Kết quả sinh hóa máu đánh giá chức năng thận:

Bảng 3. Kết quả creatinine máu đánh giá chức năng thận ($\bar{X} \pm SD$, n = 10 ở mỗi lô).

Chỉ tiêu nghiên cứu	Lô chứng (1)	Lô 1 (2)	Lô 2 (3)	p
Trước thí nghiệm (a)	85,04 $\pm$ 11,92	87,26 $\pm$ 12,26	86,44 $\pm$ 12,58	p ₂₋₁ > 0,05
Sau 45 ngày (b)	89,48 $\pm$ 11,89	85,80 $\pm$ 10,93	88,35 $\pm$ 12,41	p ₃₋₂ > 0,05
Sau 90 ngày (c)	86,66 $\pm$ 12,75	83,99 $\pm$ 12,02	83,01 $\pm$ 12,64	p ₃₋₁ > 0,05
p trong cùng lô	p _{b,c,d-a} > 0,05; p _{c,d-b} > 0,05; p _{d-c} > 0,05			-

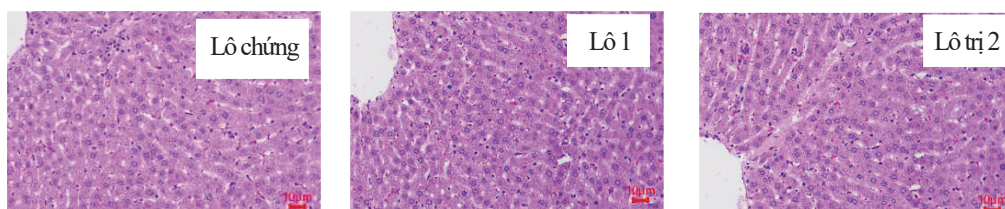
Creatinine máu chuột ở lô 1 và 2 không khác biệt có ý nghĩa so với lô chứng và giữa các thời điểm nghiên cứu ở trong cùng 1 lô (p > 0,05).

* Kết quả mô bệnh học tạng của chuột thí nghiệm:

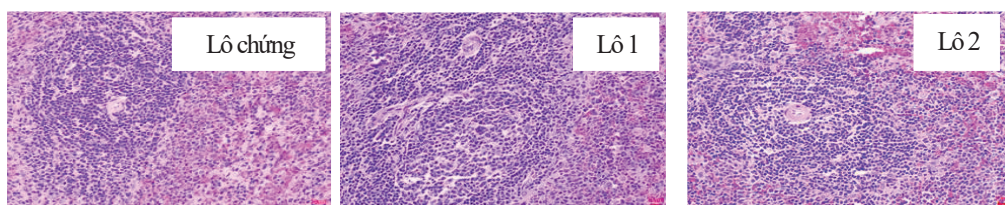


Hình 1. Hình ảnh đại thể gan, lách, thận của chuột ở các lô.

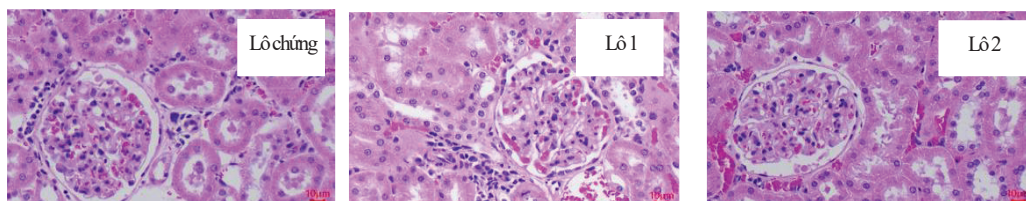
Các tạng ở lô 1, 2 có màu nâu đỏ thẫm đồng đều, không có bất thường, không khác biệt so với tạng của chuột ở lô chứng.



Hình 2. Hình ảnh mô bệnh học gan chuột nhuộm HE (x 400).



Hình 3. Hình ảnh mô bệnh học lách chuột nhuộm HE (x 400).



Hình 4. Hình ảnh mô bệnh học thận chuột nhuộm HE (x 400).

Vi thể gan, lách, thận của chuột ở lô 1, 2 không khác biệt so với ở lô chứng, không có ổ xuất huyết, hoại tử (tế bào gan không bị thoái hóa; lách chuột có vùng tủy trắng màu xanh đậm, tập trung nang lympho, vùng tủy đỏ màu xanh đỏ, với xoang nang có hồng cầu, đại thực bào; cấu trúc các vùng thận bình thường).

BÀN LUẬN

1. Độc tính cấp

Kết quả nghiên cứu cho thấy chưa xác định được LD₅₀ của cao lỏng Hoạt lạc chỉ thống theo đường uống trên chuột nhắt trắng với liều cao nhất chuột có thể uống là 300 mL/kg/24 giờ, gấp 21 lần mức liều dự kiến có hiệu quả, không có bất cứ biểu hiện bất thường của tình trạng ngộ độc khi dùng mẫu thử liều cao. Như vậy, cao lỏng Hoạt lạc chỉ thống có tính an toàn cao. Kết quả này phù hợp với việc sử dụng bài thuốc Hoạt lạc chỉ thống dạng cao lỏng, hiện chưa có bệnh nhân nào xuất hiện tác dụng không mong muốn [6].

2. Độc tính bán trường diễn

Theo hướng dẫn của Bộ Y tế (Việt Nam) và Tổ chức Y tế Thế giới, nếu mẫu thử dự kiến dùng trên người là sử dụng hàng ngày và > 30 ngày, thì thời

gian nghiên cứu bán trường diễn trên động vật là 3 tháng. Như vậy, nghiên cứu bán trường diễn mà nhóm tác giả thực hiện đã đảm bảo được quy định này [3, 4].

Nghiên cứu cho thấy các chỉ số huyết học, sinh hóa máu đánh giá chức năng gan, thận của chuột sau uống cao lỏng Hoạt lạc chỉ thống trong thời gian 45 và 90 ngày không có khác biệt đáng kể so với lô chứng và giữa các thời điểm nghiên cứu ở trong cùng 1 lô ($p > 0,05$). Kết quả này phù hợp với hình ảnh mô bệnh học gan, lách, thận thu được, kết quả mô bệnh học cho thấy cấu trúc vi thể gan, lách, thận ở hai lô uống cao lỏng Hoạt lạc chỉ thống không khác biệt so với lô chứng.

KẾT LUẬN

Cao lỏng Hoạt lạc chỉ thống không gây độc tính cấp và an toàn ở các mức liều dùng 8,4 mL/kg/ngày và 25,2 mL/kg/ngày nhằm đánh giá độc tính bán trường diễn trong 90 ngày trên chuột cống trắng.

Lời cảm ơn: Nhóm nghiên cứu xin cảm ơn Ban giám hiệu, Khoa Y, Trường Đại học Kinh doanh và Công nghệ Hà Nội; Bộ môn Dược lý, Viện đào tạo Dược, Học viện Quân y đã hỗ trợ chúng tôi thực hiện nghiên cứu.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Ninh Thị Minh Thoa. Chăm sóc người bệnh thoát vị đĩa đệm cột sống thắt lưng và một số yếu tố liên quan tại Bệnh viện Tuệ Tĩnh năm 2019. *Luận văn Thạc sỹ Điều dưỡng*, Đại học Thăng Long. 2019.
2. Hồ Hữu Lương. Đau thắt lưng và thoát vị đĩa đệm. Nhà xuất bản Y học. 2006.
3. Bộ Y tế. Quyết định ban hành tài liệu chuyên môn “Hướng dẫn thử nghiệm tiền lâm sàng và lâm sàng thuốc đông y, thuốc từ dược liệu”. 2015.
4. World Health Organization. General guidelines for methodologies on research and evaluation of traditional medicine. 2000.
5. OECD. Test No. 408: Repeated Dose 90-Day oral toxicity study in rodents, OECD guidelines for the testing of chemicals. 2018.
6. Lê Ngọc Phương và CS. Đánh giá tác dụng điều trị của cao lỏng Hoạt lạc chỉ thống điều trị hội chứng thắt lưng hông do thoái hóa cột sống. *Tạp chí Y Dược Cổ truyền Việt Nam*. 2023; 52(5):16-21.

NGHIÊN CỨU ĐỊNH LƯỢNG PHENOLIC TỔNG VÀ FLAVONOID
TỔNG TỪ QUẢ VÀ VỎ THÂN CÂY MẮM LƯỖI ĐỒNG
(*AVICENNIA OFFICINALIS* L.) THU HÁI TẠI CÀ MAU

Lê Huỳnh Đức¹, Nguyễn Thị Ngọc Vân¹, Dương Tuyết Ngân^{2}*

Thang Thị Trúc Ly¹, Dương Cao Duy¹

Hoàng Minh Đăng³, Trần Chí Linh⁴

Tóm tắt

Mục tiêu: Đánh giá sự ảnh hưởng của dung môi và bộ phận dùng đến hiệu suất chiết, hàm lượng phenolic tổng (total phenolic content - TPC) và flavonoid tổng (total flavonoid content - TFC) chiết được từ cây Mắm lười đồng thu hái tại tỉnh Cà Mau. **Phương pháp nghiên cứu:** Chiết xuất quả và vỏ thân cây Mắm lười đồng bằng phương pháp chiết hồi lưu. TPC và TFC của các cao chiết được đánh giá bằng phương pháp UV - VIS. **Kết quả:** Dung môi tối ưu thay đổi tùy thuộc vào bộ phận cây và hợp chất mục tiêu (ethanol 60% tốt nhất cho TPC quả, ethanol 80% tốt nhất cho TFC quả, ethanol 60% tốt nhất cho TFC vỏ thân và nước acid hóa tartaric tốt nhất cho TPC vỏ thân). **Kết luận:** Nghiên cứu cung cấp dữ liệu khoa học ban đầu, khẳng định quả và vỏ thân cây Mắm lười đồng là nguồn dược liệu tiềm năng giàu nhóm phenolic và flavonoid.

Từ khóa: Mắm lười đồng; Phenolic; Flavonoid.

QUANTITATION OF TOTAL PHENOLICS AND FLAVONOIDS
CONTENT FROM FRUITS AND STEM BARKS OF
AVICENNIA OFFICINALIS L. COLLECTED IN CA MAU

Abstract

Objectives: To evaluate the influence of solvents and plant parts on extraction yield, total phenolic content (TPC), and total flavonoid content (TFC) from *Avicennia officinalis* L.

¹Khoa Dược, Trường Đại học Y Dược Cần Thơ

²Khoa Y học Cổ truyền, Trường Đại học Y Dược Cần Thơ

³Khoa Khoa học cơ bản, Trường Đại học Y Dược Cần Thơ

⁴Khoa Y, Trường Đại học Nam Cần Thơ

*Tác giả liên hệ: Dương Tuyết Ngân (dtngan@ctump.edu.vn)

Ngày nhận bài: 22/5/2025

Ngày được chấp nhận đăng: 23/7/2025

<http://doi.org/10.56535/jmpm.v50i7.1369>

collected in Ca Mau province. **Methods:** Fruits and stem barks of *Avicennia officinalis* L. were extracted using the reflux method. The TPC and TFC of the extracts were determined using UV-VIS spectrophotometry. **Results:** The optimal solvent varied depending on the plant part and target compounds: 60% ethanol was best for fruit TPC, 80% ethanol for fruit TFC, 60% ethanol for stem bark TFC, and tartaric acid-acidified water for stem bark TPC. **Conclusion:** This study provides initial scientific data, affirming that the fruits and stem barks of *Avicennia officinalis* L. are potential sources of medicinal phenolic and flavonoid compounds.

Keywords: *Avicennia officinalis* L.; Phenolic; Flavonoid.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Mắm lười đồng (*Avicennia officinalis* L., Acanthaceae) là loài thực vật ngập mặn đặc thù của hệ sinh thái ven biển tỉnh Cà Mau [1]. Các bộ phận của cây Mắm lười đồng từ lâu đã được sử dụng trong y học cổ truyền theo kinh nghiệm dân gian. Quả làm thuốc đắp lên các khối u, áp xe và mụn nhọt, trong khi vỏ cây có tác dụng lợi tiểu, trị thấp khớp, liệt, hen suyễn, rắn cắn [2]. Các tác dụng trị liệu này được cho là có liên quan mật thiết đến sự hiện diện của các hợp chất chuyển hóa thứ cấp, đặc biệt là các hợp chất phenolic (flavonoid, acid phenolic, tannin...), được cây tổng hợp như một cơ chế thích nghi với điều kiện khắc nghiệt của rừng ngập mặn. Các nghiên cứu trên thế giới chứng minh nhóm hợp chất phenolic chiết từ Mắm lười đồng có các tác dụng như chống oxy hóa, kháng khuẩn, kháng virus,

chống viêm, chống ung thư và lợi tiểu [3, 4]. Do đó, việc nghiên cứu về định lượng và nâng cao hiệu quả chiết xuất các phenolic trong cây Mắm lười đồng là bước quan trọng hướng tới khai thác bền vững và nâng cao giá trị của nguồn nguyên liệu tiềm năng này. Tại Việt Nam, mặc dù quả và vỏ thân cây Mắm lười đồng là hai bộ phận được sử dụng phổ biến trong dân gian, nhưng các nghiên cứu vẫn còn tương đối hạn chế. Do đó, nghiên cứu này được thực hiện nhằm: *Đánh giá sự ảnh hưởng của dung môi và bộ phận dùng (quả và vỏ thân) đến hiệu suất chiết, TPC và TFC chiết được từ cây Mắm lười đồng thu hái tại tỉnh Cà Mau.*

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

* *Nguyên liệu:* Các mẫu quả và vỏ thân của cây Mắm lười đồng (*Avicennia*

officinalis L.) được thu hái tại tỉnh Cà Mau vào tháng 10/2023. Sau khi thu thập tại địa phương, dược liệu được làm sạch, xay nhỏ. Kiểm soát độ ẩm của dược liệu ở mức < 13%. Mẫu nguyên liệu đã được định danh bằng phương pháp PCR tại Trường Đại học Cần Thơ [5].

* *Hoá chất*: Methanol, ethanol, acid citric, acid tartaric, natri carbonat, natri nitrit, natri hydroxyd, nhôm clorid (Xilong, Trung Quốc), acid gallic (Merck, Đức), quercetin (Merck, Đức), Folin-Ciocalteu's phenol (Merck, Đức).

* *Thiết bị*: Tủ sấy (Mettler, Đức), cân phân tích ẩm AND MX-50 (Nhật Bản), hệ thống chiết xuất hồi lưu, máy cô quay chân không (Heidolph), máy vortex (RS-VA10 Phoenix), máy đo quang phổ (Thermo Scientific Multiskan GO), cân điện tử (PA213 Ohaus) và một số thiết bị khác.

2. Phương pháp nghiên cứu

* *Quy trình chiết xuất dược liệu và thu cao toàn phần*: Khối lượng dược liệu quả mướp đắng để khảo sát 5 loại dung môi là 40g, độ ẩm dược liệu là 4,45%. Khối lượng vỏ thân cây mướp đắng là 30g, độ ẩm dược liệu là 3,68%.

Dược liệu được chiết xuất bằng phương pháp đun hoàn lưu với 5 loại

dung môi là ethanol tuyệt đối, ethanol 80% trong nước, ethanol 60% trong nước, nước acid citric 1% (nước AC) và nước acid tartaric 1% (nước AT) theo tỷ lệ 100g dược liệu: 1.000mL dung môi. Chiết trong 60 phút, lặp lại 3 lần. Lọc dịch chiết qua giấy lọc, gộp các dịch chiết ở 3 lần chiết, thực hiện cô quay chân không thu cao toàn phần, kiểm soát nhiệt độ < 60°C. Hiệu suất chiết xuất được tính theo công thức:

$$\text{Hiệu suất (\%)} = b.(100 - h_2)/a.(100 - h_1)$$

Trong đó: a là khối lượng dược liệu khô dùng chiết xuất (g); b là khối lượng cao chiết thu được (g); h_1 là độ ẩm dược liệu (%); h_2 là độ ẩm cao chiết (%).

* *Xác định TPC*: TPC được xác định theo phương pháp sử dụng thuốc thử Folin-Ciocalteu theo mô tả của tác giả Singleton và CS (1999) [6]. Dây dung dịch chuẩn acid gallic (10, 20, 40, 60, 80 và 100 µg/mL) được chuẩn bị từ dung dịch gốc (100 µg/mL). Mẫu thử được chuẩn bị bằng cách hòa tan cao toàn phần trong dung môi thích hợp để thu được dung dịch có nồng độ 100 µg/mL. Phản ứng Folin-Ciocalteu được thực hiện như sau: 50µL mẫu thử (hoặc dung dịch chuẩn), 50µL nước khử ion và 50µL thuốc thử Folin-Ciocalteu được trộn đều, để yên 5 phút ở nhiệt độ phòng. Sau đó, thêm 50µL dung dịch

Na_2CO_3 10%, hỗn hợp được ủ ở 40°C trong 30 phút trong bể điều nhiệt. Độ hấp thu của dung dịch sau phản ứng được đo ở bước sóng 765nm. Phương trình hồi quy tuyến tính được xây dựng từ độ hấp thu của các dung dịch chuẩn acid gallic. Công thức tính TPC:

$$C = (c \times V)/m$$

Trong đó: C là hàm lượng polyphenol tổng (mg GAE/g cao chiết); c là giá trị độ hấp thu của mẫu suy ra từ đường chuẩn của acid gallic ($\mu\text{g/mL}$); V là thể tích dung môi hòa tan cao chiết (mL); m là khối lượng cao chiết hòa tan trong thể tích V dung môi (g).

* *Xác định TFC*: TFC được xác định bằng phương pháp so màu do nhôm clorua tạo phức với nhóm keton ở vị trí C-4; nhóm hydroxyl ở C-3 hoặc C-5 của flavon và flavonol theo mô tả của tác giả Bag và CS [7]. Dãy dung dịch chuẩn quercetin (10, 20, 30, 40, 50 và 60 $\mu\text{g/mL}$) được pha loãng từ dung dịch gốc (100 $\mu\text{g/mL}$). Mẫu thử được chuẩn bị bằng cách hòa tan cao toàn phần trong dung môi thích hợp để thu được dung dịch có nồng độ 200 $\mu\text{g/mL}$. Quy trình phản ứng được thực hiện như sau: 1mL mẫu thử (hoặc dung dịch chuẩn) được trộn với 1mL nước khử ion, sau đó thêm 200 μL NaNO_2 5%, để yên 5 phút. Tiếp theo, thêm 200 μL AlCl_3 10%, lắc đều và ủ 6 phút. Sau đó, thêm 2mL NaOH 1M, hỗn hợp được định mức đến

5mL bằng nước khử ion và ủ tiếp 15 phút ở nhiệt độ phòng. Độ hấp thu của dung dịch sau phản ứng được đo ở bước sóng 510nm. Phương trình hồi quy tuyến tính được xây dựng từ độ hấp thu của các dung dịch chuẩn quercetin. Công thức tính TFC:

$$C = (c \times V)/m$$

Trong đó: C là hàm lượng polyphenol tổng (mg QE/g cao chiết); c là giá trị độ hấp thu của mẫu suy ra từ đường chuẩn của quercetin ($\mu\text{g/mL}$); V là thể tích dung môi hòa tan cao chiết (mL); m là khối lượng cao chiết hòa tan trong thể tích V dung môi (g).

* *Phân tích dữ liệu*: Các thí nghiệm được lặp lại 3 lần. Số liệu được biểu thị bằng giá trị trung bình $\pm$ độ lệch chuẩn. Sử dụng phần mềm Microsoft Excel 2019 để xử lý kết quả thực nghiệm. Kiểm định sự khác biệt của các kết quả bằng kiểm định One-way ANOVA trên phần mềm SPSS 20.0.

3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu được thực hiện theo đúng quy định của Trường Đại học Y Dược Cần Thơ theo Quyết định số 4618/QĐ-ĐHYDCT ngày 17/12/2024. Số liệu nghiên cứu được Trường Đại học Y Dược Cần Thơ 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. Chiết xuất dược liệu và thu cao toàn phần

Bảng 1. Kết quả chiết xuất cao toàn phần (*).

Dung môi chiết xuất	Khối lượng cao (g)		Độ ẩm cao (%) (n = 3)		Hiệu suất chiết (%)	
	Quả	Thân	Quả	Thân	Quả	Thân
Ethanol tuyệt đối	2,76	3,8	4,61 ± 1,06	8,04 ± 1,23	6,58	11,65
Ethanol 80%	6,22	5,12	6,75 ± 1,36	3,38 ± 1,34	14,50	16,49
Ethanol 60%	8,1	5,64	9,53 ± 1,05	3,72 ± 0,28	18,32	18,10
Nước acid tartaric	6,12	4,61	11,19 ± 0,41	1,95 ± 0,30	13,59	15,07
Nước acid citric	6,64	4,26	3,78 ± 0,90	1,92 ± 0,75	15,97	13,93

(*: Khối lượng và hàm ẩm dược liệu đã được trình bày trong phần phương pháp nghiên cứu)

Kết quả cho thấy loại dung môi ảnh hưởng rõ rệt đến hiệu suất chiết xuất. Dung môi ethanol 60% cho hiệu suất chiết cao nhất cho cả quả (18,32%) và vỏ thân (18,10%), trong khi ethanol tuyệt đối cho hiệu suất thấp nhất tương ứng (6,58% và 11,65%). Nhìn chung, quá trình chiết từ quả cho hiệu suất cao hơn so với vỏ thân.

2. Xác định TPC

Đường chuẩn TPC sử dụng acid gallic cho thấy mối tương quan tuyến tính tốt trong khoảng nồng độ 10 - 100 µg/mL với phương trình hồi quy $y = 0,0096x + 0,0529$ ($R^2 = 0,9957$). Kết quả định lượng như sau:

Bảng 2. Kết quả định lượng phenolic tổng (n = 3).

Dung môi chiết xuất	Hàm lượng phenolic (mg GAE/g cao chiết)	
	Quả	Vỏ thân
Ethanol tuyệt đối	85,17 ± 2,17 ^f	100,45 ± 2,62 ^e
Ethanol 80%	145,24 ± 3,18 ^c	147,33 ± 5,14 ^c
Ethanol 60%	187,60 ± 2,76 ^a	120,24 ± 4,21 ^d
Nước acid tartaric	152,88 ± 5,74 ^c	165,73 ± 4,17 ^b
Nước acid citric	153,23 ± 3,61 ^c	108,09 ± 4,70 ^e

(a - f: Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các giá trị ($p < 0,05$) theo kiểm định Turkey's HSD)

TPC thay đổi đáng kể tùy thuộc vào dung môi và bộ phận cây. Đối với quả, ethanol 60% cho TPC cao vượt trội ($187,60 \pm 2,76$ mg GAE/g). Đối với vỏ thân, nước AT lại cho TPC cao nhất ($165,73 \pm 4,17$ mg GAE/g).

3. Xác định TFC

Đường chuẩn TFC sử dụng quercetin cho thấy mối tương quan tuyến tính tốt trong khoảng nồng độ 10 - 60 μ g/mL với phương trình hồi quy $y = 0,0152x - 0,0568$ ($R^2 = 0,9964$). Kết quả định lượng như sau:

Bảng 3. Kết quả định lượng flavonoid tổng ($n = 3$).

Dung môi chiết xuất	Hàm lượng flavonoid (mg QE/g cao chiết)	
	Quả	Vỏ thân
Ethanol tuyệt đối	$54,87 \pm 1,51^e$	$55,96 \pm 0,50^e$
Ethanol 80%	$67,04 \pm 2,05^a$	$55,42 \pm 1,37^e$
Ethanol 60%	$64,30 \pm 1,06^{ab}$	$67,70 \pm 0,57^a$
Nước acid tartaric	$60,57 \pm 1,33^{cd}$	$62,98 \pm 1,81^{bc}$
Nước acid citric	$58,05 \pm 0,68^{de}$	$49,06 \pm 0,83^f$

(a - f: Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các giá trị ($p < 0,05$) theo kiểm định Turkey's HSD)

Dung môi tối ưu cho TFC có sự khác biệt giữa hai bộ phận. Đối với quả, ethanol 80% cho TFC cao nhất ($67,04 \pm 2,05$ mg QE/g). Đối với vỏ thân, ethanol 60% lại cho TFC cao nhất ($67,70 \pm 0,57$ mg QE/g).

BÀN LUẬN

1. Chiết xuất dược liệu và thu cao toàn phần

Việc lựa chọn dung môi là biến số quan trọng nhất trong quá trình chiết xuất, ảnh hưởng trực tiếp đến hiệu quả thu nhận các hợp chất thứ cấp từ dược liệu [8]. Kết quả nghiên cứu cho thấy các hệ dung môi như ethanol - nước (60%, 80%) và nước acid hóa nhìn

chung cho hiệu suất cao hơn ethanol tuyệt đối. Nhìn chung, hiệu suất chiết từ quả cho hiệu suất cao hơn so với vỏ thân. Lý do dẫn đến sự chênh lệch hiệu suất này có thể do vỏ thân cây Mắm lười đồng (*Avicennia officinalis* L.) là loài cây thân gỗ, lâu năm, chủ yếu có chức năng bảo vệ cơ học toàn bộ cây khỏi các tác động của môi trường biển (sóng, gió, nồng độ muối cao) và sự xâm nhập

của dịch hại. Do đó, vỏ chứa nhiều lignin và cellulose, tạo thành cấu trúc cứng chắc, dày đặc và bền bỉ theo thời gian. Mặc dù vỏ cũng có các hợp chất bảo vệ, nhưng chúng thường liên kết chặt chẽ với ma trận sợi và có hàm lượng thấp hơn so với quả, khiến dung môi khó tiếp cận và giải phóng chúng. Điều này dẫn đến hiệu suất chiết thấp hơn đáng kể so với quả. Ngược lại, quả có cấu trúc tế bào phù hợp hơn cho việc lưu trữ dinh dưỡng và phát tán. Về mặt cấu trúc, quả thường có mô mềm hơn và ít lignin hóa hơn, tạo điều kiện thuận lợi cho dung môi dễ dàng thẩm thấu, hòa tan và chiết tách các hoạt chất ra ngoài [9].

2. Xác định TPC

Các phenolic có độ phân cực dao động trong một khoảng khá rộng, nhưng chiết xuất tối ưu của chúng thường thu được trong dung môi phân cực. Do đó, nước và hỗn hợp nước của methanol và ethanol thường được sử dụng để thu hồi các phenolic [10]. Nghiên cứu của N Sharief MD và CS (2014) cho thấy ethanol là dung môi chiết xuất mang lại TPC cao nhất so với các dung môi hữu cơ khác từ quả cây Mắm lười đồng [11]. Nước và ethanol - nước cũng thường được sử dụng cho nghiên cứu về hoạt tính sinh học ở vỏ thân, nên những dung môi này được sử dụng cho nghiên cứu của chúng tôi. Kết quả xác định TPC

cho thấy có sự khác biệt về nồng độ ethanol tối ưu giữa quả (60%) và vỏ thân (80%), và ở nồng độ tối ưu, quả cho TPC cao hơn với mức ý nghĩa ($p < 0,05$). Điều này có thể cho thấy thành phần phenolic chủ yếu hoặc dễ được giải phóng nhất trong quả có xu hướng phân cực hơn (như nhiều dạng glycoside hơn) so với vỏ thân. Trong khi vỏ thân có thể chứa tỷ lệ lớn hơn các phenolic có độ phân cực thấp hơn, hoặc các cấu trúc phức tạp đã được báo cáo ở các loài *Avicennia* như tannin ngưng tụ, lignan, hay các dạng phenolic liên kết với thành phần cấu trúc tế bào [4], đòi hỏi điều kiện chiết xuất mạnh mẽ hơn như acid hóa để giải phóng hiệu quả.

3. Xác định TFC

Flavonoid là phân nhóm quan trọng và chiếm hơn một nửa trong số các hợp chất phenolic được tìm thấy ở thực vật. Mặc dù ethanol không phải là dung môi tối ưu cho việc thu nhận các TFC từ quả cây Mắm lười đồng khi so với acetone và methanol, tuy nhiên, đây là dung môi khá phổ biến, ít độc và tương đối thân thiện với môi trường [11]. Kết quả định lượng TFC cho thấy sự đóng góp đáng kể của chúng vào TPC thu được. Sự khác biệt về dung môi ethanol ở nồng độ tối ưu giữa TFC (ethanol 80% cho quả, 60% cho vỏ) và TPC (ethanol 60% cho quả, 80% cho vỏ) cho thấy ngoài flavonoid, các nhóm phenolic khác

cũng đóng góp đáng kể vào TPC và có thể có yêu cầu hơi khác về dung môi chiết. Nhìn chung, hàm lượng TFC trong quả và vỏ thân trong phần lớn các dung môi khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Các dung môi acid hóa vẫn duy trì hiệu quả chiết TFC khá tốt, ngoại trừ trường hợp của nước acid citric đối với vỏ thân.

KẾT LUẬN

Nghiên cứu đã khảo sát và so sánh hiệu quả của 5 hệ dung môi là ethanol tuyệt đối, ethanol 80%, ethanol 60%, nước acid citric, nước acid tartaric trong chiết xuất phenolic, flavonoid từ quả và vỏ thân cây Mắm lười đồng (*Avicennia officinalis* L.) Từ kết quả cho thấy ethanol 60% là dung môi tốt nhất cho chiết TPC và TFC ở quả, ethanol 60% tốt nhất cho chiết TFC vỏ thân và nước acid hóa tartaric tốt nhất cho chiết TPC vỏ thân. Nghiên cứu này đã cung cấp các dữ liệu khoa học ban đầu, khẳng định quả và vỏ thân cây Mắm lười đồng là nguồn dược liệu tiềm năng về các hợp chất phenolic và flavonoid.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Thị Kim Cúc, Nguyễn Tấn Trụ, Trần Thị Kim Chi. Thực vật ngập mặn Việt Nam. Hà Nội. Nhà xuất bản Nông nghiệp. 2001.

2. Das SK, Samantaray D, Mahapatra A, Pal N, Munda R, Thatoi H. Pharmacological activities of leaf and bark extracts of a medicinal mangrove plant *Avicennia officinalis* L. *Clin Phytoscience*. 2018; 4:13.

3. Das SK, Mahapatra A, Sanket S. Phytochemical characterization and bioactivity assessment of *Avicennia officinalis* L. bark extracts. *Anal Chem Lett*. 2024; 14(3):369-381.

4. Thatoi H, Samantaray D, Das SK. The genus *Avicennia*, a pioneer group of dominant mangrove plant species with potential medicinal values: A review. *Front Life Sci*. 2016; 9(4):267-291.

5. Nguyễn Thị Ngọc Vân, Dương Tuyết Ngân, Nguyễn Ngọc Nhã Thảo, Nguyễn Văn Cường, Phạm Bích Kiều. Nghiên cứu phân biệt về thực vật học và di truyền học của 3 loài mắm (*Avicennia* sp.) thu hái tại tỉnh Cà Mau. *Tạp chí Y học Việt Nam*. 2024; 535(1B).

6. Singleton VL, Orthofer R, Lamuela-Raventós RM. Analysis of total phenols and other oxidation substrates and antioxidants by means of folin-ciocalteu reagent. In: *Methods in enzymology*. San Diego. CA: Academic Press. 1999; 299:152-178.

7. Bag GC, Devi PG, Bhaigyaabati TH. Assessment of total flavonoid content and antioxidant activity of methanolic rhizome extract 37 of three

- Hedychium species* of Manipur valley. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*. 2015; 30(1):154-159.
8. Addai Z, Abdullah A, Sahilah AM. Effect of extraction solvents on the phenolic content and antioxidant properties at two papaya cultivars. *J Med Plants Res*. 2013; 7:3354-3359.
9. Febriani AK, Ismiyarto I, Anam K. Total phenolic and coumarin content, antioxidant activity of leaves, fruits, and stem barks of grey mangrove (*Avicennia marina*). *Jurnal Kimia Sains dan Aplikasi*. 2020; 23(2):34-38.
10. Liu X, Dong M, Chen X, Jiang M, Lv X, Yan G. Antioxidant activity and phenolics of an endophytic *Xylaria sp.* from *Ginkgo biloba*. *Food Chem*. 2007; 105(2):548-554.
11. N Sharief MD, A Srinivasulu, P Satya Veni Umr V. Quantification of phytochemicals and antibacterial activity of fruit extract of *Avicennia officinalis*. *Asian J Pharm Clin Res*. 2014; 7(2):127-130.

ĐÁNH GIÁ TÁC DỤNG ĐIỀU TRỊ XƠ GAN CỦA CAO CHIẾT CÂY AN XOA (*Helicteres hirsuta* Lour.) TRÊN ĐỘNG VẬT THỰC NGHIỆM

Hoàng Đắc Thăng^{1*}, Trương Thị Thu Hiền¹, Bùi Minh Thanh¹
Nguyễn Thái Dương², Hoàng Lê Tuấn Anh³

Tóm tắt

Mục tiêu: Đánh giá tác dụng điều trị xơ gan của cao chiết methanol (HHM) và cao chiết nước (HHW) từ phần trên mặt đất của cây An xoa. **Phương pháp nghiên cứu:** Chuột cống trắng dòng Wistar được gây xơ gan thực nghiệm bằng CCl₄ trong 12 tuần. Sau khi gây xơ gan, chuột được chia thành 6 lô: Lô 1, 2, 3 uống nước cất 10 mL/kg TT/ngày; lô 1 (đối chứng sinh lý - ĐCSL) không gây xơ gan; lô 2 (chứng gây độc 1) dùng tiêm CCl₄; lô 3 (chứng gây độc 2) tiếp tục tiêm CCl₄; lô 4 (chứng Silymarin) uống Silymarin 0,2g/kg TT/ngày; lô 5 (uống HHW) uống HHW 1,34g/kg TT/ngày; lô 6 (uống HHM) uống HHM 1,3g/kg TT/ngày (lô 4, 5, 6 dùng tiêm CCl₄). Quá trình điều trị kéo dài 12 tuần. **Kết quả:** Nhóm chuột uống HHM (1,34 g/kg TT) và HHW (1,3 g/kg TT) đã giảm các triệu chứng suy chức năng gan, kéo dài thời gian sống, giảm đáng kể diện tích các dải xơ trên mô bệnh học ($15,14 \pm 3,65\%$ với HHW và $15,11 \pm 4,38\%$ với HHM) so với nhóm chuột chứng gây độc ($23,07 \pm 5,41\%$ và $24,78 \pm 5,45\%$, $p < 0,01$ và $p < 0,001$). **Kết luận:** Cao chiết HHM và HHW có tác dụng cải thiện mức độ xơ gan, giảm số lượng tử vong cho động vật thực nghiệm.

Từ khóa: An xoa; *Helicteres hirsuta* L.; CCl₄; Xơ gan; Chuột cống trắng.

THERAPEUTIC EFFECT ON CIRRHOSIS OF *Helicteres hirsuta* Lour. EXTRACT IN EXPERIMENTAL ANIMALS

Abstract

Objectives: To evaluate the therapeutic effect on cirrhosis of methanol extract (HHM) and water extract (HHW) from the aerial part of the *Helicteres hirsuta* L.

¹Học viện Quân y

²Công ty TNHH Novopharm

³Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam

*Tác giả liên hệ: Hoàng Đắc Thăng (thangk20hvqy@gmail.com)

Ngày nhận bài: 02/6/2025

Ngày được chấp nhận đăng: 25/7/2025

<http://doi.org/10.56535/jmpm.v50i7.1378>

Methods: Wistar rats were experimentally induced with liver cirrhosis using CCl₄ over 12 weeks. After the induction of cirrhosis, experimental animals were divided into 6 groups: Groups 1, 2, and 3 received distilled water 10 mL/kg/day; group 1 (control group) had no cirrhosis induction; group 2 (hepatotoxic control group 1) with CCl₄ injection discontinued; group 3 (hepatotoxic control group 2) with CCl₄ injection continued; group 4 (Silymarin control) received oral Silymarin at 0.2 g/kg/day; group 5 (HHW) received oral HHW at 1.34 g/kg/day; group 6 (HHM) received oral HHM at 1.3 g/kg/day (CCl₄ injection was discontinued in groups 4, 5, and 6). The treatment phase lasted for 12 weeks. **Results:** The groups of rats received HHM extract (1,34 g/kg) and HHW extract (1.3 g/kg) showed alleviated liver dysfunction symptoms, prolonged survival time, and a significant reduction in the area of fibrotic bands in liver histology ($15.14 \pm 3.65\%$ with HHW and $15.11 \pm 4.38\%$ with HHM) compared to the hepatotoxic control group ($23.07 \pm 5.41\%$ and $24.78 \pm 5.45\%$, $p < 0.01$ and $p < 0.001$). **Conclusion:** HHW and HHM extracts lessen the severity of liver cirrhosis and reduce the number of deaths in experimental animals.

Keywords: *Helicteres hirsuta* L.; CCl₄; Cirrhosis; White rat.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Các bệnh gan mạn tính, trong đó có xơ gan, là một trong những vấn đề sức khỏe đặc biệt nghiêm trọng trên toàn thế giới. Nhiều nguyên nhân khác nhau như rượu, virus, độc chất... có thể gây tổn thương cho gan, bắt đầu từ viêm gan, đến xơ hóa gan, cuối cùng là xơ gan và ung thư gan. Những nghiên cứu từ 21 quốc gia cho thấy tỷ lệ xơ hóa gan tiến triển là khoảng 3,3% và xơ gan là 1,3% trên toàn bộ dân số và tỷ lệ này có xu hướng gia tăng kể từ năm 2016 đến nay [1].

Để điều trị xơ gan, các bài thuốc y học cổ truyền với ưu điểm ít gây các tác dụng không mong muốn đã chứng minh được tác dụng của chúng và được tin

dùng [2]. Trong số đó, loài An xoa (*Helicteres hirsuta* L.) thường xuyên được sử dụng trong các bài thuốc hỗ trợ điều trị các bệnh gan, phổi và tiền liệt tuyến [3, 4]. Tuy nhiên, trên thế giới và tại Việt Nam, các nghiên cứu về tác dụng dược lý của loài này vẫn còn nhiều hạn chế và chưa toàn diện. Trong nghiên cứu này, chúng tôi tiến hành: *Đánh giá tác dụng điều trị xơ gan của cao chiết cây An xoa trên động vật thực nghiệm.*

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

* *Đối tượng nghiên cứu:* HHW và HHM từ phần trên mặt đất của cây An

xoa (*Helicteres hirsuta* L.) được thu hái tại huyện A Lưới, tỉnh Thừa Thiên Huế. Tên khoa học được xác định bởi PGS.TS. Vũ Tiến Chính, Viện Bảo tàng Tự nhiên, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam (VAST).

* *Động vật*: Chuột cống trắng dòng Wistar không phân biệt đực cái, số lượng 60 con, trọng lượng 200 ± 20 g, được cung cấp bởi Trung tâm Nghiên cứu thực nghiệm trên động vật, Học viện Quân y. Động vật được nuôi trong lồng thép không gỉ, riêng đực và cái, nhiệt độ phòng duy trì ở $25 \pm 2^\circ\text{C}$, với chu kỳ ngày đêm 12 giờ. Chuột được cho ăn và uống nước tự do, nuôi trước 2 tuần để quen với điều kiện phòng thí nghiệm.

* *Hóa chất*: Methanol của GHTech (Trung Quốc, PA), Carbon Tetrachlorid và dầu ô liu của Merk (Đức, PA), Legalon 140 (140mg Silymarin) của MADAUS GmbH, Đức.

* *Địa điểm và thời gian nghiên cứu*: Nghiên cứu được thực hiện tại Trung tâm đào tạo, nghiên cứu độc học và phóng xạ, Học viện Quân y. Xét nghiệm sinh hoá được thực hiện tại Bệnh viện Bông Quốc gia Lê Hữu Trác, xét nghiệm mô bệnh học được thực hiện tại Bệnh viện Quân y 103. Nghiên cứu được thực hiện vào năm 2022.

2. Phương pháp nghiên cứu

* *Phương pháp tạo cao chiết*: Phần trên mặt đất của cây An xoa phơi khô, nghiền nhỏ, thu được 20kg bột.

HHW: 10kg bột thô ngâm chiết với nước 3 lần, mỗi lần dùng 20L nước đun ở nhiệt độ 55°C trong 3 giờ. Toàn bộ dịch thu được đem cô loại nước dưới áp suất giảm ở 50°C , thu được 930g HHW.

HHM: 10kg bột thô ngâm chiết với methanol 3 lần, mỗi lần dùng 20L methanol ở nhiệt độ 25°C trong 24 giờ. Toàn bộ dịch thu được sau 3 lần được cất loại dung môi, thu được 960g HHM.

Liều uống HHM và HHW cho động vật: Từ liều dự kiến sử dụng trên người của dược liệu khô là 100 g/ngày/người, tương đương 2 g/kg TT/ngày. Theo phương pháp ngoại suy liều, liều trên chuột cống sẽ gấp khoảng 7 lần so với liều trên người, liều dự kiến trên chuột cống trắng của dược liệu khô là 14 g/kg TT. Với hiệu suất chiết cao HHM là 9,6% và HHW là 9,3%, liều HHM và HHW tương ứng trên chuột cống trắng trong nghiên cứu là 1,34 g/kg TT và 1,3 g/kg TT.

* *Phương pháp nghiên cứu tác dụng điều trị xơ gan*:

- Chia 60 chuột thành 6 lô, mỗi lô 10 chuột. Trong 12 tuần đầu, lô 1 được uống nước cất 10 mL/kg/ngày; 5 lô chuột từ lô 2 - 6 được gây xơ gan theo mô hình gây xơ gan thực nghiệm của Gao và CS [5] có thay đổi phù hợp với điều kiện phòng thí nghiệm. Vào thứ 3 và thứ 6 hàng tuần, chuột được tiêm

dưới da dung dịch CCl_4 pha trong dầu ô liu 50%, liều 2 mL/kg.

- Trong 12 tuần sau, các lô chuột được sử dụng các chế phẩm nghiên cứu:

Lô 1 (chứng sinh lý - không gây xơ gan): Uống nước cất 10 mL/kg/ngày;

Lô 2 (chứng gây độc 1): Uống nước cất 10 mL/kg/ngày, dùng tiêm CCl_4 ;

Lô 3 (chứng gây độc 2): Uống nước cất 10 mL/kg/ngày, tiếp tục tiêm CCl_4 ;

Lô 4 (chứng Silymarin): Uống Silymarin liều 0,2 g/kg/ngày, dùng tiêm CCl_4 ;

Lô 5 (uống HHW): Uống HHW liều 1,34 g/kg/ngày, dùng tiêm CCl_4 ;

Lô 6 (uống HHM): Uống HHM liều 1,3 g/kg/ngày, dùng tiêm CCl_4 .

- Trước khi sử dụng, cao chiết HHM và HHW được pha loãng theo tỷ lệ 1:4 (g:g). Legalon pha 4 viên (tương đương 560mg Silymarin) với 14mL nước, dùng trong ngày. Các loại dung dịch và nước được đưa thẳng vào dạ dày chuột bằng kim cong đầu tù một lần lúc 8 - 9 giờ sáng hàng ngày, liên tục trong 12 tuần.

- Lô chứng độc 2 được sử dụng nhằm mục đích so sánh khả năng tự hồi phục xơ gan sau khi dùng tác nhân CCl_4 và đánh giá mức độ tiến triển xơ gan nếu tiếp tục phơi nhiễm với tác nhân CCl_4 .

** Các chỉ tiêu đánh giá:*

Theo dõi thể trạng chung của chuột, tình trạng ăn uống, bài tiết, tổn thương da tại vị trí tiêm, và cổ trướng nếu có trong suốt thời gian làm thí nghiệm.

Các chỉ tiêu sinh hóa đánh giá chức năng gan (AST, ALT). Chuột được lấy máu xét nghiệm vào các thời điểm: Trước khi bắt đầu thí nghiệm, sau 12 tuần đầu gây xơ gan, sau 6 tuần điều trị (tuần 18), và sau 12 tuần điều trị (tuần 24).

Hình thái đại thể và vi thể của gan: Sau 24 - 48 giờ tiêm CCl_4 liều cuối cùng, giết chuột bằng cách kéo giãn cột sống, mở ổ bụng quan sát đại thể gan và lấy gan làm xét nghiệm mô bệnh học.

Xét nghiệm sinh hóa được thực hiện tại Bệnh viện Bỏng Quốc gia Lê Hữu Trác; xét nghiệm mô bệnh học được thực hiện tại Khoa Giải phẫu bệnh, Bệnh viện Quân y 103. Mức độ xơ hóa gan được đánh giá theo thang điểm METAVIR (F0 - F4): F0 (không xơ hoá); F1 (xơ hoá mở rộng khoảng cửa và/hoặc dải xơ ngắn); F2 (xơ hoá mở rộng hầu hết khoảng cửa và/hoặc dải xơ ngắn, có cầu nối giữa các khoảng cửa); F3 (xơ hoá mở rộng các khoảng cửa, cầu nối rõ giữa các khoảng cửa và cầu nối khoảng cửa với trung tâm tiểu thùy có thể rải rác các nốt tân tạo - xơ gan không hoàn toàn); F4 (xơ gan hoàn toàn).

** Xử lý số liệu:*

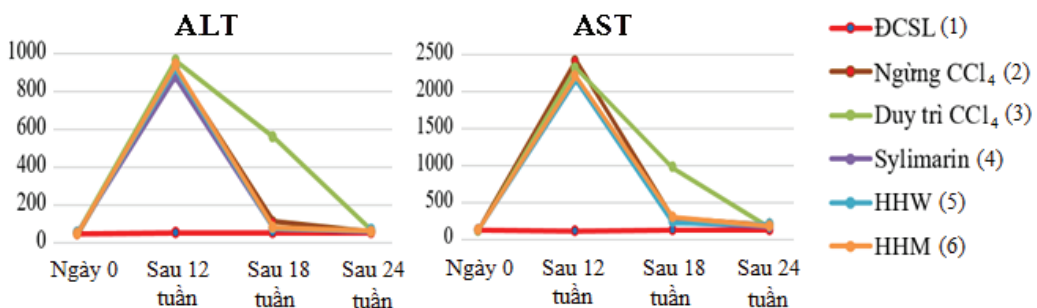
Số liệu được xử lý bằng phần mềm SPSS 20.0. Giá trị các chỉ tiêu nghiên cứu được trình bày dưới dạng số trung bình $\pm$ độ lệch chuẩn ($\bar{X} \pm SD$) với độ tin cậy 95%. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$. Kiểm định sự

khác biệt các biến theo các test kiểm định phi tham số. So sánh trước sau sử dụng thuật toán Wilcoxon test. So sánh giữa hai mẫu độc lập sử dụng thuật Mann-Whitney test. So sánh sự khác nhau giữa nhiều nhóm cùng một thời điểm nghiên cứu sử dụng so sánh Kruskal-Wallis test. So sánh các tỷ lệ giữa các nhóm sử dụng kiểm định Fisher's test để đánh giá sự khác biệt khi $p < 0,05$.

3. Đạo đức nghiên cứu

Các quy trình thực nghiệm và chăm sóc động vật được thực hiện theo hướng dẫn của Ban Cung cấp động vật thực nghiệm, Học viện Quân y. Số liệu nghiên cứu được Trung tâm đào tạo, nghiên cứu độc học và phóng xạ, 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.

2. Các chỉ tiêu sinh hóa



Hình 1. Sự thay đổi AST và ALT các lô chuột (Đơn vị: μ/L).

Trước khi bắt đầu thí nghiệm, chỉ số AST và ALT ở tất cả các lô chuột không có sự khác biệt đáng kể, với AST ở khoảng $110 \mu/L$ và ALT là $50 \mu/L$. Với lô ĐCSL, chỉ số này không thay đổi trong suốt thời gian thí nghiệm.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

1. Thể trạng chung

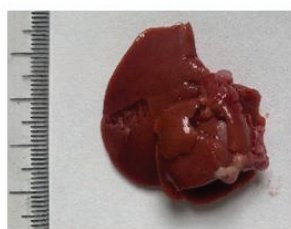
Chuột lô 1 ăn uống, vận động bình thường, tăng cân đều, lông mượt, phân và nước tiểu đều bình thường. Ngược lại, chuột lô 3 ăn uống, vận động kém hơn, ít tăng cân, ngủ nhiều, lông xơ, thưa, vị trí tiêm hóa chất bị rụng lông và có nhiều u cục; có 3 chuột có cổ trướng, chọc hút được $0,5 - 0,7 \text{ mL}$ dịch. Chuột ở các lô 2, 4, 5, 6 trong 12 tuần đầu có các biểu hiện tương tự lô 3. Sau khi dùng tiêm CCl_4 , chuột trong các lô này đều có biểu hiện hồi phục dần, không có cổ trướng.

Không có chuột nào tử vong trong 12 tuần đầu. Trong 12 tuần sau, lô 3 (dùng CCl_4) có 4 chuột tử vong, chủ yếu ở tuần 22 và 23. Lô 2 (dùng CCl_4) có 2 chuột tử vong cũng vào tuần 22 và 23. Các lô còn lại không có chuột tử vong.

Sau 12 tuần gây xơ gan, các lô từ 2 - 6 có sự gia tăng AST và ALT rõ rệt, gấp hơn 20 lần lô 1 (AST khoảng 2.100 - 2.500 μ /L và ALT khoảng 1.000 μ /L), sự khác biệt giữa các lô này không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$. Sau 18 tuần, chỉ số AST và ALT của các lô 2, 4, 5, 6 có xu hướng giảm mạnh, còn khoảng gấp 2 lần lô ĐCSL. Với lô chuột 3 (duy trì CCl_4), chỉ số AST và ALT giảm chậm hơn: AST khoảng 1.000 μ /L và ALT khoảng 550 μ /L (gấp gần 10 lần lô đối chứng). Sau 24 tuần, chỉ số AST và ALT của tất cả các lô chuột thí nghiệm đều giảm về mức tương đương lô ĐCSL, không còn sự khác biệt giữa các lô chuột thí nghiệm.

3. Kết quả mô bệnh học

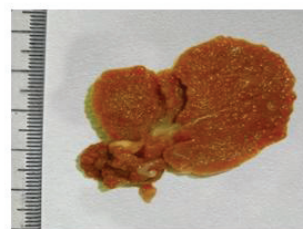
* Hình ảnh đại thể:



Lô 1. ĐCSL



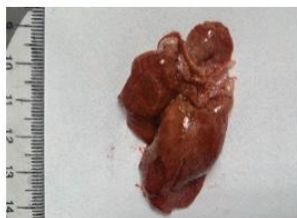
Lô 2. Ngừng CCl_4



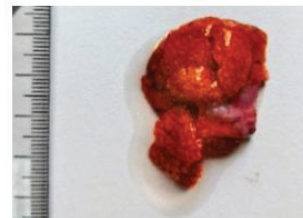
Lô 3. Duy trì CCl_4



Lô 4. Silymarin



Lô 5. HHW

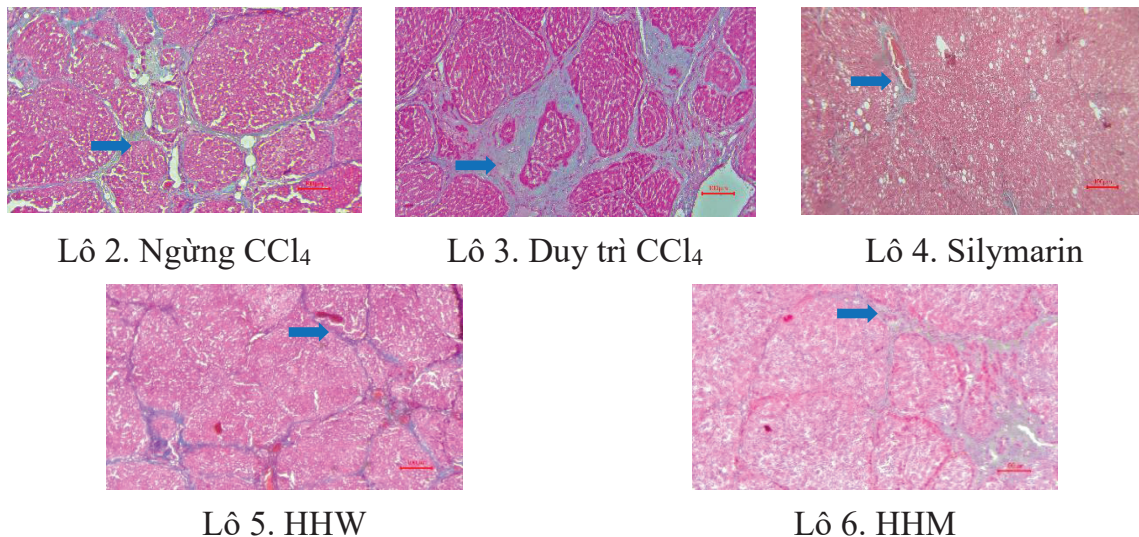


Lô 6. HHM

Hình 2. Hình ảnh đại thể gan các lô chuột sau điều trị.

Lô 1: Đại thể gan bình thường, màu nâu đỏ, bề mặt trơn nhẵn, không có u cục, mật độ mềm, đàn hồi tốt. Lô 2: Gan vẫn còn màu nâu đỏ, bề mặt có những nốt to nhỏ không đều sáng màu, mật độ tương đối chắc, đàn hồi kém. Lô 3: Gan có màu vàng nâu, bề mặt có nhiều nốt kích thước từ 1 - 3mm. Mật độ gan tương đối chắc, đàn hồi kém. Lô 4: Gan có màu nâu đỏ, mật độ mềm hơn và đàn hồi tốt hơn lô 2 và lô 3, một số gan bề mặt có các nốt nhỏ rải rác, kém đàn hồi hơn. Lô 5 và 6: Các gan có hình thái không đồng nhất. Màu sắc thay đổi từ nâu đỏ, vàng nâu, nâu nhạt, có những gan có các đốm nhỏ sáng màu, các nốt lồi kích thước to nhỏ không đều, mật độ chắc, đàn hồi kém.

* Hình ảnh vi thể:



Hình 3. Hình ảnh vi thể gan chuột nhuộm ba màu Masson (100x).

Trên tiêu bản nhuộm Masson, các sợi collagen (các dải xơ - mũi tên màu xanh) bắt màu xanh và các tế bào gan xung quanh bắt màu đỏ hồng. Dễ thấy gan chuột các lô đều có các sợi collagen phát triển mạnh, các tế bào gan bị bao vây bởi các sợi xơ kích thước khác nhau, nhu mô gan bị chia cắt thành các vùng riêng biệt.

Lô chuột 3 có các sợi collagen phát triển mạnh nhất, các sợi xơ dày, có mật độ cao, chiếm tỷ lệ diện tích lớn trên vi trường. Lô chuột 2 cũng có các sợi xơ dày đan xen nổi với nhau chia cắt nhu mô gan. Hình ảnh vi thể gan các lô chuột còn lại (lô 4, 5, 6) cho thấy các sợi xơ mảnh và thưa hơn trên nền các tế bào gan bị thoái hóa hạt, thoái hóa mỡ, các xoang mạch hình sin dẫn rộng.

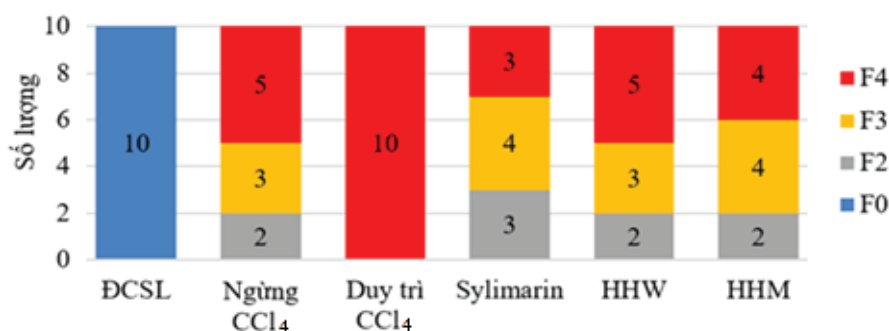
Bảng 1. Tỷ lệ diện tích collagen trên tiêu bản nhuộm 3 màu Masson.

Lô chuột (n = 10)	Diện tích collagen (%)	Lô chuột (n = 10)	Diện tích collagen (%)
Lô dừng CCl ₄ (2)	23,07 ± 5,41	Lô HHW (5)	15,14 ± 3,65 *##
Lô duy trì CCl ₄ (3)	24,78 ± 5,45	Lô HHM (6)	15,11 ± 4,38 *#
Lô silymarin (4)	12,91 ± 3,13 **##		

(So sánh với lô 2: * $p < 0,01$; ** $p < 0,001$; So sánh với lô 3: # $p < 0,01$; ## $p < 0,001$)

Từ kết quả nghiên cứu có thể thấy các lô 2 và 3 có tỷ lệ diện tích collagen gần ngang nhau, chiếm gần 1/4 vi trường quan sát. Lô chuột 4 có tỷ lệ diện tích collagen

thấp nhất với 12,91%, bằng hơn một nửa so với lô 2 và lô 3; hai lô 5 và 6 có tỷ lệ diện tích collagen thấp hơn đáng kể so với hai lô chuột không dùng chế phẩm nghiên cứu. Sự khác biệt giữa các lô dùng chế phẩm nghiên cứu và lô không dùng chế phẩm có ý nghĩa thống kê.



Hình 5. Kết quả mô bệnh học gan các lô chuột theo thang điểm METAVIR.

Khi đánh giá mức độ xơ gan theo thang điểm METAVIR, có thể thấy 100% chuột ở lô duy trì CCl₄ đều bị xơ gan giai đoạn F4, kể cả 4 chuột đã tử vong. Chuột ở các lô còn lại, trừ lô ĐCSL, đều có xơ hóa gan mức F2, F3, F4, không có chuột xơ hóa gan F1. Lô chuột 2 và 5 có 5 chuột xơ gan F4 (bao gồm cả 2 chuột đã tử vong của lô 2). Lô chuột sử dụng HHM có 4/10 chuột xơ gan F4, và lô dùng silymarin có 3/10 chuột xơ gan F4. Tuy nhiên, sự khác biệt về tỷ lệ giữa các lô chuột chưa có ý nghĩa thống kê qua kiểm định Fisher test với $p > 0,05$.

BÀN LUẬN

Trong số các lô thí nghiệm, lô chuột 3 có các biểu hiện suy chức năng gan rõ như chán ăn, chậm chạp, mệt mỏi (ngủ nhiều), trong đó có 3 chuột biểu hiện cổ trướng, dấu hiệu đặc trưng của xơ gan mất bù. Không chỉ vậy, tỷ lệ tử vong của lô chuột này cũng là cao nhất (4/10 chuột tử vong). Trong 12 tuần sau, các triệu chứng của chuột ở lô này đã nặng hơn và tiến triển thành xơ gan mất bù. Lô chuột 2 có biểu hiện tương tự lô 3 trong 12 tuần đầu, nhưng các triệu

chứng đã giảm nhẹ ở 12 tuần sau, không chuột nào có cổ trướng. Tuy nhiên, lô 2 vẫn có 2/10 chuột tử vong, nguyên nhân có thể do quá trình xơ gan tiếp tục tiến triển thành mất bù dù đã dùng tiêm CCl₄, cuối cùng gây tử vong do suy chức năng gan hoặc do các biến chứng của xơ gan mà không được điều trị [6].

Trong giai đoạn điều trị, các triệu chứng suy chức năng gan của các lô chuột được sử dụng Silymarin, HHM và HHW đều có dấu hiệu hồi phục, đồng thời không có chuột nào tử vong trong

các lô này. Như vậy, các chế phẩm nghiên cứu đã có tác dụng làm giảm các triệu chứng của xơ gan trên động vật thực nghiệm, cũng như làm kéo dài thời gian sống của động vật bị xơ gan do CCl_4 .

Sau 12 tuần gây xơ gan, chỉ số AST, ALT của cả 5 lô nghiên cứu đều tăng gấp khoảng 20 lần lô ĐCSL, cho thấy chuột ở tất cả các lô này đều đã có tổn thương gan.

Sau 12 tuần điều trị, hoạt độ AST và ALT ở tất cả các lô đều giảm về mức bình thường. Hiện tượng này có thể được giải thích do gan chuột đã suy giảm chức năng đáng kể và các tế bào gan đã bị thay thế nhiều bởi các dải xơ, làm giảm khả năng tổng hợp AST và ALT, khiến chỉ số AST và ALT huyết thanh giảm xuống. Kết quả giải phẫu bệnh cũng cho thấy tỷ lệ diện tích collagen trong gan ở hai lô chuột 2 và 3 tăng cao trong khi chỉ số AST và ALT vẫn bình thường. Như vậy, hoạt độ enzyme AST và ALT trong huyết thanh không tương xứng với các tổn thương thực thể của gan và ít có giá trị tiên lượng xơ gan. Kết quả này tương đồng với kết quả nghiên cứu của Sharma [7], trong đó hoạt độ AST và ALT không phù hợp với mức độ xơ hóa gan và không dự đoán được tiên lượng ở bệnh nhân xơ gan. Do đó, chỉ riêng AST và ALT là chưa đủ để đánh giá hiệu quả

điều trị xơ gan, cần kết hợp với các chỉ tiêu khác, đặc biệt là mô bệnh học gan.

Tất cả chuột ở lô ĐCSL có hình ảnh đại thể gan bình thường (Hình 3). Trong các lô còn lại, chỉ một số ít gan có hình ảnh đại thể bình thường, còn phần lớn đều có các biểu hiện như gan ngả màu vàng nâu, độ đàn hồi kém, bề mặt xù xì, có các u cục nhỏ. Các gan có đại thể bất thường tập trung chủ yếu ở lô 3.

Trong các lô nghiên cứu, lô 4 có tỷ lệ chuột xơ gan giai đoạn F4 và tỷ lệ diện tích collagen trong nhu mô gan thấp hơn đáng kể so với hai lô không được dùng chế phẩm nghiên cứu (12,91% so với 23,07% và 24,78%). Các kết quả trên đã chứng minh hiệu quả điều trị xơ gan của silymarin, tương tự như kết quả của một số nghiên cứu trước đây [8, 9].

Sự khác biệt về tỷ lệ xơ gan giữa hai lô chuột uống HHW và HHM so với các lô khác không có ý nghĩa thống kê. Tuy nhiên, hình ảnh vi thể gan của hai lô này có các sợi xơ mảnh và thưa hơn, cũng như tỷ lệ diện tích sợi xơ thấp hơn đáng kể, có ý nghĩa thống kê so với hai lô không dùng chế phẩm nghiên cứu. Tỷ lệ diện tích sợi xơ của hai lô dùng HHW và HHM (lần lượt là 15,14% và 15,11%) gần bằng nhau. Hơn nữa, hình ảnh đại thể gan, chỉ tiêu sinh hóa và thể trạng chuột trong hai lô này cũng tương đương nhau. Từ đó, có thể thấy cao chiết HHW và HHM có hiệu quả điều trị xơ gan tương tự nhau.

KẾT LUẬN

Cao chiết HHW (liều 1,34 g/kg/ngày) và HHM (liều 1,3 g/kg/ngày) của cây An xoa có tác dụng giảm số lượng động vật chết và cải thiện mức độ xơ gan của động vật thực nghiệm. Không có sự khác biệt về hiệu quả điều trị giữa cao chiết HHW và HHM.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Zamani M, Alizadeh-Tabari S, Ajmera V, Singh S, Murad MH, Loomba R. Global prevalence of advanced liver fibrosis and cirrhosis in the general population: A systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2025 Jun; 23(7):1123-1134.
2. Tsai FJ, Yang PY, Chen CJ, Li JP, Li TM, Chiou JS, Cheng CF, Chuang PH, Lin TH, Liao CC, Huang SM, Ban B, Liang WM, Lin YJ. Decreased overall mortality rate with Chinese herbal medicine usage in patients with decompensated liver cirrhosis in Taiwan. *BMC Complement Med Ther*. 2020 Jul 14; 20(1):221.
3. Nguyễn Hữu Duyên, Lê Thanh Phước. Khảo sát thành phần hóa học và hoạt tính gây độc tế bào Hep-G2 của cây An xoa (*Helicteres hirsuta* L.). *Tạp chí Khoa học Trường Đại học Cần Thơ*. 2016; 47(4):93-97.
4. Dien PH. Cytotoxic constituents from aerial parts of *Helicteres Hirsuta* Plant, collected in Binh Phuoc Province. *Hue University Journal of Science: Natural Science*. 2018; 127(1A):111-117.
5. Gao J, Qin XJ, Jiang H, et al. Detecting serum and urine metabolic profile changes of CCl₄-liver fibrosis in rats at 12 weeks based on gas chromatography-mass spectrometry. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2017; 14(2):1496-1504.
6. Muriel P, Moreno MG, Hernández Mdel C, Chávez E, Alcantar LK. Resolution of liver fibrosis in chronic CCl₄ administration in the rat after discontinuation of treatment: effect of silymarin, silibinin, colchicine and trimethylcolchicinic acid. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2005; 96(5):375-380.
7. Sharma P. Value of liver function tests in Cirrhosis. *J Clin Exp Hepatol*. 2022 May-Jun; 12(3):948-964.
8. Clichici S, Olteanu D, Filip A, Nagy AL, Oros A, Mircea PA. Beneficial effects of silymarin after the discontinuation of CCl₄-induced liver fibrosis. *Journal of Medicinal Food*. 2016; 19(8):789-797.
9. Clichici S, Olteanu D, Nagy AL, Oros A, Filip A, Mircea PA. Silymarin inhibits the progression of fibrosis in the early stages of liver injury in CCl₄-treated rats. *Journal of Medicinal Food*. 2015; 18(3):290-298.

NGHIÊN CỨU ĐỘC TÍNH CẤP VÀ BÁN TRƯỜNG DIỄN CỦA VIÊN NANG CỨNG TIÊU HÓA BÀ GIẺNG

Nguyễn Thị Hồng Vinh¹, Nguyễn Thị Hà²
Nguyễn Thái Dương³, Nguyễn Thị Liên^{1*}

Tóm tắt

Mục tiêu: Đánh giá độc tính cấp và bán trường diễn của viên nang cứng Tiêu hóa Bà Giẻng trên mô hình động vật thực nghiệm. **Phương pháp nghiên cứu:** Độc tính cấp của viên nang cứng Tiêu hóa Bà Giẻng được đánh giá trên chuột nhắt trắng Swiss. Độc tính bán trường diễn được đánh giá trên thỏ New Zealand với liều uống 0,747 viên/kg thỏ/ngày (tương đương liều dùng dự kiến trên người) và 2,240 viên/kg thỏ/ngày (tương đương với mức liều cao gấp 3 lần so với liều dự kiến trên người) trong 28 ngày. Đánh giá dựa trên các biểu hiện lâm sàng, chỉ số xét nghiệm huyết học, sinh hóa và mô bệnh học. **Kết quả:** Chưa xác định được LD₅₀ của viên nang cứng Tiêu hóa Bà Giẻng với liều tối đa có thể cho chuột uống là 82,5 viên/kg (gấp 27,9 lần liều dự kiến trên người). Sau khi uống liên tục trong 28 ngày với mức liều 0,747 viên/kg thỏ/ngày và 2,240 viên/kg thỏ/ngày, thỏ khỏe mạnh, tăng cân, các chỉ số chức năng gan, thận, glucose, huyết học không có sự khác biệt có ý nghĩa giữa các nhóm thử với nhóm chứng. Mô bệnh học gan, thận của thỏ không có tổn thương. **Kết luận:** Viên nang cứng Tiêu hóa Bà Giẻng không gây độc tính cấp và bán trường diễn trên động vật thí nghiệm.

Từ khóa: Độc tính cấp; Độc tính bán trường diễn; Viên nang cứng Tiêu hóa Bà Giẻng.

STUDY ON THE ACUTE AND SUBCHRONIC TOXICITY OF BA GIANG HARD CAPSULES

Abstract

Objectives: To investigate the acute and subchronic toxicity of Ba Giang hard capsules in experimental animal models. **Methods:** The acute toxicity of Ba Giang

¹Viện Kiểm nghiệm Thuốc Trung ương

²Nhà máy sản xuất thuốc YHCT Bà Giẻng, Công ty cổ phần Dược phẩm Bagiaco - Chi nhánh Hà Nam

³Công ty TNHH Novopharm

*Tác giả liên hệ: Nguyễn Thị Liên (nguyenlien.pharm@gmail.com)

Ngày nhận bài: 05/6/2025

Ngày được chấp nhận đăng: 25/7/2025

<http://doi.org/10.56535/jmpm.v50i7.1386>

hard capsules was determined on Swiss mice. The subchronic toxicity of Ba Giang hard capsules has been investigated on New Zealand white rabbits with doses of 0.747 capsules/kg/day (equivalent to the recommended clinical dose) and 2.240 capsules/kg/day (three times higher than the recommended clinical dose) for 28 days. The determination is based on clinical signs, hematological tests, biochemical tests, and histopathology. **Results:** The LD₅₀ of Ba Giang hard capsules has not been determined, with the highest oral dose administered to mice being 82.5 capsules/kg (27.9 times higher than the recommended clinical dose). Rabbits treated orally for 28 days with doses of 0.747 capsule/kg rabbit/day and 2.240 capsule/kg rabbit/day remained healthy, increased weight, and exhibited no significant differences in the hematological and biochemical indexes between the test groups and the control group. Histopathological examination of the liver and kidneys revealed no damage. **Conclusion:** Ba Giang hard capsules showed no acute and subchronic toxic in animals.

Keywords: Acute toxicity; Subchronic toxicity; Ba Giang hard capsule.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Hệ tiêu hóa rất quan trọng đối với cơ thể, cần thiết cho việc đồng hóa chất dinh dưỡng cho hệ thống miễn dịch và nội tiết, cũng như cho quá trình chuyển hóa các phân tử nội sinh hoặc ngoại sinh [1]. Theo số liệu thống kê, năm 2019, có 7,32 tỷ ca mắc bệnh tiêu hóa và 2,86 tỷ ca bệnh tiêu hóa lưu hành, gây ra 8 triệu ca tử vong ở 204 quốc gia và vùng lãnh thổ trên thế giới [2]. Các bệnh về tiêu hóa bao gồm nhiều tình trạng bệnh khác nhau ảnh hưởng đến hệ tiêu hóa, là nguồn phổ biến, đáng kể gây ra tình trạng bệnh tật và tử vong ở trên toàn thế giới [2]. 70 - 80% các tế bào miễn dịch của cơ thể có mặt tại ruột nên ruột đóng vai trò quan trọng giúp cơ thể chống lại sự xâm nhập của mầm bệnh vào cơ thể

thông qua đường tiêu hóa [3]. Do đó, hệ tiêu hóa khỏe mạnh góp phần tăng cường khả năng miễn dịch, nâng cao sức đề kháng, giúp cơ thể phòng tránh bệnh tật. Xuất phát từ vai trò của đường tiêu hóa trong sức khỏe con người và thực trạng bệnh lý tiêu hóa ở Việt Nam, Công ty cổ phần Dược phẩm Bagiacco đã phát triển sản phẩm thuốc viên nang cứng Tiêu hóa Bà Giăng dựa trên công thức gia truyền nhiều thế hệ dùng để điều trị các bệnh hay gặp ở đường tiêu hóa như tiêu chảy cấp, ngộ độc thức ăn, đi ngoài phân lỏng, các triệu chứng ruột kích thích, đi ngoài nhiều lần trong ngày, đau bụng đi ngoài sau khi ăn. Mặc dù hiệu quả của bài thuốc gia truyền đã được chứng minh trên thực tiễn, song nghiên cứu đánh giá độc tính cấp và bán

trường diễn của viên nang cứng Tiêu hóa Bà Giằng vẫn được tiến hành nhằm: *Cung cấp dữ liệu khoa học về tính an toàn của sản phẩm.*

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

Viên nang cứng Tiêu hóa Bà Giằng, đạt tiêu chuẩn cơ sở, mỗi viên nang chứa: Sa nhân, Nhục đậu khấu, Nghệ, mộc hương, Bạch truật, Đinh hương, quế, Thương truật, Cam thảo, Tá dược Tinh bột sắn, Magie stearat đủ 1 viên. Liều tối đa dự kiến dùng trên người là 12 viên/người/ngày.

* *Động vật thí nghiệm:* Chuột nhắt trắng Swiss (18 - 22g), thỏ trắng New Zealand trưởng thành (1,8 - 2,2kg), cả hai giống đực và cái. Động vật được nuôi trong điều kiện nhiệt độ 20 - 30°C, độ ẩm 40 - 80%, chu kỳ ánh sáng 12 giờ sáng, 12 giờ tối, được ăn uống theo nhu cầu với thức ăn công thức phù hợp.

* *Trang thiết bị:* Máy xét nghiệm sinh hóa (Beckman Coulter AU 680, Mỹ), máy xét nghiệm huyết học (Sysmex XS-1000I, Nhật Bản), máy ly tâm lạnh (Eppendorf 5804 R, Đức), máy cắt vi thể Leica (Micro Biosystems, Trung Quốc), kính hiển vi quang học gắn camera kết nối máy tính Leica (Microsystem, Trung Quốc), cân kỹ thuật (Mettler toledo, Thụy Sĩ), chày cối nghiền thuốc (Trung Quốc), dụng cụ

cho chuột và thỏ uống thuốc, dụng cụ phẫu thuật động vật.

* *Hóa chất:* Các bộ kit xác định các chỉ số huyết học và sinh hóa (Stromatolyser và Beckman Coulter), các hóa chất khác.

* *Địa điểm và thời gian nghiên cứu:* Nghiên cứu được tiến hành tại Khoa Dược lý, Viện Kiểm nghiệm Thuốc Trung ương từ tháng 3 - 4/2024.

2. Phương pháp nghiên cứu

* *Xác định độc tính cấp theo đường uống:*

Thử độc tính cấp được tiến hành theo các hướng dẫn của OECD và hướng dẫn thử độc tính cấp của Tổ chức Y tế Thế giới với phương châm là sử dụng tối thiểu lượng động vật [4, 5].

Chuẩn bị mẫu: Lấy lượng bột thuốc trong 22 viên, nghiền mịn, thêm nước vừa đủ 16mL làm thành hỗn dịch thử. Dựa trên kết quả thử sơ bộ, thử nghiệm chính thức được tiến hành trên 2 nhóm: Nhóm thử uống liều 0,4mL mẫu thử x 3 lần/ngày (liều tối đa có thể cho uống); nhóm chứng uống 0,4mL nước x 3 lần/ngày. Mỗi lần uống cách nhau 2 giờ.

* *Độc tính bán trường diễn theo đường uống:*

Thử nghiệm được tiến hành với 2 mức liều: Liều lâm sàng tương ứng với mức liều dự kiến trên người (nhóm thử 1), liều gấp 3 lần liều lâm sàng (nhóm thử 2). Nhóm chứng uống nước.

Mỗi nhóm 07 con uống liên tục trong 28 ngày, mỗi ngày 1 lần vào buổi sáng [6, 7].

Chuẩn bị mẫu thử: Xay mịn 56 viên nang cứng Tiêu hóa Bà Giăng, thêm nước vừa đủ để thu được 125mL hỗn dịch thuốc (dùng cho nhóm thử 2). Pha loãng 30mL hỗn dịch trên với nước vừa đủ 90mL (dùng cho nhóm thử 1). Thể tích cho uống 5 mL/kg.

Các chỉ tiêu đánh giá: Cân nặng của thỏ tại các thời điểm 0, 7, 14, 21, 28 ngày uống mẫu thử, quan sát hoạt động, ăn uống, lông, tiêu hóa, thần kinh, chỉ số huyết học, sinh hóa, glucose tại các thời điểm 0, 14, 28 ngày uống mẫu thử. Sau 28 ngày uống thuốc, mổ quan sát đại thể tim, gan, lách, thận, phổi, dạ dày,

ruột và làm tiêu bản giải phẫu mô bệnh học gan, thận (mỗi nhóm 03 thỏ).

** Xử lý và phân tích số liệu:*

Số liệu được trình bày dưới dạng trung bình (Mean) $\pm$ độ lệch chuẩn (SD) và được phân tích thống kê bằng trắc nghiệm Student. 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 theo các quy định của Viện Kiểm nghiệm thuốc Trung ương. Số liệu nghiên cứu được Viện Kiểm nghiệm thuốc Trung ương và Công ty cổ phần Dược phẩm Bagiacco 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 nghiên cứu độc tính cấp

Bảng 1. Bảng so sánh cân nặng chuột.

Nhóm (n = 10)	Trước thử nghiệm		Sau thử nghiệm (ngày 7)		P _{trước-sau}
	Khối lượng (g)	p _{trước}	Khối lượng (g)	p _{sau}	
Chứng	19,58 $\pm$ 0,89	> 0,05	31,51 $\pm$ 1,70	> 0,05	< 0,001
Thử	20,26 $\pm$ 1,21		32,17 $\pm$ 2,21		< 0,001

Trong thời gian theo dõi 24 giờ sau khi uống mẫu thử, chuột không có biểu hiện bất thường, không có chuột chết. Theo dõi các ngày tiếp theo đến 7 ngày sau khi uống thuốc: Không có chuột chết, chuột ăn uống, hoạt động bình thường, phân khô, lông mượt, da và niêm mạc hồng. Kết quả theo dõi trọng lượng chuột trước và sau thử nghiệm không có sự khác biệt giữa nhóm thử và nhóm chứng ($p > 0,5$), chuột ở cả nhóm thử và chứng đều tăng cân tốt so với trước thử nghiệm ($p < 0,001$).

2. Kết quả nghiên cứu độc tính bán trường diễn* *Tình trạng thỏ:***Bảng 2.** Kết quả theo dõi cân nặng của thỏ.

Nhóm (n = 7)	Cân nặng thỏ (kg)					$P_{\text{trước-sau}}$
	Ngày 0	Ngày 7	Ngày 14	Ngày 21	Ngày 28	
Chứng (1)	1,93 ± 0,09	2,02 ± 0,09	2,19 ± 0,09	2,25 ± 0,12	2,41 ± 0,16	< 0,001
Thử 1 (2)	1,99 ± 0,15	2,09 ± 0,14	2,22 ± 0,17	2,28 ± 0,16	2,38 ± 0,22	< 0,001
Thử 2 (3)	1,95 ± 0,13	2,08 ± 0,14	2,14 ± 0,18	2,24 ± 0,12	2,37 ± 0,10	< 0,001
$p_{1,2,3}$	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Kết quả theo dõi cân nặng thỏ cho thấy: Trước thí nghiệm, cân nặng trung bình của thỏ ở các nhóm thử không có sự khác biệt so với nhóm chứng ($p > 0,05$). Sau 28 ngày uống mẫu thử, thỏ ở nhóm chứng và hai nhóm thử đều tăng cân có ý nghĩa thống kê so với trước thử nghiệm ($p < 0,05$). Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về cân nặng trung bình giữa nhóm thử và nhóm chứng ($p > 0,05$).

* *Chỉ số huyết học liên quan tới chức năng tạo máu:***Bảng 3.** Các chỉ số huyết học.

Chỉ số	Thời điểm	Nhóm thử nghiệm (n = 7)			$P_{1,2,3}$
		Chứng (1)	Thử 1 (2)	Thử 2 (3)	
Hồng cầu ($\times 10^{12}/L$)	Ngày 0 (a)	5,7 ± 0,5	5,4 ± 0,7	5,8 ± 0,7	> 0,05
	Ngày 14 (b)	5,4 ± 0,5	5,5 ± 0,3	5,7 ± 0,6	> 0,05
	Ngày 28 (c)	5,4 ± 0,5	5,7 ± 0,5	5,6 ± 0,7	> 0,05
	$p_{a,b,c}$	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Bạch cầu ($\times 10^9/L$)	Ngày 0 (a)	7,0 ± 1,9	6,9 ± 3,0	6,8 ± 2,0	> 0,05
	Ngày 14 (b)	8,4 ± 1,6	8,2 ± 2,3	7,3 ± 1,7	> 0,05
	Ngày 28 (c)	8,5 ± 1,6	8,6 ± 1,9	7,8 ± 0,9	> 0,05
	$p_{a,b,c}$	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Chỉ số	Thời điểm	Nhóm thử nghiệm (n = 7)			p _{1,2,3}
		Chứng (1)	Thử 1 (2)	Thử 2 (3)	
Tiểu cầu ($\times 10^9/L$)	Ngày 0 (a)	500,4 $\pm$ 124,3	515,4 $\pm$ 127,2	560,7 $\pm$ 106,0	> 0,05
	Ngày 14 (b)	491,6 $\pm$ 96,2	459,3 $\pm$ 114,0	519,9 $\pm$ 127,8	> 0,05
	Ngày 28 (c)	471,7 $\pm$ 127,0	539,7 $\pm$ 119,1	502,4 $\pm$ 110,0	> 0,05
	p _{a,b,c}	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Hematocrit (%)	Ngày 0 (a)	37,6 $\pm$ 2,5	36,0 $\pm$ 4,4	38,4 $\pm$ 3,0	> 0,05
	Ngày 14 (b)	36,1 $\pm$ 3,2	37,8 $\pm$ 1,8	38,4 $\pm$ 3,0	> 0,05
	Ngày 28 (c)	35,8 $\pm$ 3,1	38,0 $\pm$ 1,6	36,8 $\pm$ 3,6	> 0,05
	Ngày 0 (a)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Hemoglobin (g/dL)	Ngày 0 (a)	12,0 $\pm$ 0,8	11,3 $\pm$ 1,3	12,6 $\pm$ 0,8	> 0,05
	Ngày 14 (b)	11,4 $\pm$ 1,0	11,7 $\pm$ 0,6	12,0 $\pm$ 0,9	> 0,05
	Ngày 28 (c)	11,6 $\pm$ 1,2	12,5 $\pm$ 0,8	11,9 $\pm$ 1,3	> 0,05
	p _{a,b,c}	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Kết quả xét nghiệm một số chỉ số huyết học cho thấy: Trước khi uống mẫu thử, không có sự khác biệt có ý nghĩa về chỉ số huyết học giữa nhóm chứng và 2 nhóm thử ($p > 0,05$). Sau 14 và 28 ngày uống mẫu thử, không có sự khác biệt có ý nghĩa về chỉ số huyết học giữa nhóm chứng và 2 nhóm thử ($p > 0,05$).

* *Chỉ số sinh hóa:*

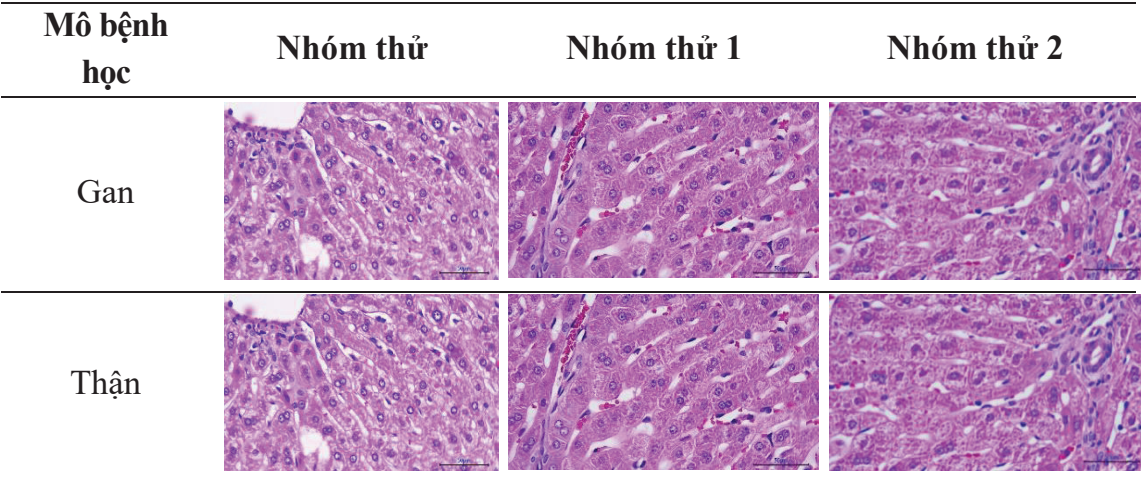
Bảng 4. Các chỉ số sinh hóa.

Chỉ số	Thời điểm	Nhóm thử nghiệm (n = 7)			p _{1,2,3}
		Chứng (1)	Thử 1 (2)	Thử 2 (3)	
AST (U/L)	Ngày 0 (a)	21,4 $\pm$ 7,4	28,7 $\pm$ 8,1	20,5 $\pm$ 3,4	> 0,05
	Ngày 14 (b)	29,6 $\pm$ 5,7	33,8 $\pm$ 9,1	30,3 $\pm$ 9,4	> 0,05
	Ngày 28 (c)	21,9 $\pm$ 7,0	25,6 $\pm$ 5,8	25,4 $\pm$ 8,0	> 0,05
	p _{a,b,c}	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
ALT (U/L)	Ngày 0 (a)	44,1 $\pm$ 13,2	44,9 $\pm$ 16,0	42,0 $\pm$ 13,2	> 0,05
	Ngày 14 (b)	47,0 $\pm$ 14,9	51,2 $\pm$ 12,4	46,1 $\pm$ 16,7	> 0,05
	Ngày 28 (c)	45,1 $\pm$ 15,8	49,0 $\pm$ 13,9	42,2 $\pm$ 11,7	> 0,05
	p _{a,b,c}	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Chỉ số	Thời điểm	Nhóm thử nghiệm (n = 7)			P _{1,2,3}
		Chứng (1)	Thử 1 (2)	Thử 2 (3)	
Bilirubin toàn phần (mmol/L)	Ngày 0 (a)	2,0 ± 0,6	2,2 ± 0,7	2,3 ± 0,7	> 0,05
	Ngày 14 (b)	2,4 ± 0,3	2,5 ± 0,2	2,7 ± 0,6	> 0,05
	Ngày 28 (c)	2,3 ± 0,5	2,6 ± 0,2	2,6 ± 0,3	> 0,05
	p _{a,b,c}	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Albumin (g/L)	Ngày 0 (a)	38,5 ± 1,4	37,2 ± 1,8	37,0 ± 1,9	> 0,05
	Ngày 14 (b)	37,9 ± 3,6	38,1 ± 2,1	37,4 ± 1,5	> 0,05
	Ngày 28 (c)	38,0 ± 3,6	38,5 ± 1,9	37,2 ± 1,2	> 0,05
	p _{a,b,c}	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Cholesterol (mmol/L)	Ngày 0 (a)	1,9 ± 0,6	2,1 ± 0,6	2,0 ± 0,7	> 0,05
	Ngày 14 (b)	1,8 ± 0,5	2,2 ± 0,5	2,2 ± 0,6	> 0,05
	Ngày 28 (c)	1,9 ± 0,5	2,0 ± 0,6	2,1 ± 0,5	> 0,05
	p _{a,b,c}	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Urê (mmol/L)	Ngày 0 (a)	4,4 ± 1,0	3,6 ± 0,6	4,2 ± 1,6	> 0,05
	Ngày 14 (b)	4,2 ± 0,9	3,7 ± 0,5	4,3 ± 1,0	> 0,05
	Ngày 28 (c)	4,7 ± 1,0	4,0 ± 0,6	4,2 ± 0,6	> 0,05
	p _{a,b,c}	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Creatinine (μmol/L)	Ngày 0 (a)	76,6 ± 13,4	72,0 ± 10,7	71,6 ± 8,1	> 0,05
	Ngày 14 (b)	78,7 ± 8,9	73,1 ± 13,8	71,4 ± 14,1	> 0,05
	Ngày 28 (c)	82,8 ± 12,3	76,8 ± 7,6	73,8 ± 6,4	> 0,05
	p _{a,b,c}	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Glucose (mmol/L)	Ngày 0 (a)	6,4 ± 0,7	6,3 ± 0,7	6,1 ± 0,7	> 0,05
	Ngày 14 (b)	5,7 ± 0,7	5,6 ± 1,0	5,6 ± 0,7	> 0,05
	Ngày 28 (c)	5,7 ± 0,7	5,8 ± 0,9	5,4 ± 0,8	> 0,05
	p _{a,b,c}	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Kết quả xét nghiệm một số chỉ số sinh hóa cho thấy: Trước khi uống mẫu thử, không có sự khác biệt có ý nghĩa về các chỉ số sinh hóa giữa nhóm chứng và 2 nhóm thử ($p > 0,05$). Sau 14 và sau 28 ngày uống mẫu thử, không có sự khác biệt có ý nghĩa về các chỉ số sinh hóa giữa nhóm chứng và 2 nhóm thử ($p > 0,05$).

* Mô bệnh học:



Hình 1. Hình ảnh đại diện mô bệnh học gan và thận của thỏ.

Quan sát đại thể các cơ quan nội tạng của tất cả các thỏ thử nghiệm cho thấy không có biểu hiện khác thường về hình dạng bên ngoài, màu sắc của các tổ chức tim, gan, thận, phổi, dạ dày, ruột của các thỏ nhóm thử so với nhóm chứng sau thử nghiệm.

Quan sát vi thể tiêu bản gan và thận của thỏ nhận thấy thỏ thí nghiệm đều có gan, thận không bị tổn thương, hình ảnh cấu trúc trong giới hạn bình thường.

KẾT LUẬN

Mẫu thử viên nang cứng Tiêu hóa Bà Giảng không gây độc tính cấp trên chuột nhắt trắng ở liều tối đa có thể cho uống là 82,5 viên/kg (gấp 27,9 lần liều dự kiến dùng trên người) và không gây độc tính bán trường diễn trên thỏ sau khi uống liên tục 28 ngày với liều 0,747 viên/kg/ngày (tương đương với mức liều dự kiến trên người) và liều 2,240 viên/kg/ngày (tương đương với mức liều cao gấp 3 lần so với liều dự kiến trên người).

Lời cảm ơn: Nhóm tác giả xin gửi lời cảm ơn tới các đồng nghiệp tại Khoa Dược lý, Viện Kiểm nghiệm thuốc Trung ương đã tham gia thực hiện nghiên cứu.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Filali S, Pirot F, Miossec P. Biological applications and toxicity minimization of semiconductor quantum dots. *Trends Biotechnol.* 2020; 38(2): 163-177.

2. Wang Y, Huang Y, Chase RC, et al. Global burden of digestive diseases: A Systematic analysis of the global burden of diseases study, 1990 to 2019. *Gastroenterology*. 2023; 165(3):773-783.
3. Wiertsema SP, van Bergenhenegouwen J, Garssen J, Knippels LMJ. The interplay between the gut microbiome and the immune system in the context of infectious diseases throughout life and the role of nutrition in optimizing treatment strategies. *Nutrients*. 2021; 13(3):886.
4. Đỗ Trung Đàm. Phương pháp nghiên cứu độc tính cấp của thuốc. Nhà xuất bản Y học. Hà Nội. 2014: 13-182.
5. OECD. Test No.423: Acute oral toxicity - Acute toxic class method. OECD guidelines for the testing of chemicals. 2002.
6. Bộ Y tế. Hướng dẫn thử nghiệm tiền lâm sàng và lâm sàng thuốc đông y, thuốc từ dược liệu. QĐ 141-QĐ-K2ĐT 27/10/2015.
7. OECD. Test No.407: Repeated dose 28 - days Oral Toxicity study in Rodents, OECD guidelines for the testing of chemicals. 2008.

TỔNG HỢP VÀ ĐÁNH GIÁ TÁC DỤNG SINH HỌC CỦA PEPTIDE Cn-AMP3

*Bùi Thị Phương Hải¹, Đoàn Văn Kế¹, Phùng Minh Phương¹
Đoàn Ngân Hoa¹, Nguyễn Minh Đức¹, Lương Xuân Huy^{1*}*

Tóm tắt

Mục tiêu: Tổng hợp toàn phần hoạt chất Cn-AMP3 quy mô phòng thí nghiệm và đánh giá tác dụng kháng khuẩn cùng khả năng gây tan máu của sản phẩm. **Phương pháp nghiên cứu:** Cn-AMP3 được tổng hợp bằng kỹ thuật tổng hợp peptide pha rắn (solid-phase peptide synthesis - SPPS). Hoạt tính sinh học của peptide được đánh giá thông qua phương pháp pha loãng và phương pháp đo độ vỡ hồng cầu. **Kết quả:** Peptide Cn-AMP3 được tổng hợp với hiệu suất 43,8% và độ tinh khiết > 98%. Sản phẩm cho thấy tác dụng kháng khuẩn yếu trên hai chủng vi khuẩn *Klebsiella pneumoniae* và *Staphylococcus aureus* nhưng hiệu quả được cải thiện rõ rệt khi kết hợp với kháng sinh kanamycin. Về độ an toàn, Cn-AMP3 gây tan máu < 5% ở nồng độ thử nghiệm cao nhất là 256μM. **Kết luận:** Đã tổng hợp thành công peptide Cn-AMP3 và bước đầu đánh giá được hoạt tính kháng khuẩn cũng như độ an toàn trên tế bào hồng cầu, cho thấy tiềm năng ứng dụng kết hợp với kháng sinh.

Từ khóa: Peptide kháng khuẩn; Tổng hợp peptide pha rắn; Cn-AMP3.

SYNTHESIS AND EVALUATION OF BIOLOGICAL ACTIVITY OF PEPTIDE Cn-AMP3

Abstract

Objectives: To perform the total synthesis of the bioactive peptide Cn-AMP3 at a laboratory scale and evaluate its antibacterial activity and hemolytic potential. **Methods:** Cn-AMP3 was synthesized using solid-phase peptide synthesis (SPPS). The biological activity of the peptide was assessed via broth microdilution and hemolysis assays. **Results:** Cn-AMP3 was successfully synthesized with an overall yield of 43.8% and a purity exceeding 98%. The peptide exhibited weak antibacterial activity against *Klebsiella pneumoniae* and *Staphylococcus aureus*.

¹Đại học Phenikaa

*Tác giả liên hệ: Lương Xuân Huy (huy.luongxuan@phenikaa-uni.edu.vn)

Ngày nhận bài: 08/5/2025

Ngày được chấp nhận đăng: 22/7/2025

<http://doi.org/10.56535/jmpm.v50i7.1337>

However, its efficacy was significantly enhanced when combined with the antibiotic kanamycin. Regarding safety, Cn-AMP3 induced less than 5% hemolysis at the highest tested concentration of 256 μ M. **Conclusion:** The peptide Cn-AMP3 was successfully synthesized and preliminarily evaluated for its antibacterial and hemolytic activities, which suggested its potential for use in combination therapies with conventional antibiotics.

Keywords: Antimicrobial peptide; Solid-phase peptide synthesis; Cn-AMP3.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Hiện nay, tình trạng kháng kháng sinh và kháng nấm đang diễn ra rất nghiêm trọng trên toàn cầu. Trong đó, những năm gần đây, Việt Nam đã phải chứng kiến mỗi đe dọa ngày càng gia tăng của kháng kháng sinh, do việc sử dụng kháng sinh không hợp lý tại các cấp của hệ thống chăm sóc sức khỏe, trong nuôi trồng thủy sản, trong chăn nuôi và trong cộng đồng [1]. Đây là mối đe dọa lớn với sức khỏe cộng đồng, ảnh hưởng đến sức khỏe và cuộc sống của người dân và sự phát triển tổng thể, bền vững của cả một quốc gia. Do vậy, nhu cầu cần thiết hiện nay là tìm ra và phát triển các kháng sinh mới phục vụ nhu cầu phòng và điều trị nhiễm khuẩn thay thế khác.

Ở Việt Nam, nước dừa từ lâu đã được biết đến như một loại thức uống giải khát giúp bổ sung dinh dưỡng, tăng cường trao đổi chất, giảm cân, cải thiện sức khỏe tim mạch. Bên cạnh đó, nước dừa còn có nhiều tác dụng khác đối với sức khỏe như kháng virus, kháng khuẩn, hỗ trợ điều trị nhiễm khuẩn

đường ruột, trị mụn trứng cá,... Gần đây, các nhà khoa học đã tìm ra trong nước của quả dừa xanh (*Cocos nucifera* L.) có chứa các hoạt chất peptide kháng khuẩn (antimicrobial peptides - AMPs). Trong đó Cn-AMP1, Cn-AMP2, Cn-AMP3 có khả năng chống lại nhiều vi khuẩn gây bệnh thuộc cả hai chủng Gram dương và Gram âm [2, 3]. Điều này mở ra triển vọng nghiên cứu ứng dụng các hoạt chất tự nhiên này trong các sản phẩm chăm sóc sức khỏe [4]. Theo tìm hiểu của nhóm nghiên cứu, trong khi đã có nhiều công bố về Cn-AMP1 và Cn-AMP2 [2, 5] thì hầu như có rất ít nghiên cứu được thực hiện trên Cn-AMP3. Cn-AMP3 là một chuỗi peptide gồm 8 amino acid với trình tự chuỗi H – L-Tyr – L-Cys – L-Ser – L-Tyr – L-Thr – L-Met – L-Glu – L-Ala – OH. Nghiên cứu này được thực hiện nhằm: *Tổng hợp toàn phần peptide tự nhiên Cn-AMP3 bằng SPPS với độ tinh khiết cao và bước đầu đánh giá tác dụng kháng khuẩn cùng khả năng gây tan máu của hoạt chất này.*

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

Các α -amino acid sử dụng là Fmoc-Met-OH, Fmoc-Ala-OH, Fmoc-Ser(tBu)-OH, Fmoc-Tyr(tBu)-OH, Fmoc-Glu(OtBu)-OH, Fmoc-Thr(tBu)-OH, Fmoc-Cys(Trt)-OH (nhóm Fmoc – (9H-fluoren-9-ylmethoxy)carbonyl) và COMU (1-[(1-Cyano-2-ethoxy-2-oxoethylideneaminoxy)-dimethylamino-morpholino]) uronium hexafluorophosphat) đều có độ tinh khiết > 98% (AK Scientific, Hoa Kỳ). 2-Chlorotrityl chlorid resin (100-200 mesh) (98%) (NovaBiochem, Đức). Các dung môi N,N-Diisopropylethylamin (DIPEA, 99%), N-Methyl-2-pyrrolidon (NMP, 99%), Dimethylformamid (DMF, 99%), Dichloromethan (DCM, 99,5%), Trifluoroacetic acid (TFA, 99%), Acetonitril tiêu chuẩn HPLC (ACN, 99,8%) (Daejung, Hàn Quốc); Triisopropylsilan (TIS, 99,8%) (Sigma-Aldrich, Hoa Kỳ); Thioanisol (99%) (Sigma-Aldrich, Hoa Kỳ); Tryptone soya broth (TSB) (Merck, Đức).

* *Thiết bị*: Hệ thống sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC - High Performance Liquid Chromatography) (Agilent 1260, Hoa Kỳ) và cột điều chế Zorbax C18 column (Agilent, 5 μ m, 9,4 x 250mm), cột phân tích Zorbax C18 column (Agilent, 3,5 μ m, 4,6 x 100mm); hệ thống đo phổ khối LC-MS (Agilent 6400 Series Triple Quadrupole B.08.00,

Hoa Kỳ); máy rung (Vortex, Velp Scientifica, Italia); tủ an toàn sinh học cấp 2 (Bio II Advance Plus, Telstar, Tây Ban Nha); máy quang phổ định lượng vi khuẩn (WPA CO8000, Biochrom, Anh); tủ ấm (LIB-080M, LabTech, Hàn Quốc); tủ ẩm lắc (LSI-3016A, LabTech, Hàn Quốc). Ngoài ra, máy ly tâm, máy tiệt trùng, bộ phản ứng Vacuum manifold, bơm chân không, máy lắc, máy siêu âm và các vật tư tiêu hao như ống polypropylen, đĩa 96 giếng, đầu tip xuất xứ từ Trung Quốc.

2. Phương pháp nghiên cứu

* *Nguyên tắc tổng hợp peptid pha rắn*:

(1). Gắn amino acid cuối cùng trong chuỗi vào resin thông qua nhóm carboxyl (nhóm amino còn lại và side-chain (nhóm R) đã được bảo vệ); (2). Tạo nhóm amino tự do bằng cách loại, sau đó cho phản ứng với nhóm cacboxyl của amino acid tiếp theo (cũng có nhóm amino và side-chain được bảo vệ); (3). Tiếp tục gắn amino acid cho đến khi chuỗi peptide được hoàn thành; (4). Cắt chuỗi peptide khỏi resin, loại nhóm bảo vệ ở các vị trí trong mạch và tinh chế.

* *Thực hiện chuỗi phản ứng tổng hợp Cn-AMP3*: Resin (60 μ mol, loading 1,195 mmol/g) được hoạt hoá trong DCM (5 phút) - DMF (10 phút) - DCM (5 phút) - DCM (5 phút) trước khi dùng. Các amino acid theo thứ tự được gắn vào bằng xúc tác COMU (tỷ lệ resin/amino acid/COMU 1/5/5) với sự có mặt của DIPEA dư và hoà tan bằng

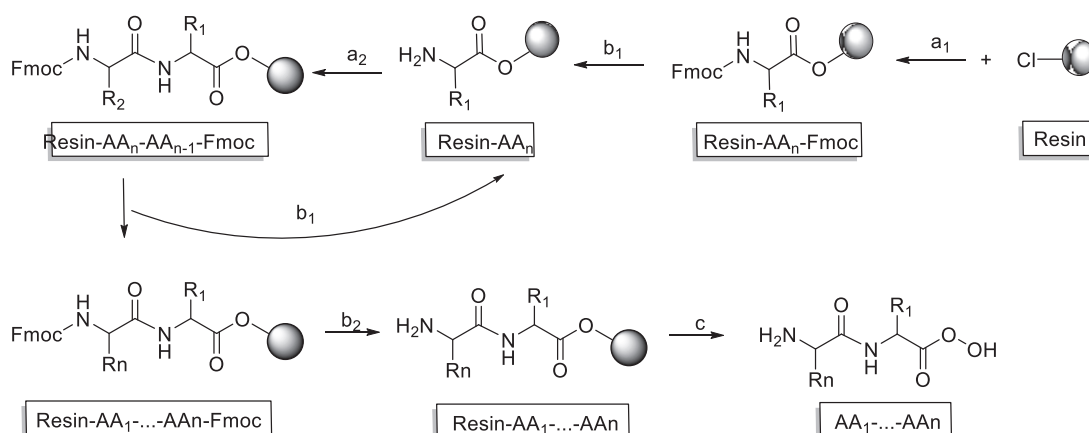
DMF, trừ amino acid đầu tiên hoà tan bằng DCM. Nhóm bảo vệ Fmoc được loại bỏ bằng cách sử dụng 20% Piperidine/DMF. Sau mỗi lần gắn amino acid hay loại bỏ nhóm bảo vệ Fmoc, resin được rửa lần lượt bằng

các dung dịch theo thứ tự DCM, DMF. Khối lượng các nguyên liệu sử dụng được trình bày cụ thể trong bảng 1. Sơ đồ thể hiện các phản ứng tổng hợp Cn-AMP3 được minh họa trong hình 1.

Bảng 1. Nguyên liệu chính sử dụng để tổng hợp Cn-AMP3.

Nguyên liệu	MW (g/mol)	Số lượng	Khối lượng (mg) thể tích (mL) [#]	Thể tích DMF sử dụng (mL)
Resin	313,22	1	50	-
Fmoc-Ala-OH	311,30	1	93	0,60
Fmoc-Glu(OtBu)-OH	425,50	1	128	0,60
Fmoc-Met-OH	371,45	1	111	0,60
Fmoc-Thr(tBu)-OH	397,50	1	119	0,60
Fmoc-Tyr(tBu)-OH	459,50	2	138	0,60
Fmoc-Ser(tBu)-OH	383,50	1	115	0,60
Fmoc-Cys(Trt)-OH	585,70	1	176	0,60
COMU	428,27	8	122	0,60
DIPEA	129,25	8	0,27mL	-

([#]: Tính cho một phản ứng gắn amino acid vào chuỗi peptide)



Hình 1. Minh họa quy trình tổng hợp Cn-AMP3.

a1. Fmoc-amino acid:DCM:DIPEA; a2. Fmoc-amino acid:COMU:DIPEA:DMF;
b1. Piperidin 20%/DMF; b2. Piperidin 20%/NMP; c. TFA:TIS:Thioanisole.

* *Tinh chế và kiểm tra độ tinh khiết:* Cn-AMP3 được cắt khỏi resin bằng hỗn hợp TFA/TIS/Thioanisole (tỷ lệ 95/2,5/2,5) trong 2 giờ, rồi làm khô qua đêm. Sau đó được hoà tan bằng hỗn hợp ACN/H₂O (tỷ lệ 50/50) và lọc để loại resin, sau cùng được tinh chế bằng hệ thống HPLC với cột Zorbax C18 column (Agilent, 5μm, 9,4 x 250mm) với chương trình 5 - 55% B trong 13 phút, 55 - 100% B trong 1 phút, 100% B trong 6 phút, 100 - 5% B trong 1 phút, 5% B trong 1 phút; A: 0,1% TFA/H₂O, B: 0,1% TFA/ACN; tốc độ dòng 3 mL/phút và đánh giá độ tinh khiết của sản phẩm trên hệ thống HPLC bằng cột Zorbax C18 3,5μm, 4,6 x 100mm với chương trình 5 - 100% B trong 8 phút, 100% B trong 1 phút, 100 - 5% B trong 2 phút, 5% B trong 1 phút; tốc độ dòng 1 mL/phút với hệ dung môi pha động A: 0,1%TFA/H₂O, B: 0,1%TFA/ACN. Đánh giá khối lượng phân tử của Cn-AMP3 bằng hệ thống LC/MS với chương trình 30 - 80% B trong 2 phút, 80 - 30% B trong 2 phút; A: 0,1% HCOOH/H₂O, B: 0,1% HCOOH/ACN; tốc độ dòng 1 mL/phút; vùng khối 400 - 2000 Dalton. Nhận biết Cn-AMP3 dựa vào bước sóng đặc trưng của liên kết amide ở 220nm hoặc 254nm của tyrosine.

* *Đánh giá hoạt tính kháng khuẩn:* Hoạt tính kháng khuẩn của Cn-AMP3

được đánh giá thông qua giá trị nồng độ ức chế tối thiểu (MIC) được xác định bằng phương pháp pha loãng vi lượng trong môi trường canh thang tiêu chuẩn dựa theo nghiên cứu [6] với một vài điều chỉnh nhỏ. Đánh giá được thực hiện đối với riêng Cn-AMP3 và khả năng hiệp đồng với kháng sinh kanamycin trên vi khuẩn Gram dương *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 và vi khuẩn Gram âm *Klebsiella pneumoniae* ATCC 13883. Kanamycin là chứng dương. Ngoài ra, trong hỗn hợp với Cn-AMP3, kanamycin được sử dụng ở nồng độ bằng ¼ nồng độ ức chế tối thiểu. Môi trường nuôi cấy vi khuẩn TSB (Tryptone soya broth) được pha với nồng độ 30 g/L H₂O được dùng làm chứng âm nhằm kiểm soát sự nhiễm khuẩn của môi trường nuôi cấy. Mẫu so sánh là dịch nuôi cấy pha loãng trong TSB. Cách tiến hành: Cn-AMP3 được pha loãng theo dải nồng độ từ 320 - 2560μM trong nước cất hai lần đã được tiệt trùng. 20μL dung dịch peptide được thêm vào 180μL dịch nuôi cấy vi khuẩn để đạt nồng độ cuối cùng 32 - 256μM. Tiến hành đo mật độ quang (OD) của mẫu ở các mốc thời gian 0 giờ và 24 giờ sau khi ủ ở 37°C. Mỗi thử nghiệm được lặp lại trong ba thí nghiệm độc lập. Sự ức chế tăng trưởng của vi khuẩn được xác định bằng công thức sau:

$$\% \text{ ức chế} = \frac{\text{OD}_{620\text{nm}}\text{mẫu so sánh} - \text{OD}_{620\text{nm}}(\text{peptide/kanamycin})}{\text{OD}_{620\text{nm}}\text{mẫu so sánh}} \times 100\%$$

Giá trị MIC là nồng độ tối thiểu mà phần trăm ức chế đạt giá trị $\geq 95\%$.

* *Đánh giá độc tính tan máu*: Các peptide được hòa tan trong đệm PBS. 10 μ L dung dịch peptide được thêm vào 190 μ L hỗn dịch hồng cầu người 10% (tt/tt) trong PBS để đạt nồng độ cuối cùng 2 - 128 μ M. Ủ hỗn hợp trong 30 phút ở 37°C. Sau khi ly tâm, dịch nổi được pha loãng 10 lần bằng PBS và tiến hành đo độ hấp thụ ở bước sóng 405nm. Đệm PBS được sử dụng làm mẫu trắng (blank). Hỗn dịch hồng cầu được xử lý với 0,2% Triton X-100 được sử dụng làm mẫu so sánh [7]. Mỗi thí nghiệm được lặp lại ba lần. Tỷ lệ phần trăm tan máu được tính theo công thức sau:

$$\% \text{ Tan máu} = \frac{\text{OD}_{405\text{nm}}\text{peptide} - \text{OD}_{405\text{nm}}\text{mẫu trắng}}{\text{OD}_{405\text{nm}}\text{mẫu so sánh} - \text{OD}_{405\text{nm}}\text{mẫu trắng}} \times 100\%$$

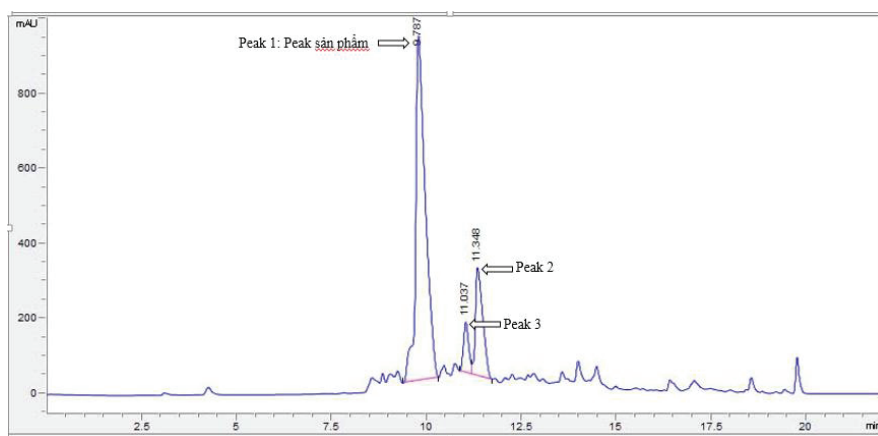
3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu được thực hiện theo Quyết định số 15/QĐ-HĐQL-NAFOSTED ngày 26/6/2023 và số 27/QĐ-HĐQL-NAFOSTED ngày 02/8/2023. Số liệu được Đại học Phenikaa 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

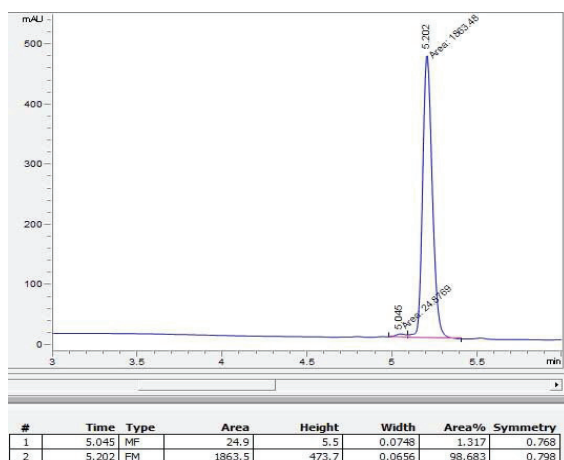
1. Tổng hợp và tinh chế Cn-AMP3

Trong quá trình gắn các amino acid theo trình tự chuỗi của Cn-AMP3, các phản ứng được theo dõi bằng thuốc thử Kaiser. Sau phản ứng gắn amino acid, lấy vài hạt resin tiến hành kiểm tra với thuốc thử Kaiser [8]. Sau khi quá trình tổng hợp hoàn thành, sản phẩm thô được tinh chế bằng hệ thống HPLC (Hình 2).



Hình 2. Sắc ký đồ quá trình chạy tinh chế Cn-AMP3. Các peak 1, 2, 3 đã được húng và chỉ có peak 1 có số khối trùng với lý thuyết của Cn-AMP3.

Peak sản phẩm được xác định là peak có chỉ số thời gian lưu 9,787 phút. Sản phẩm sau tinh chế được đánh giá độ tinh khiết trên hệ thống HPLC (Hình 3).

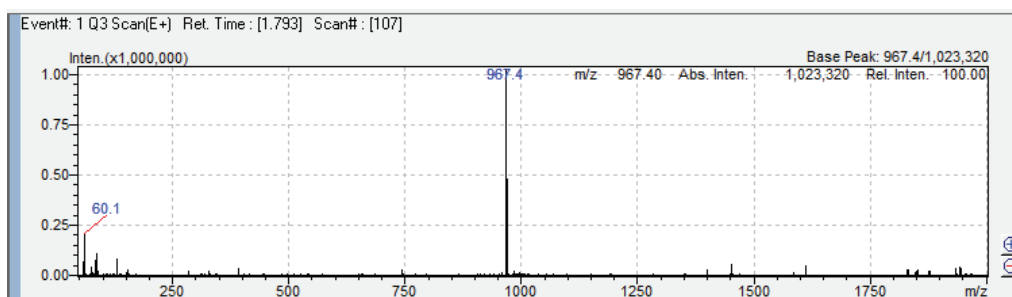


Hình 3. Sắc ký đồ phân tích mẫu Cn-AMP3 sau tinh chế bằng hệ thống HPLC (bên trái) và Cn-AMP3 sau đông khô (bên phải)

Kết quả đánh giá trên HPLC tại bước sóng 220nm xác định được peak của sản phẩm tại 5,202 phút với độ tinh khiết 98,7%. Cn-AMP3 sau tinh chế được cất quay để loại bỏ bớt dung môi và tiến hành đông khô. Kết quả đã thu được 25,4mg Cn-AMP3, hiệu suất toàn quá trình đạt 43,8%. Sản phẩm thu được ở dạng bột trắng xốp, không mùi (Hình 3).

2. Đánh giá khối lượng phân tử của Cn-AMP3 bằng phương pháp sắc ký lỏng ghép khối phổ

Cn-AMP3 với độ tinh khiết 98,7% được tiếp tục xác định khối lượng phân tử bằng hệ thống LC-MS. Kết quả phổ khối của Cn-AMP3 được thể hiện ở hình 4.



Hình 4. Phổ khối của Cn-AMP3 sau tinh chế.

So sánh giá trị khối thực nghiệm thu được từ hình 4 (967,40) với giá trị khối lý thuyết của Cn-AMP3 (967,44) cho thấy sai số giữa hai giá trị này không đáng kể (0,004%). Như vậy, sản phẩm thu được đúng là Cn-AMP3.

3. Đánh giá tác dụng kháng khuẩn

Trong thí nghiệm đánh giá hoạt tính kháng khuẩn, Cn-AMP3 cho thấy hiệu lực thấp, với nồng độ ức chế tối thiểu (MIC) vượt quá nồng độ thử nghiệm cao nhất (256 μ M). Tuy nhiên, khi được phối hợp với kháng sinh kanamycin, hoạt tính kháng khuẩn tăng lên rõ rệt (Bảng 2).

Bảng 2. Kết quả đánh giá hoạt tính kháng khuẩn của Cn-AMP3.

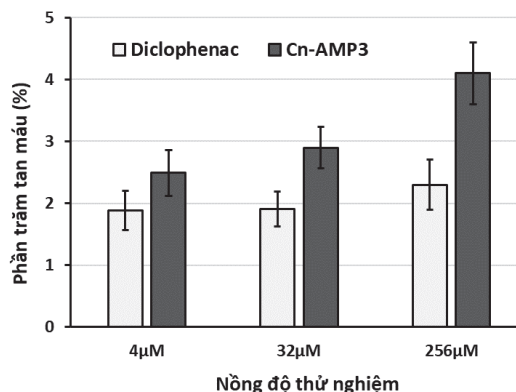
Chủng sinh vật thử nghiệm	Nồng độ ức chế tối thiểu (MIC)		
	Cn-AMP3	Kanamycin	Cn-AMP3 (+Kanamycin*)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	> 256 μ M	8 μ M	64 μ M (+2 μ M)
<i>Staphylococcus aureus</i>	> 256 μ M	16 μ M	256 μ M (+4 μ M)

(*: Kanamycin trong hỗn hợp với Cn-AMP3 được sử dụng ở nồng độ bằng $\frac{1}{4}$ nồng độ ức chế tối thiểu)

Kết quả này cho thấy tiềm năng của Cn-AMP3 trong việc tăng cường hiệu quả của kháng sinh, từ đó góp phần giảm liều sử dụng, hạn chế độc tính liên quan đến kháng sinh và giảm nguy cơ hình thành tình trạng kháng thuốc ở vi khuẩn.

4. Đánh giá mức độ gây tan máu

Khả năng gây tan máu của Cn-AMP3 được đánh giá trên tế bào hồng cầu người. Trong thí nghiệm này, diclofenac, một chất không gây phá hủy hồng cầu, được sử dụng làm đối chứng âm. Kết quả đánh giá độc tính tan máu của Cn-AMP3 được thể hiện ở hình 5.



Hình 5. Kết quả đánh giá độc tính tan máu của Cn-AMP3.

Kết quả cho thấy Cn-AMP3 chỉ gây tan máu < 5% ở nồng độ thử nghiệm cao nhất (256 μ M), sự khác biệt so với nhóm đối chứng gần như không đáng kể. Điều này cho thấy Cn-AMP3 có mức độ an toàn cao đối với tế bào hồng cầu.

BÀN LUẬN

Trong nghiên cứu này, chúng tôi đã tổng hợp thành công peptide Cn-AMP3 bằng kỹ thuật tổng hợp peptide pha rắn với độ tinh khiết cao và hiệu suất phù hợp cho nghiên cứu quy mô phòng thí nghiệm. Việc xác nhận chính xác khối lượng phân tử bằng LC-MS và một sắc ký đồ HPLC rõ nét cho thấy sản phẩm tổng hợp có độ tinh sạch cao, đáp ứng yêu cầu cho các thử nghiệm sinh học tiếp theo.

Về mặt sinh học, Cn-AMP3 cho thấy hoạt tính kháng khuẩn đơn độc tương đối yếu trên hai chủng vi khuẩn Gram âm và Gram dương điển hình (*K.pneumoniae* và *S.aureus*). Tuy nhiên, điều đáng chú ý là khi phối hợp với kháng sinh kanamycin, peptide này làm tăng rõ rệt hiệu quả kháng khuẩn, đặc biệt là trên *K. pneumoniae*. Điều này phù hợp với hướng nghiên cứu kết hợp peptide kháng khuẩn với kháng sinh nhằm tăng hiệu lực điều trị và giảm thiểu nguy cơ kháng thuốc, đã được ghi nhận trong các nghiên cứu gần đây. Một ưu điểm quan trọng của Cn-AMP3 là khả năng gây tan máu rất thấp, < 5% ngay cả ở nồng độ cao nhất được thử nghiệm (256µM). Điều này cho thấy peptide này có tiềm năng phát triển trong các ứng dụng điều trị khi kết hợp với kháng sinh, mà không làm tăng nguy cơ độc tính trên tế bào người - một

yếu tố then chốt trong phát triển dược phẩm từ peptide. Trong tương lai, cần mở rộng nghiên cứu đánh giá hiệu quả phối hợp của Cn-AMP3 với các kháng sinh khác, cũng như xác định cơ chế hiệp đồng và phạm vi tác dụng kháng khuẩn cụ thể hơn.

KẾT LUẬN

Peptide Cn-AMP3 đã được tổng hợp thành công với độ tinh khiết cao bằng phương pháp tổng hợp peptide pha rắn. Mặc dù hoạt tính kháng khuẩn đơn độc của peptide còn hạn chế, nhưng hiệu quả được cải thiện rõ rệt khi kết hợp với kháng sinh kanamycin. Cùng với mức độ an toàn cao trên tế bào hồng cầu người, Cn-AMP3 cho thấy tiềm năng trong chiến lược phối hợp peptide - kháng sinh nhằm nâng cao hiệu quả điều trị và giảm nguy cơ kháng thuốc. Nghiên cứu tiếp theo nên tập trung mở rộng phổ thử nghiệm và đánh giá cơ chế tác dụng cũng như hiệu quả trên mô hình động vật để làm rõ hơn tiềm năng ứng dụng lâm sàng của Cn-AMP3.

Lời cảm ơn: Nghiên cứu này nằm trong khuôn khổ đề tài “*Tổng hợp và cải tiến các peptide có tiềm năng điều trị nhiễm khuẩn và nấm trong nước dừa Cocos nucifera*” mã số 108.05-2021.06 được hỗ trợ tài chính từ Quỹ Phát triển Khoa học và Công nghệ Quốc gia Việt Nam (NAFOSTED).

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. RM Zellweger, J Carrique-Mas, D Limmathurotsakul, et al. A current perspective on antimicrobial resistance in Southeast Asia. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2017; 72(11):2963-2972, <https://doi.org/10.1093/jac/dkx260>.
2. M Hayes and S Bleakley. 21-Peptides from plants and their applications. *Peptide Applications in Biomedicine, Biotechnology and Bioengineering*. 2018:603-622. <https://doi.org/10.1016/B978-0-08-100736-5.00025-9>.
3. MJ Santana, AL de Oliveira, LHK Queiroz Júnior, et al. Structural insights into Cn-AMP1, a short disulfide-free multifunctional peptide from green coconut water. *FEBS Letters*. 2015; 589(5):639-644, <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2015.01.029>.
4. HD Ngan, BL Huy, CL Uyen, et al. Antimicrobial peptides in green coconut water: from nutritional benefits to multifunctional applications for human health. *European Food Research and Technology*. 2025. <https://doi.org/10.1007/s00217-025-04754-6>.
5. A Narayanankutty, JT Job, A Moothakoottil Kuttithodi, et al. Proximate composition, antioxidant, anti-inflammatory and anti-diabetic properties of the haustorium from Coconut (*Cocos nucifera* L.) and Palmyra palm (*Borassus flabellifer* L.). *Journal of King Saud University - Science*. 2023; 35(1):102404, <https://doi.org/10.1016/j.jksus.2022.102404>.
6. European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID). Determination of minimum inhibitory concentrations (MICs) of antibacterial agents by broth dilution. 2003; 9:ix-xv. <https://doi.org/10.1046/j.1469-0691.2003.00790.x>
7. Luong HX, Kim DH, Lee BJ, et al. Antimicrobial and hemolytic activity of stapled heptapeptide dimers. *Bulletin of the Korean Chemical Society*. 2016; 37(8):1199-1203. <https://doi.org/10.1002/bkcs.10839>.
8. Bùi Thị Phương Hải, Đoàn Ngân Hoa, Hoàng Văn Hải, Trương Thanh Tùng, Lương Xuân Huy. Nghiên cứu tổng hợp toàn phần hoạt chất pentapeptide-3. *Tạp chí Y Dược học Quân sự*. 2024; 49(6):17-27. <https://doi.org/10.56535/jmpm.v49i6.488>.

NGHIÊN CỨU XÂY DỰNG MÔ HÌNH CHẤN THƯƠNG TỦY SỐNG BẰNG KẸP CLIP TRÊN THỰC NGHIỆM

Nguyễn Bá Hiếu^{1}, Nguyễn Trung Chức¹, Trần Thị Mai¹
Nguyễn Hữu Cảnh¹, Cấn Văn Mão¹, Lê Duy Cường²*

Tóm tắt

Mục tiêu: Xây dựng mô hình chấn thương tủy sống (Spinal cord injury - SCI) thực nghiệm bằng phương pháp kẹp clip trên chuột cống trắng. **Phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu tiền cứu, mô tả cắt ngang, có đối chứng trên 16 chuột cống, chia thành 2 nhóm: Nhóm chứng (n = 8) và nhóm mô hình (n = 8). Mô hình SCI được thực hiện bằng kẹp clip với lực 70g trong 60 giây tại đốt tủy T8 - T10. Các chỉ số vận động, cảm giác được đánh giá bằng thang điểm Basso - Beattie - Bresnahan (BBB), bài kiểm tra Rotarod và cảm giác đau bằng nhiệt nóng. Thu thập mô tủy sống để đánh giá giải phẫu bệnh. **Kết quả:** Ở tất cả các ngày 1, 2, 3, 7, 14, 21 và 28 sau khi gây mô hình, điểm BBB ở nhóm mô hình giảm so với nhóm chứng ($p < 0,05$). Ở ngày 7, 14, 21, và 28 sau khi gây mô hình, thời gian chuột giữ thăng bằng ở nhóm mô hình giảm so với nhóm chứng ($p < 0,001$), thời gian phản xạ ở nhóm mô hình dài hơn so với nhóm chứng ($p < 0,001$). Hình ảnh giải phẫu bệnh ngày 14 và 28 sau khi gây mô hình cho thấy hình ảnh của tổn thương tủy cấp tính. **Kết luận:** Xây dựng thành công mô hình SCI bằng kẹp clip với lực 70g trong 60 giây tại đốt tủy T8 - T10 trên chuột cống.

Từ khóa: Chấn thương tủy sống; Kẹp clip; Mô hình thực nghiệm.

STUDY ON THE ESTABLISHMENT OF A SPINAL CORD INJURY MODEL USING CLIP COMPRESSION IN EXPERIMENTAL ANIMALS

Abstract

Objectives: To establish an experimental model of spinal cord injury (SCI) with the clip compression method in white rats. **Methods:** A prospective, cross-sectional descriptive study with a control group was conducted on 16 rats, divided

¹Học viện Quân y

²Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

*Tác giả liên hệ: Nguyễn Bá Hiếu (drhieuhvqy@gmail.com)

Ngày nhận bài: 03/7/2025

Ngày được chấp nhận đăng: 05/8/2025

<http://doi.org/10.56535/jmpm.v50i7.1430>

into two groups: a sham group ($n = 8$) and an SCI group ($n = 8$). The SCI model was generated with a compressive force of 70g applied for 60 seconds at the T8-T10 spinal cord level. Locomotor and sensory parameters were assessed using the Basso - Beattie - Bresnahan (BBB) locomotor scale, Rotarod test, and Hot Plate test. Spinal cord tissues were harvested for histological examination. **Results:** On days 1, 2, 3, 7, 14, 21, and 28 post-injury, the BBB scores in the SCI group decreased compared to the sham group ($p < 0.05$). On days 7, 14, 21, and 28 post-injury, the Rotarod performance time in the SCI group decreased compared to the sham group ($p < 0.001$); the response time in the SCI group was longer than that in the sham group ($p < 0.001$). Histopathological analysis on days 14 and 28 post-injury revealed features of acute SCI. **Conclusion:** The SCI model was successfully established with a compressive force of 70g applied for 60 seconds at the T8-T10 spinal cord level in rats.

Keywords: Spinal cord injury; Clip compression; Experimental model.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Chấn thương tủy sống là dạng tổn thương nghiêm trọng của tủy sống, có thể gây ra mất chức năng vận động, cảm giác và tự chủ ở các mức độ khác nhau, ảnh hưởng nặng nề đến chất lượng cuộc sống của người bệnh. Mặc dù đã đạt được nhiều tiến bộ trong điều trị, nhưng hiện nay vẫn chưa có phương pháp điều trị đặc hiệu nào giúp phục hồi hoàn toàn tổn thương tủy sống ở người [1]. Để nghiên cứu cơ chế bệnh sinh, hiệu quả điều trị và phục hồi chức năng sau SCI, việc xây dựng mô hình tổn thương tủy sống trên thực nghiệm là hết sức cần thiết. Trong số các mô hình hiện có, mô hình chèn ép tủy sống bằng kẹp clip được xem là phương pháp đáng tin cậy, mô phỏng sát với tổn thương do chèn ép cơ học ở người, gây ra các biến đổi chức năng và giải phẫu bệnh đặc trưng của

SCI. Mô hình SCI bằng kẹp clip giúp tạo ra tổn thương có kiểm soát tại vị trí xác định, với mức độ tổn thương có thể điều chỉnh tùy theo lực kẹp và thời gian tác động [2 - 4]. Các công cụ đánh giá chức năng vận động như thang điểm BBB, bài kiểm tra Rotarod và cảm giác như bài kiểm tra cảm giác đau bằng nhiệt nóng đã được chứng minh là phù hợp để theo dõi tiến trình phục hồi sau SCI [5, 6]. Nghiên cứu này được tiến hành nhằm: *Xây dựng mô hình SCI thực nghiệm bằng phương pháp kẹp clip trên chuột cống.*

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

Chuột cống trắng cái trưởng thành, chủng Wistar, khỏe mạnh, trọng lượng 200 - 300g, được nuôi dưỡng tại

Học viện Quân y trong 7 ngày trước khi làm thí nghiệm, điều kiện nhiệt độ phòng từ 22 - 24°C và độ ẩm 40 - 60%, chu kỳ sáng tối là 12/12 giờ, ăn thức ăn tiêu chuẩn, uống nước tự do.

2. Phương pháp nghiên cứu

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

* *Cỡ mẫu*: Trong nghiên cứu này, sử dụng cỡ mẫu của mỗi nhóm là $n = 8$.

Theo đó, 16 chuột phân ngẫu nhiên thành 2 nhóm, mỗi nhóm 8 con:

- Nhóm chứng: Cắt bỏ bản sống, không kẹp clip.

- Nhóm mô hình: Gây chấn thương tại đốt tủy T8 - T10 bằng kẹp clip với lực 70g trong 60 giây.

* *Phương pháp xây dựng mô hình*:

Chăm sóc trước phẫu thuật: Chuột được cạo lông, tẩy lông ở vùng lưng, xác định trọng lượng bằng cân tiểu ly điện tử 1 ngày trước phẫu thuật; xác

định đốt sống T13 (đỉnh đường cong cột sống tự nhiên của chuột).

Chuẩn bị phẫu thuật: Gây mê chuột bằng Isoflurane 5%, duy trì ở mức 2%, thở Oxy qua mask với lưu lượng 1 L/phút. Tiêm dưới da kháng sinh Enrofloxacin (5 mg/kg) và thuốc giảm đau Ketoprofen (10mg/kg) trước phẫu thuật 30 phút.

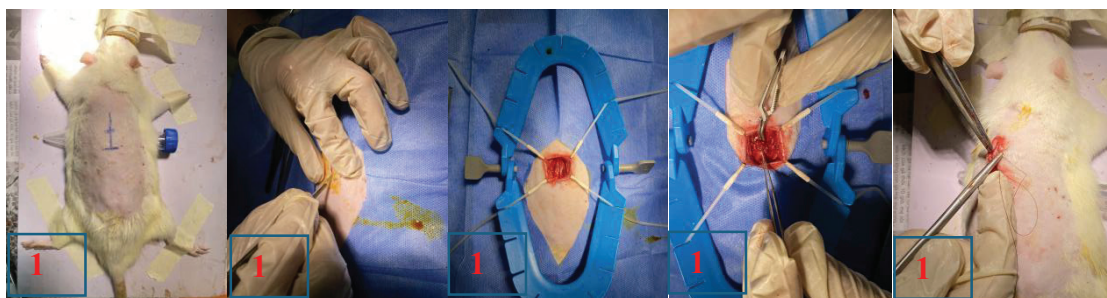
Các bước phẫu thuật:

- Đường mổ: Rạch da khoảng 3cm dọc theo đường giữa qua đốt sống T13 hướng về phía đầu, sao cho điểm giữa đường rạch tương ứng với đốt tủy T8 - T10;

- Bộc lộ tủy sống: Tách cân cơ để bộc lộ cột sống thắt lưng, cắt gai sau, mở cửa sổ xương vào tủy sống;

- Gây tổn thương tủy sống bằng kẹp clip với lực 70g trong 60 giây;

- Đóng vết mổ: Khâu tái tạo cân cơ bằng chỉ Vicryl 4.0, khâu da bằng chỉ Nylon 4.0.



Hình 1. Quy trình phẫu thuật.

A: Xác định mốc giải phẫu; B: Rạch da; C: Mở cửa sổ xương;
D: Gây chấn thương bằng kẹp clip; E: Đóng vết mổ.

Chăm sóc sau phẫu thuật: Chuột được đặt trên miếng đệm sưởi, thở Oxy qua mask với lưu lượng 1 L/phút cho đến khi tỉnh hoàn toàn, chăm sóc theo quy trình thống nhất, theo dõi ăn uống, tiêm giảm đau, kháng sinh và đánh giá các bài tập.

** Biến số nghiên cứu và tiêu chuẩn đánh giá:*

- Đánh giá chức năng vận động, cảm giác:

Thang điểm BBB: Chuột được đặt vào môi trường thử nghiệm hình tròn, đường kính 90cm, cao 30cm. Hai giám khảo chấm điểm trung bình từng chỉ sau theo thang 21 điểm (0: Liệt hoàn toàn, 21: Vận động bình thường) trong 4 phút, dựa trên sự chuyển động các khớp, vị trí đặt chân, sự phối hợp các chân, tính ổn định thân mình và vị trí đuôi [2, 3].

Bài kiểm tra Rotarod: Chuột được đặt lên thanh quay có tốc độ tăng dần từ 4 - 40 vòng/phút trong 300 giây. Khi chuột rơi, thiết bị sẽ tự động dừng và hiển thị thời gian (tính bằng giây) cũng như tốc độ quay tại thời điểm đó (vòng/phút) [5].

Bài kiểm tra cảm giác đau bằng nhiệt nóng: Chuột được đặt lên tấm kim loại được duy trì nhiệt độ ở 50°C. Nghiên cứu viên ghi nhận các phản ứng như co chân sau, liếm chân hoặc nhảy trong 60 giây [6].

- Đánh giá giải phẫu bệnh tủy sống: Vào các ngày 14 và 28 sau phẫu thuật, phẫu tích thu thập mẫu tủy sống của một nửa số chuột trong mỗi nhóm ($n = 4$), cố định trong Paraformaldehyde 4%, xử lý mô học, cắt lát 5 μ m và nhuộm HE và làm giải phẫu bệnh tại Khoa Giải phẫu bệnh, Bệnh viện Quân y 103 để đánh giá tình trạng viêm, phù nề, thoái hóa, hoại tử [2].

** Xử lý và phân tích số liệu:* Số liệu được trình bày dưới dạng $\bar{X} \pm SD$ và được xử lý bằng phần mềm GraphPath Prism 10. Sử dụng thuật toán T-test để so sánh hai giá trị trung bình phân phối chuẩn. Giá trị $p < 0,05$ có ý nghĩa thống kê.

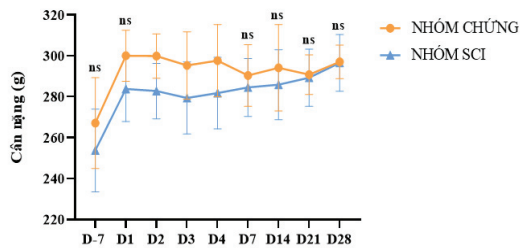
3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu đã được chấp thuận bởi Hội đồng đạo đức trong nghiên cứu y sinh học của Học viện Quân y (GCN số 05/CNChT-HĐĐĐĐV ngày 24/10/2024). Số liệu nghiên cứu được 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.

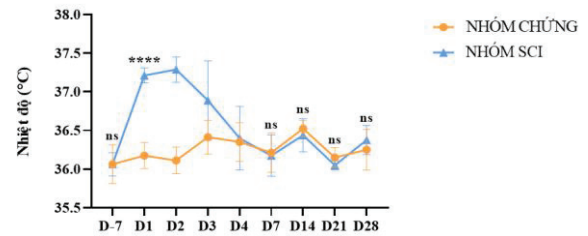
KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

1. Kết quả tình trạng toàn thân, chức năng vận động, cảm giác sau khi gây mô hình chấn thương tủy sống

Tình trạng toàn thân: Đáp ứng kích thích, ăn uống, lông, đại tiểu tiện bình thường, vết mổ khô (một số vết mổ có chảy dịch trong 2 ngày đầu), tỷ lệ sống đạt 100% trong thời gian thí nghiệm.



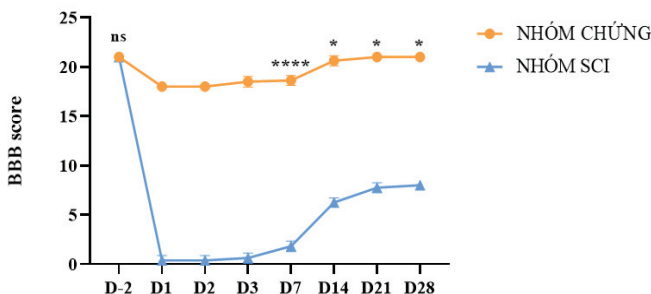
Biểu đồ 1. Trọng lượng (g) của chuột thí nghiệm (ns: $p > 0,05$).



Biểu đồ 2. Nhiệt độ (°C) của chuột thí nghiệm (ns: $p > 0,05$, ****: $p < 0,0001$).

Trước khi gây SCI, cân nặng khác biệt không có ý nghĩa thống kê giữa các nhóm ($p > 0,05$). Sau khi gây SCI, cân nặng của nhóm gây mô hình có xu hướng giảm so với nhóm chứng vào ngày 1 và tăng dần từ ngày 7 - 28, không có ý nghĩa thống kê giữa các nhóm ($p > 0,05$).

Trước khi gây SCI, nhiệt độ khác biệt không có ý nghĩa thống kê giữa các nhóm ($p > 0,05$). Sau khi gây SCI, nhiệt độ của nhóm gây mô hình tăng so với nhóm chứng vào ngày 1 có ý nghĩa thống kê ($p < 0,0001$). Từ ngày 7 - 28, nhiệt độ có xu hướng giảm dần không có ý nghĩa thống kê giữa các nhóm ($p > 0,05$).

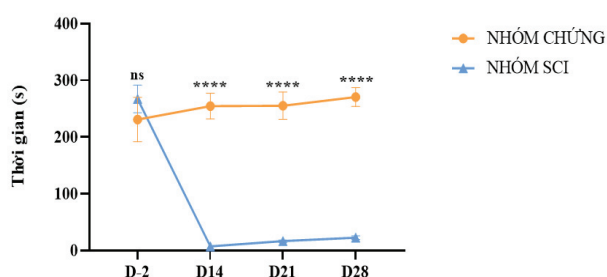


Biểu đồ 3. Thang điểm BBB (ns: $p > 0,05$, *: $p < 0,05$, ****: $p < 0,0001$).



Hình 2. Đánh giá thang điểm BBB.

* *Điểm BBB*: Trước khi gây SCI, điểm BBB khác biệt không có ý nghĩa thống kê giữa các nhóm ($p > 0,05$). Sau khi gây SCI, điểm BBB của nhóm gây mô hình những ngày đầu sau SCI gần như bằng 0 ($0,38 \pm 0,49$) và thấp hơn so với nhóm chứng có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$). Từ ngày 7 - 28, điểm BBB có xu hướng tăng dần nhưng vẫn thấp hơn so với nhóm chứng có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

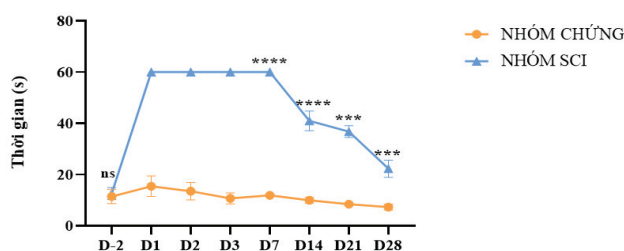


Biểu đồ 4. Thời gian thăng bằng trên hệ thống Rotarod (ns: $p > 0,05$, ****: $p < 0,0001$).



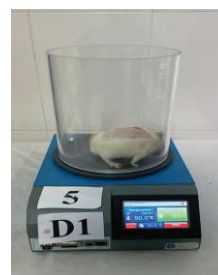
Hình 3. Đánh giá bài kiểm tra Rotarod.

* *Bài kiểm tra Rotarod:* Trước khi gây SCI, thời gian chuột giữ thăng bằng trong bài kiểm tra Rotarod khác biệt không có ý nghĩa thống kê giữa các nhóm ($p > 0,05$). Sau khi gây SCI, thời gian chuột giữ thăng bằng ở nhóm gây mô hình giảm so với nhóm chứng vào ngày 14 có ý nghĩa thống kê ($p < 0,0001$). Từ ngày 21 - 28, thời gian giữ thăng bằng có xu hướng tăng dần, nhưng vẫn thấp hơn so với nhóm chứng có ý nghĩa thống kê ($p < 0,0001$).



Biểu đồ 5. Thời gian phản xạ đau với nhiệt nóng.

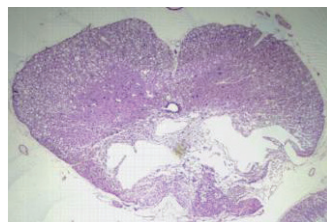
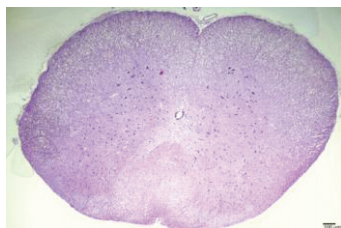
(ns: $p > 0,05$, ***: $p < 0,001$, ****: $p < 0,0001$)



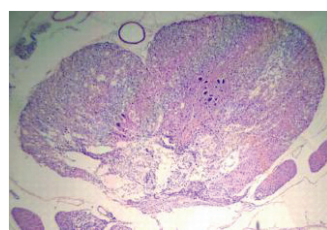
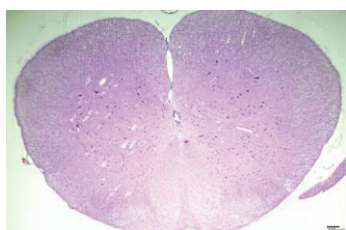
Hình 4. Đánh giá bài kiểm tra cảm giác đau bằng nhiệt nóng.

* *Bài kiểm tra cảm giác đau bằng nhiệt nóng:* Trước khi gây SCI, thời gian phản xạ trong bài kiểm tra cảm giác đau bằng nhiệt nóng khác biệt không có ý nghĩa thống kê giữa các nhóm ($p > 0,05$). Sau khi gây SCI, hoàn toàn không có phản xạ (co chân, liếm chân, nhảy) ở nhóm gây mô hình so với nhóm chứng vào ngày 7 có ý nghĩa thống kê ($p < 0,0001$). Từ ngày 14 - 28, thời gian phản xạ có xu hướng giảm, nhưng vẫn cao hơn so với nhóm chứng có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$).

2. Kết quả giải phẫu bệnh sau khi gây mô hình chấn thương tủy sống



Hình 5. Hình ảnh tủy sống chuột số 1 của nhóm chứng (hình trái) và tủy sống chuột số 3 của nhóm gây mô hình (hình phải) ngày 14.



Hình 6. Hình ảnh tủy sống chuột số 2 của nhóm chứng (hình trái) và tủy sống chuột số 4 của nhóm gây mô hình (hình phải) ngày 28.

Hình ảnh vi thể giải phẫu bệnh tại vị trí tổn thương vào ngày 14 và 28 sau chấn thương cho thấy vùng chất trắng bị tổn thương, hình thành khoang hoại tử; trung tâm gồm các tế bào thoái hóa, hoại tử, xung quanh có các đại thực bào; có tăng sinh nhẹ các tế bào vi thần kinh đệm, đại thực bào hoạt hóa và tế bào hình sao.

BÀN LUẬN

1. Quá trình gây mô hình SCI

Ở chuột Wistar, tủy sống kết thúc ở mức L5 - L6, khiến các đoạn tủy lệch về phía đầu so với đốt sống mang tên tương ứng. Trong nghiên cứu này, để tiếp cận chính xác vị trí tổn thương, chúng tôi chọn đốt sống T13 làm mốc ngoài, sau đó mở rộng đường mổ lên trên 3cm để tiếp cận đốt tủy T8 - T10, nơi chịu trách nhiệm vận động chi sau và điều hòa chức năng thân dưới. Việc lựa chọn đoạn này cho phép mô hình hóa tổn thương thần kinh rõ rệt mà

không ảnh hưởng đến chức năng sống thiết yếu, đồng thời đảm bảo độ chính xác cao trong thao tác phẫu thuật [7].

Trong quá trình thiết lập mô hình SCI, việc lựa chọn mức lực kẹp là yếu tố quyết định đến mức độ tổn thương và tỷ lệ sống sót của động vật. Nhóm nghiên cứu đã lựa chọn lực kẹp là 70g gây ra các triệu chứng thần kinh điển hình, rối loạn các chức năng vận động, cảm giác và giải phẫu bệnh, mà vẫn duy trì tỷ lệ sống 100%, lựa chọn này phù hợp với nghiên cứu của Khan F và CS (2022) [7].

2. Rối loạn chức năng vận động, cảm giác và giải phẫu bệnh

* *Điểm BBB*: Ở nhóm chuột SCI gần như bằng 0 ($0,38 \pm 0,49$) trong những ngày đầu (1, 2, 3 ngày sau phẫu thuật) cho thấy mất gần như hoàn toàn chức năng vận động giai đoạn cấp. Từ ngày 7 - 28, điểm BBB tăng nhẹ cho thấy sự phục hồi chậm và không hoàn toàn. Kết quả phản ánh đặc trưng tổn thương từ trung bình đến nặng, phù hợp với nghiên cứu của Khan F và CS (2022) [7].

* *Bài kiểm tra Rotarod*: Sau khi gây SCI, thời gian chuột giữ thăng bằng ở nhóm gây mô hình giảm mạnh so với nhóm chứng vào ngày thứ 14, cho thấy suy giảm nghiêm trọng chức năng vận động và tổn thương rõ ở các đường dẫn truyền vận động. Từ ngày thứ 21 - 28, thời gian giữ thăng bằng có xu hướng tăng nhẹ, nhưng vẫn thấp hơn đáng kể so với nhóm chứng, cho thấy khả năng phục hồi chức năng vận động còn hạn chế và chưa có sự phối hợp cơ hiệu quả. Kết quả này phù hợp với nghiên cứu của Vafaei-Nezhad S và CS (2021) [5] khi áp dụng mô hình SCI tương tự, trong đó thời gian giữ thăng bằng cũng giảm mạnh sau tổn thương và chỉ phục hồi một phần sau 4 tuần.

* *Bài kiểm tra cảm giác đau bằng nhiệt nóng*: Sau khi gây SCI, hoàn toàn không có phản xạ (co chân, liếm chân, nhảy) ở nhóm gây mô hình so với nhóm chứng vào ngày thứ 7, cho thấy tổn thương nặng các đường dẫn truyền cảm

giác. Từ ngày 14 - 28, thời gian phản xạ có xu hướng giảm, nhưng vẫn cao hơn so với nhóm chứng, phản ánh khả năng phục hồi cảm giác còn rất hạn chế. Kết quả này phù hợp với nghiên cứu của Khan F và CS (2022) [7].

* *Giải phẫu bệnh tử sống*: Hình ảnh vi thể giải phẫu bệnh ở vật kính 4x và 40x ở ngày 14 và 28 cho thấy các đặc điểm điển hình của tổn thương tủy cấp tính: Khoang hoại tử trung tâm là hậu quả của quá trình hoại tử tế bào thần kinh và mất bao myelin. Cấu trúc mô tủy bị phá hủy nặng, thể hiện qua mất ranh giới chất trắng - chất xám, thoái hóa sợi trục và vỡ bao myelin. Phản ứng viêm tại chỗ được ghi nhận với sự thâm nhiễm của các tế bào viêm mạn tính, đặc biệt là tế bào vi thần kinh đệm và đại thực bào hoạt hóa; tăng sinh tế bào hình sao, dẫn đến hình thành sẹo thần kinh. Tổn thương tiếp tục tiến trình tổ chức hóa và mở rộng theo thời gian cho thấy thoái hóa thứ phát kéo dài sau giai đoạn cấp [8].

3. Tính ứng dụng và độ tin cậy của mô hình

Mô hình SCI bằng kẹp clip với lực 70g trong thời gian 60 giây phản ánh được tổn thương điển hình của SCI về chức năng vận động, cảm giác và giải phẫu bệnh.

So sánh với các mô hình đụng giập, cắt ngang và các phương pháp gây mô hình SCI khác, phương pháp kẹp clip có

những ưu điểm nổi bật như kiểm soát lực chính xác và đồng nhất, khả năng phục hồi một phần để đánh giá can thiệp, chi phí thấp, không yêu cầu thiết bị phức tạp, tỷ lệ sống 100%. Đây là lựa chọn đáng tin cậy được sử dụng để gây mô hình SCI, có giá trị thực tiễn cao trong nghiên cứu cơ chế bệnh sinh và thử nghiệm các liệu pháp điều trị phục hồi sau SCI [9].

KẾT LUẬN

Nghiên cứu đã xây dựng thành công mô hình SCI trên chuột cống trắng bằng phương pháp kẹp clip với lực 70g trong 60 giây tại đốt tủy T8 - T10, gây ra tổn thương chức năng vận động, cảm giác và giải phẫu bệnh; đáp ứng yêu cầu về độ tin cậy và khả năng ứng dụng trong thực hành nghiên cứu.

Lời cảm ơn: Nhóm tác giả xin gửi lời cảm ơn tới Bộ môn Phẫu thuật thực hành - thực nghiệm, Bộ môn Sinh lý bệnh, Học viện Quân y đã hỗ trợ và tạo điều kiện để thực hiện nghiên cứu này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Ahuja CS, Nori S, Tetreault L, et al. Traumatic spinal cord injury-repair and regeneration. *Nat Rev Neurol*. 2017; 13(4):241-255.
2. Joshi M, Fehlings MG. Development and characterization of a novel, graded model of clip compressive spinal cord injury in the mouse: Part 1. Clip design,

behavioral outcomes, and histopathology. *J Neurotrauma*. 2002; 19(2):175-190.

3. Basso DM, Beattie MS, Bresnahan JC. A sensitive and reliable locomotor rating scale for open field testing in rats. *J Neurotrauma*. 1995; 12(1):1-21.

4. Harrison M, O'Brien A, Adams L, et al. Vertebral landmarks for the identification of spinal cord segments in the mouse. *Neuroimage*. 2013; 68:22-29.

5. Vafaei-Nezhad S, Niknazar S, Norouzian M, et al. Therapeutics effects of [Pyr1] apelin-13 on rat contusion model of spinal cord injury: An experimental study. *Journal of Chemical Neuroanatomy*. 2021; 113:101924.

6. Giglio CA, Defino, HLA, Da-Silva CA, et al. Behavioral and physiological methods for early quantitative assessment of spinal cord injury and prognosis in rats. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. 2006; 39:1613-1623.

7. Khan F, Baseer N, Habib H, et al. Calibrated behaviors assessment in spinal cord compression injury model in rats. *International Journal of Health Sciences*. 2022; 6(S9):4846-4856.

8. Cheriyan T, Ryan DJ, Weinreb JH, et al. Spinal cord injury models: A review. *Spinal Cord*. 2014; 52(8):588-595.

9. Ahmed RU, Alam M, Zheng YP. Experimental spinal cord injury and behavioral tests in laboratory rats. *Heliyon*. 2019; 5(3).

ĐÁNH GIÁ ẢNH HƯỞNG CỦA PHỦ HA LÊN TÍNH TỰ TIÊU CỦA VẬT LIỆU MG ZK60 TRÊN ĐỘNG VẬT THỰC NGHIỆM

Lê Văn Hải^{1*}, Lê Hanh²

Tóm tắt

Mục tiêu: Đánh giá tốc độ tự tiêu của vật liệu ZK60 khi được phủ HA (Hydroxyapatite). **Phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang và tiến cứu thực nghiệm trên 132 thỏ trắng khỏe mạnh, được chia ngẫu nhiên thành 6 nhóm: Nhóm 1 (n = 16) thỏ được cấy đĩa ZK60 có phủ HA; nhóm 2 (n = 16) thỏ được cấy đĩa ZK60 không phủ HA; nhóm 3 (n = 16) thỏ được cấy đĩa ZK60 titan; nhóm 4 (n = 28) thỏ được cấy nẹp vít ZK60 có phủ HA; nhóm 5 (n = 28) thỏ được cấy nẹp vít ZK60 không phủ HA; nhóm 6 (n = 28) thỏ được cấy nẹp vít Titan. Thỏ ở các nhóm được cấy nẹp vít vào xương đùi thỏ, sau đó được gây mô hình khuyết xương. Trước và sau phẫu thuật 3, 7, 30, 60, 90 và 180 ngày, chụp X-quang kỹ thuật số để phân tích hình dạng vật liệu và bóng khí xuất hiện xung quanh. **Kết quả:** Ở nhóm ZK60 phủ HA, hình dạng đĩa vật liệu tròn, hình rõ trên phim cũng như bóng khí ít xuất hiện và xuất hiện với đường kính nhỏ hơn 4 lần vật liệu có tỷ lệ cao hơn. Trong khi ở nhóm ZK60 không phủ HA, hình dạng đĩa nham nhở và nẹp vít không nhìn rõ trên phim, bóng khí xuất hiện lớn hơn 4 lần vật liệu có tỷ lệ cao hơn. **Kết luận:** Phủ HA làm chậm quá trình tự tiêu của vật liệu ZK60.

Từ khóa: Vật liệu ZK60; Phủ HA; Tự tiêu.

EVALUATION OF THE EFFECT OF HA COATING ON THE BIODEGRADABILITY OF MG ZK60 MATERIAL IN EXPERIMENTAL ANIMALS

Abstract

Objectives: To evaluate the biodegradation rate of the HA coating on ZK60 materials. **Methods:** A cross-sectional descriptive and prospective experimental study was conducted on 132 healthy white rabbits, randomly divided into 6 groups:

¹Bệnh viện Quân y 103, Học viện Quân y

²Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

*Tác giả liên hệ: Lê Văn Hải (bshaibv103@gmail.com)

Ngày nhận bài: 15/4/2025

Ngày được chấp nhận đăng: 25/7/2025

<http://doi.org/10.56535/jmpm.v50i7.1302>

Group 1 (n = 16) was implanted with HA coating ZK60 plates; group 2 (n = 16) was implanted with HA uncoated ZK60 plates; group 3 (n = 16) was implanted with titanium ZK60 plates; group 4 (n = 28) was implanted with HA coating ZK60 screws; group 5 (n = 28) was implanted with HA uncoated ZK60 screws; group 6 (n = 28) was implanted with titanium screws. The rabbits in each group had screws implanted into the femurs, which had undergone a bone defect model. X-ray imaging was performed before surgery, and at 3, 7, 30, 60, 90, and 180 days post-surgery to analyze the shape of the material and the formation of gas bubbles around the implant. **Results:** In the HA coating ZK60 group, the material's disk shape was round, clearly visible on the X-ray, with fewer gas bubbles appearing, and those that did were smaller in size (less than 4 times the size of the material). In the HA uncoated ZK60 group, the material's disk shape was irregular, and the screws were less visible on the X-ray, with larger gas bubbles (greater than 4 times the size of the material). **Conclusion:** HA coating slows down the biodegradation process of ZK60 material.

Keywords: ZK60; HA coating; Biodegradation.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Vật liệu tự tiêu đang được nhiều nhà khoa học trên thế giới tập trung nghiên cứu trong những thập kỷ gần đây, với kỳ vọng thay thế các vật liệu truyền thống được sử dụng trong chấn thương chỉnh hình. Nguyên nhân của xu hướng này là do các vật liệu truyền thống như Titan, mặc dù có tính tương thích sinh học cao nhưng cần phải tiến hành phẫu thuật thì hai để lấy vật liệu kết xương sau khi quá trình can xương hoàn thành. Điều này làm tăng chi phí điều trị cũng như ảnh hưởng đến sức khỏe người bệnh. Một trong những hệ vật liệu được chú ý là vật liệu ZK60 do có nhiều đặc tính phù hợp như độ cứng và độ đàn hồi tương đồng với xương người [1]. Tuy nhiên, nhược điểm của vật liệu này là tốc độ tự

tiêu quá nhanh nên có thể có nguy cơ gây gãy xương thứ phát. Một trong những phương pháp gần đây được đề xuất là phủ lớp HA lên bề mặt vật liệu. Điều này vừa có thể tăng tính tương thích sinh học vừa làm giảm tốc độ tự tiêu của vật liệu [2]. Để làm cơ sở cho các nghiên cứu tiếp theo, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm: *Đánh giá sự thay đổi tính tự tiêu của vật liệu ZK60 sau khi được phủ HA trên động vật thực nghiệm.*

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

Gồm 132 thỏ trắng trưởng thành, khỏe mạnh (trọng lượng từ 1,8 - 2,3kg) chia ngẫu nhiên thành 6 nhóm: Nhóm 1 (n = 16) thỏ được cấy đĩa ZK60 có phủ

HA; nhóm 2 ($n = 16$) nhổ được cây đĩa ZK60 không phủ HA; nhóm 3 ($n = 16$) nhổ được cây đĩa ZK60 titan; nhóm 4 ($n = 28$) nhổ được cây nẹp vít ZK60 có phủ HA; nhóm 5 ($n = 28$) nhổ được cây nẹp vít ZK60 không phủ HA; nhóm 6 ($n = 28$) nhổ được cây nẹp vít Titan. Ở các thời điểm từ 30 ngày sau phẫu thuật, từng nhóm nghiên cứu chúng tôi được tiến hành gây mê, phẫu thuật lấy đĩa hoặc nẹp vít ở 4 thỏ ở mỗi nhóm cây đĩa và 7 thỏ ở các nhóm cây nẹp vít. Vì vậy, số thỏ sẽ giảm dần qua các thời điểm nghiên cứu nói trên.

2. Phương pháp nghiên cứu

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

* *Cỡ mẫu nghiên cứu*:

Cỡ mẫu trong nghiên cứu thực nghiệm được tính toán dựa trên hướng dẫn của Charan và Kantharia (2013) [3]. Trong nghiên cứu này, với thử nghiệm đánh giá tính tương thích của đĩa vật liệu, chúng tôi lựa chọn cỡ mẫu cho mỗi thời điểm là 4 động vật cho 1 nhóm. Nẹp vít vật liệu, lựa chọn cỡ mẫu là 7 động vật cho 1 nhóm nghiên cứu.

* *Phẫu thuật cấy đĩa ZK60 vào cơ đùi thỏ*:

Cạo sạch lông vùng đùi thỏ và sát trùng, gây mê và rạch da vùng đùi trước dài khoảng 3cm. Bóc tách tổ chức dưới da và tìm khe giữa khối cơ vùng đùi trước. Đĩa được đặt vào khe giữa khối

cơ vùng đùi trước của thỏ theo ba nhóm. Sau khi cấy đĩa vật liệu kết xương, sát khuẩn lại trường mổ bằng betadin 10%. Khâu vết mổ theo từng lớp: Lớp cân cơ, tổ chức dưới da (bằng chỉ tự tiêu), da (bằng chỉ không tiêu). Sát trùng và băng kín vết mổ. Chờ thỏ tỉnh táo đưa vào chuồng nuôi chăm sóc và theo dõi tiếp. Thỏ được cho ăn rau tươi và nước sạch và được theo dõi nhiệt độ, cân nặng, phân và nước tiểu mỗi ngày 1 lần sau phẫu thuật.

* *Phẫu thuật cấy nẹp vít ZK60 vào xương đùi thỏ*:

Cạo sạch lông vùng đùi thỏ và sát trùng, gây mê và rạch da vùng đùi trước ngoài thỏ dài 4cm. Bóc tách tổ chức dưới da và tìm khe cơ giữa cơ vùng đùi trước và đùi sau của thỏ. Bóc tách theo khe cơ để tìm và bộc lộ xương đùi thỏ. Dùng kim bóc tách và bóc hết màng xương đùi thỏ. Cưa đứt 1 thành xương đùi thỏ. Đặt nẹp vít 4 lỗ lên mặt ngoài xương đùi, đánh dấu các vị trí khoan xương tương ứng với các lỗ của nẹp. Khoan xương và đặt nẹp vít vào thành xương đùi thỏ sao cho các lỗ trên nẹp tương ứng với các lỗ khoan trên thành xương. Bắt vít vào các lỗ khoan đến khi chắc chắn. Dùng chỉ y khoa khâu kín các lớp để đóng kín vết mổ. Chờ thỏ tỉnh táo rồi đưa vào chuồng nuôi chăm sóc và theo dõi tiếp. Thỏ được cho ăn rau tươi, uống nước sạch và được theo dõi nhiệt độ, cân nặng, phân và nước tiểu mỗi ngày 1 lần sau phẫu thuật.

** Đánh giá thay đổi hình dạng của vật liệu bằng hình ảnh X-quang:*

Thỏ được cố định trên bàn cố định động vật. Bộc lộ hoàn toàn vùng đã phẫu thuật, không có vải hoặc vật che chắn. Chụp phim X-quang vùng đùi thỏ bằng máy X-quang kỹ thuật số (máy CanoScan, hãng Vikomed, Việt Nam). Phân tích hình ảnh được thực hiện bởi bác sĩ chuyên khoa chẩn đoán hình ảnh.

** Các chỉ số nghiên cứu:*

- Đối với nghiên cứu đĩa vật liệu:

Hình dạng và kích thước đĩa vật liệu, được chia thành các nhóm: Vật liệu tròn, vật liệu nham nhở với đường kính nhỏ hơn bán kính ban đầu, vật liệu nham nhở với đường kính lớn hơn bán kính ban đầu và mất hình dạng đĩa.

Sự hình thành bóng khí quanh đĩa, được chia thành các nhóm không có

bóng khí, có bóng khí nhỏ hơn 4 lần bán kính và có bóng khí lớn hơn 4 lần bán kính của đĩa vật liệu.

- Đối với nghiên cứu nẹp vít:

Hình dạng nẹp vít sau phẫu thuật, chia thành 2 nhóm: Nhìn thấy rõ hoặc không thấy rõ nẹp vít.

Sự hình thành bóng khí sau phẫu thuật: Có bóng khí hoặc không có bóng khí.

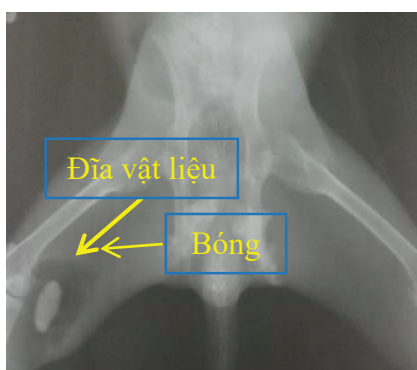
** Xử lý số liệu:* Số liệu được thống kê theo tỷ lệ phần trăm ở các nhóm nghiên cứu.

3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu được thực hiện theo Quyết định số 838/QĐ-HVQY ngày 22 tháng 3 năm 2022. Số liệu được Bộ môn Sinh lý bệnh và Bộ môn Phẫu thuật thực hành 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 của nghiên cứu cấy đĩa vật liệu



Đĩa được phủ HA



Nẹp vít được phủ HA

Hình 1. Hình ảnh X-quang đĩa và nẹp vít sau phẫu thuật 30 ngày.

Bảng 1. Hình dạng đĩa sau phẫu thuật cấy đĩa ZK60.

Thời điểm	Nhóm thử	Hình dạng đĩa (n,%)			
		Tròn	Nham nhở < R	Nham nhở > R	Mất hình dạng đĩa
Sau 7 ngày	Nhóm 1 (n = 16)	16 (100)	0	0	0
	Nhóm 2 (n = 16)	16 (100)	0	0	0
	Nhóm 3 (n = 16)	16 (100)	0	0	0
Sau 30 ngày	Nhóm 1 (n = 16)	13 (81,25)	3 (18,75)	0	0
	Nhóm 2 (n = 16)	13 (81,25)	3 (18,75)	0	0
	Nhóm 3 (n = 16)	16 (100)	0	0	0
Sau 60 ngày	Nhóm 1 (n = 12)	8 (66,66)	2 (16,67)	2 (16,67)	0
	Nhóm 2 (n = 12)	7 (58,33)	2 (16,67)	3 (25,00)	0
	Nhóm 3 (n = 12)	12 (100)	0	0	0
Sau 90 ngày	Nhóm 1 (n = 8)	4 (50,00)	2 (25,00)	2 (25,00)	0
	Nhóm 2 (n = 8)	4 (50,00)	1 (12,25)	3 (37,75)	0
	Nhóm 3 (n = 8)	8 (100)	0	0	0
Sau 180 ngày	Nhóm 1 (n = 4)	2 (50,00)	1 (25,00)	1 (25,00)	0
	Nhóm 2 (n = 4)	1 (25,00)	1 (25,00)	2 (50,00)	0
	Nhóm 3 (n = 4)	4 (100)	0	0	0

(R: Bán kính đĩa)

Đĩa ZK60 ở nhóm 2 bị biến đổi hình dạng nhiều nhất, chỉ còn một số ít giữ lại hình dạng tròn như ban đầu (1 đĩa, tỷ lệ $\frac{1}{4}$ vào thời điểm ngày 180 sau phẫu thuật). Trong khi đó, ở nhóm 1, tỷ lệ đĩa giữ hình tròn như ban đầu cao hơn (2 đĩa, tỷ lệ $\frac{2}{4}$ đĩa ở ngày 180 sau phẫu thuật).

Bảng 2. Sự hình thành bóng khí quanh đĩa ZK60 sau phẫu thuật.

Thời điểm sau phẫu thuật	Nhóm thử	Đường kính bóng khí (n, %)		
		Không có	< 4R	≥ 4R
Sau 7 ngày	Nhóm 1 (n = 16)	15 (93,75)	1 (6,25)	0
	Nhóm 2 (n = 16)	14 (86,5)	2 (13,5)	0
	Nhóm 3 (n = 16)	16 (100)	0	0
Sau 30 ngày	Nhóm 1 (n = 16)	10 (62,5)	6 (37,5)	0
	Nhóm 2 (n = 16)	5 (31,25)	5 (31,25)	6 (37,5)
	Nhóm 3 (n = 16)	16 (100)	0	0
Sau 60 ngày	Nhóm 1 (n = 12)	4 (33,3)	4 (33,3)	4 (33,3)
	Nhóm 2 (n = 12)	1 (8,4)	4 (33,3)	7 (58,3)
	Nhóm 3 (n = 12)	12 (100)	0	0
Sau 90 ngày	Nhóm 1 (n = 8)	4 (50)	0	4 (50)
	Nhóm 2 (n = 8)	0	1 (12,5)	7 (87,5)
	Nhóm 3 (n = 8)	8 (100)	0	0
Sau 180 ngày	Nhóm 1 (n = 4)	0	2 (50)	2 (50)
	Nhóm 2 (n = 4)	0	0	4 (100)
	Nhóm 3 (n = 4)	4 (100)	0	0

(R: Bán kính đĩa)

Đĩa ZK60 ở nhóm 2 bị biến đổi hình dạng nhiều nhất, chỉ còn một số ít giữ lại hình dạng tròn như ban đầu (1 đĩa, tỷ lệ ¼ vào thời điểm ngày 180 sau phẫu thuật). Trong khi đó, ở nhóm 1, tỷ lệ đĩa giữ hình tròn như ban đầu cao hơn 2 đĩa, tỷ lệ 2/4 đĩa ở ngày 180 sau phẫu thuật.

2. Kết quả của nghiên cứu cấy nẹp vít vật liệu**Bảng 3.** Hình dạng nẹp vít sau phẫu thuật kết xương.

Thời điểm sau phẫu thuật	Nhóm thử	Hình dạng nẹp vít (n, %)	
		Nhìn thấy rõ	Không nhìn rõ
Ngày 7	Nhóm 4 (n = 28)	28 (100)	0
	Nhóm 5 (n = 28)	28 (100)	0
	Nhóm 6 (n = 28)	28 (100)	0
Ngày 30	Nhóm 4 (n = 28)	28 (100)	0
	Nhóm 5 (n = 28)	28 (100)	0
	Nhóm 6 (n = 28)	28 (100)	0
Ngày 60	Nhóm 4 (n = 21)	21 (100)	0
	Nhóm 5 (n = 21)	21 (100)	0
	Nhóm 6 (n = 21)	28 (100)	0
Ngày 90	Nhóm 4 (n = 14)	12 (85,71)	2 (14,29)
	Nhóm 5 (n = 14)	10 (71,43)	4 (28,57)
	Nhóm 6 (n = 14)	28 (100)	0
Ngày 180	Nhóm 4 (n = 7)	5 (71,43)	2 (28,57)
	Nhóm 5 (n = 7)	3 (42,86)	4 (57,14)
	Nhóm 6 (n = 7)	28 (100)	0

Từ ngày thứ 7 - 60 sau phẫu thuật kết xương, tất cả bộ nẹp vít đều nhìn rõ trên phim X-quang. Từ ngày 90 trở đi, bắt đầu có hiện tượng tiêu nẹp vít. Số lượng bộ nẹp vít bị tiêu đi, nhìn mờ, không rõ hình ảnh trên phim X-quang tăng dần đến ngày 180 sau phẫu thuật (2/7 (28,57%) bộ nẹp vít không nhìn rõ hình ảnh ở nhóm 4; 4/7 (57,14%) bộ nẹp vít không nhìn rõ hình ảnh ở nhóm 5). 100% nẹp ở nhóm 6 được nhìn rõ ở các thời điểm.

Bảng 4. Sự hình thành bóng khí quanh nẹp vít sau phẫu thuật kết xương.

Thời điểm sau phẫu thuật	Nhóm thử	Hình ảnh bóng khí (n, %)	
		Không có	Có bóng khí
Ngày 7	Nhóm 4 (n = 28)	22 (78,57)	6 (21,43)
	Nhóm 5 (n = 28)	7 (25,00)	21 (75,00)
	Nhóm 6 (n = 28)	28 (100)	0
Ngày 30	Nhóm 4 (n = 28)	28 (100)	0
	Nhóm 5 (n = 28)	22 (78,57)	6 (21,43)
	Nhóm 6 (n = 28)	28 (100)	0
Ngày 60	Nhóm 4 (n = 21)	21 (100)	0
	Nhóm 5 (n = 21)	21 (100)	0
	Nhóm 6 (n = 21)	21 (100)	0
Ngày 90	Nhóm 4 (n = 14)	14 (100)	0
	Nhóm 5 (n = 14)	14 (100)	0
	Nhóm 6 (n = 14)	14 (100)	0
Ngày 180	Nhóm 4 (n = 7)	7 (100)	0
	Nhóm 5 (n = 7)	7 (100)	0
	Nhóm 6 (n = 7)	7 (100)	0

Bóng khí quanh nẹp vít chỉ xuất hiện ở nhóm 4 và nhóm 5, không xuất hiện ở nhóm 6. Tình trạng bóng khí chỉ xuất hiện trong 60 ngày đầu sau phẫu thuật kết xương. Từ ngày 90 trở đi, bóng khí quanh nẹp vít biến mất hoàn toàn (số thử có bóng khí quanh nẹp vít = 0).

BÀN LUẬN

1. Kết quả sự tự tiêu ở nghiên cứu cấy đĩa vật liệu

Đối với hình ảnh X-quang, chúng tôi quan tâm đến sự hình thành bóng khí và sự thay đổi hình dạng của vật liệu sau khi được cấy vào cơ đùi thỏ. Đối với sự thay đổi hình dạng, kết quả nghiên cứu cho thấy bắt đầu từ ngày thứ 30 sau

phẫu thuật cấy đĩa vật liệu đã có sự thay đổi về hình dạng vật liệu. Tuy nhiên, kết quả nghiên cứu cho thấy vật liệu ZK60 không phủ HA dường như biến đổi hình dạng nhanh hơn so với vật liệu ZK60 phủ HA từ ngày thứ 30 - 180 sau phẫu thuật cấy đĩa vật liệu vào cơ đùi thỏ. Điều này cho thấy lớp phủ HA đã hạn chế sự tiêu hủy quá nhanh của vật liệu Mg ZK60.

Sự tiêu vật liệu Mg khi được cấy ghép vật liệu có thể là cơ chế gây ra các bóng khí ở quanh vị trí cấy ghép vật liệu do phản ứng hóa học xảy ra giữa các thành phần giải phóng từ sự tự tiêu của vật liệu với thành phần của cơ thể. Nhận định này phù hợp khi sự xuất hiện bóng khí nhiều hơn và lớn hơn ở nhóm cấy ghép vật liệu ZK60 không phủ HA so với ở nhóm cấy ghép vật liệu ZK60 phủ HA. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với kết quả nghiên cứu trước đây của Dang và CS (2019) [4] và Kim và CS (2022) [5], nghiên cứu tính tương thích sinh học của vật liệu Mg cũng cho thấy có sự hình thành bóng khí tăng dần cùng với sự suy giảm kích thước của vật liệu tiêu hủy dần từ tuần thứ 2 - 12 sau phẫu thuật cấy vật liệu Mg vào cơ đùi thỏ. Chúng tôi cho rằng bóng khí có thể ảnh hưởng nhất định đến tính tương thích sinh học của vật liệu do có thể ngăn cản quá trình liền xương từ sự choán chỗ của bóng khí được hình thành tại vị trí cấy ghép. Vì vậy, khi hạn chế sự hình thành bóng khí làm cho vật liệu ZK60 được phủ HA có tính tương thích với tổ chức sống cao hơn so với vật liệu ZK60 không phủ HA.

2. Kết quả sự tự tiêu ở nghiên cứu cấy nẹp vít vật liệu

Kết quả ở bảng 3 cho thấy quá trình tiêu hủy của nẹp vít ZK60 không phủ HA nhanh hơn so với quá trình tự tiêu hủy của nẹp vít ZK60 phủ HA. Sự tự

tiêu của vật liệu kết xương có thể là nguyên nhân hình thành các bóng khí quanh vị trí kết xương. Số lượng bóng khí ở nhóm kết xương nẹp vít ZK60 không phủ HA cao hơn so với số lượng bóng khí quanh nẹp vít ở nhóm ZK60 phủ HA. Đặc biệt, bóng khí chỉ xuất hiện ở ngày thứ 7 sau phẫu thuật ở nhóm kết xương nẹp vít ZK60 phủ HA với tỷ lệ là 6/28 (21,43%), trong khi ở nhóm kết xương nẹp vít ZK60 không phủ HA xuất hiện ở cả ngày thứ 7 và ngày thứ 30 sau phẫu thuật kết xương với tỷ lệ lần lượt là 21/28 (75%) và 6/28 (21,43%). Sự xuất hiện bóng khí có thể là đặc điểm riêng của các vật liệu tự tiêu hủy được ghi nhận ở các nghiên cứu trước đây [6, 7]. Chúng tôi cho rằng sự hình thành bóng khí có thể làm ảnh hưởng đến độ bám chắc của nẹp vít lên xương đùi thỏ. Vì vậy, khi xuất hiện nhiều bóng khí hơn với kích thước lớn hơn có nguy cơ bất lợi cho sự liền xương trong kết xương nẹp vít trên lâm sàng. Do đó, có thể thấy khi phủ HA vật liệu ZK60 đã có tốc độ tự tiêu chậm hơn nên bóng khí nhỏ hơn và ít hơn.

KẾT LUẬN

Cấy ghép hợp kim ZK60 phủ và không phủ HA vào cơ đùi có sự hình thành bóng khí trên phim X-quang. Trong đó, hiện tượng hình thành bóng khí ở nhóm hợp kim ZK60 không phủ HA có tỷ lệ cao hơn, kích thước lớn hơn.

Nẹp vít hợp kim ZK60 có phủ và không phủ HA đều có tính tự tiêu, phân hủy sinh học chỉ xuất hiện trong 7 ngày đầu (có bóng khí quanh nẹp). Sau 7 ngày, các bóng khí biến mất và ngừng tạo ra. Hình dạng đĩa và nẹp vít ở nhóm cấy vật liệu Mg ZK60 phủ HA thay đổi chậm hơn so với nhóm vật liệu ZK60 không phủ HA.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Jin S, Zhang D, Lu X, et al. Mechanical properties, biodegradability and cytocompatibility of biodegradable Mg-Zn-Zr-Nd/Y alloys. *J Mater Sci Technol*. 2020; 47:190-201.
2. Hiromoto S, Yamamoto A. High corrosion resistance of magnesium coated with hydroxyapatite directly synthesized in an aqueous solution. *Electrochim Acta*. 2009; 54:7085-7093.
3. Charan J, Kantharia ND. How to calculate sample size in animal studies? *J Pharmacol Pharmacother*. 2013; 4(4):303-306.
4. Dang LHN, Kim YK, Kim SY, et al. Radiographic and histologic effects of bone morphogenetic protein-2/hydroxyapatite within bioabsorbable magnesium screws in a rabbit model. *J Orthop Surg Res*. 2019; 14:117.
5. Kim SR, Lee KM, Kim JH, et al. Biocompatibility evaluation of peo-treated magnesium alloy implants placed in rabbit femur condyle notches and paravertebral muscles. *Biomater Res*. 2022; 26:29.
6. Jian SY, Lin CF, Tsai TL, et al. In vivo degradation behavior of magnesium alloy for bone implants with improving biological activity, mechanical properties, and corrosion resistance. *Int J Mol Sci*. 2023; 24(2):1602.
7. Lu XZ, Lai CP, Chan LC. Novel design of a coral-like open-cell porous degradable magnesium implant for orthopaedic application. *Materials and Design*. 2020; 188:108474.

**TĂNG CƯỜNG TỶ LỆ TẾ BÀO UNG THƯ PHỔI CHẾT
THEO CHƯƠNG TRÌNH BẰNG CHỨNG VIRUS VACCINE SỞI
PHỐI HỢP CISPLATIN *IN VITRO***

Ngô Thu Hằng^{1}*

Tóm tắt

Mục tiêu: Khảo sát tỷ lệ tế bào ung thư phổi (UTP) H460 chết theo chương trình (apoptosis) được điều trị bằng virus vaccine sởi (MeV) phối hợp Cisplatin (Cis). **Phương pháp nghiên cứu:** Tế bào H460 được điều trị bằng MeV liều 1MOI và Cis liều 15 $\mu\text{mol/L}$, sau 48 và 96 giờ thu tế bào và phân tích dòng chảy tế bào (flow cytometry) trên hệ thống FACS Lyric để xác định tỷ lệ tế bào apoptosis. **Kết quả:** Tỷ lệ tế bào chết theo cơ chế apoptosis ở các nhóm điều trị với MeV hoặc Cis cao hơn so với nhóm chứng ($p < 0,001$). Bên cạnh đó, kết quả cũng cho thấy tỷ lệ tế bào apoptosis ở nhóm điều trị phối hợp cao hơn nhóm điều trị đơn ($p < 0,0001$). **Kết luận:** MeV phối hợp với Cis làm tăng khả năng chết tế bào H460 theo chương trình và hoại tử tế bào *in vitro*, cho thấy tiềm năng của tác dụng phối hợp chống ung thư.

Từ khóa: Chết theo chương trình; Virus vaccine sởi; Cisplatin; H460.

**ENHANCED APOPTOTIC DEATH OF LUNG CANCER CELLS BY
MEASLES VIRUS VACCINE IN COMBINATION WITH CISPLATIN *IN VITRO***

Abstract

Objectives: To evaluate the rate of apoptosis of the measles virus vaccine (MeV) and the Cisplatin strain on lung-cell carcinoma (H460). **Methods:** H460 cells were infected with the vaccine strain of MeV virus and Cis with the dose of 15 $\mu\text{mol/L}$ at 48 and 96 hours, and were analyzed by flow cytometry on the FACS Lyric system to evaluate the apoptosis. **Results:** The proportion of apoptotic cell death was significantly higher in the treated groups compared to the control group ($p < 0.01$). Furthermore, the group treated with the MeV and Cis combination exhibited a significantly higher proportion of apoptotic cells than those treated with MeV or

¹Bộ môn Sinh lý bệnh, Học viện Quân y

*Tác giả liên hệ: Ngô Thu Hằng (drngohang1986@gmail.com)

Ngày nhận bài: 05/5/2025

Ngày được chấp nhận đăng: 22/7/2025

<http://doi.org/10.56535/jmpm.v50i7.1327>

Cis alone ($p < 0.0001$). **Conclusion:** The combination of the MeV strain and Cis significantly enhances apoptosis and necrosis in lung cancer cells in vitro, suggesting a potential synergistic anti-cancer effect.

Keywords: Apoptosis; Measles virus; Cisplatin; H460.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Theo ước tính mỗi năm có khoảng 2.480.675 ca UTP mới mắc, chiếm 12,4% tổng số các ung thư trên thế giới. Ước tính ở Việt Nam, có 24.426 ca mới mắc (13,5%) và 22.597 ca tử vong (18,8% tổng số trường hợp tử vong do ung thư) vào năm 2022 [1].

Mặc dù đã đạt được nhiều tiến bộ trong chẩn đoán và điều trị, UTP vẫn là nguyên nhân hàng đầu gây tử vong do ung thư, với 1.817.469 ca tử vong, chiếm 18,7% tổng số các trường hợp tử vong do ung thư [1]. Oncolytic virus là liệu pháp sử dụng virus có khả năng ly giải các tế bào ung thư. MeV là một oncolytic virus có khả năng kháng ung thư thông qua cơ chế gây ly giải trực tiếp và cơ chế gián tiếp là kích thích hệ thống miễn dịch chống lại khối u [2].

Cisplatin là hóa chất thường được sử dụng dưới dạng đơn trị liệu hoặc phối hợp trong phác đồ hóa trị cho nhiều loại ung thư, bao gồm ung thư tinh hoàn, ung thư biểu mô buồng trứng, ung thư biểu mô tế bào vảy vùng đầu cổ, ung thư phổi tế bào nhỏ và ung thư phổi không tế bào nhỏ [3 - 5].

Nhằm tăng cường hiệu quả điều trị, oncolytic virus đã được nghiên cứu kết hợp với các phương pháp điều trị khác

như liệu pháp miễn dịch và xạ trị. Tuy vậy, chưa có nghiên cứu nào khảo sát tỷ lệ tế bào apoptosis của MeV kết hợp Cis trên dòng tế bào UTP H460 trên thế giới và Việt Nam, vì thế chúng tôi tiến hành nghiên cứu nhằm: *Làm rõ hơn cơ chế tác động gây chết tế bào ung thư của hai liệu pháp điều trị trên.*

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

Tế bào UTP H460 (ATCC® HTB-177, ATCC, Hoa Kỳ). MeV là sản phẩm của đề tài KC.10.27/16-20. Cis (Kupunistin 50mg/50mL, Korea United Pharma). Bộ kit đánh giá tế bào apoptosis được sử dụng trong nghiên cứu là Dead Cell Apoptosis Kit with Annexin V FITC & Propidium Iodide for Flow Cytometry (Invitrogen, CHLB Đức).

2. Phương pháp nghiên cứu

** Phương pháp đánh giá tỷ lệ tế bào chết apoptosis:*

Kỹ thuật tiến hành: Tế bào H460 được duy trì nuôi cấy trong môi trường RPMI 1640, có chứa 10% FBS, 1% Penicillin và Streptomycin (Sigma, Hoa Kỳ). Trypsin EDTA 1X (Sigma, Hoa Kỳ) được sử dụng để thu tế bào, đưa về nồng độ 10^5 tế bào/mL. Quy trình thí

nghiệm được tiến hành bằng cách cho 1mL dung dịch chứa tế bào trên vào mỗi giếng trên phiên kích thước 12 giếng, trong đó mỗi giếng có 10^5 tế bào. Cho vào tủ ấm 37°C , 5% CO_2 trong 24 giờ; kiểm tra tế bào bám đáy và phát triển tốt thì tiến hành hút bỏ môi trường cũ, thay môi trường mới (với nhóm chứng) và môi trường có bổ sung MeV (liều 1MOI) hoặc Cis (liều $15\ \mu\text{mol/L}$) hoặc phối hợp 2 thuốc thử trên và đưa lại vào tủ ấm 37°C , 5% CO_2 (mỗi nhóm $n = 3$). Thu tế bào để chạy flow cytometry tế bào chết apoptosis, hoại tử thời điểm 48 và 96 giờ sau khi cho thuốc thử theo hướng dẫn thực hiện quy trình của nhà sản xuất sử dụng kháng thể anti-annexin V bắt màu Fluorescein isothiocyanate (FITC) và chất nhuộm nhân tế bào là Propidium iodide (PI).

Tỷ lệ tế bào apoptosis và hoại tử được đánh giá bằng hệ thống FACSLytic (BD) thông qua các bước: Xác định quần thể tế bào mục tiêu, thiết lập các vùng huỳnh quang tương ứng với FITC và PI, sau đó phân tích các quần thể tế bào để tính toán tỷ lệ tế bào chết tổng thể, tỷ lệ tế bào apoptosis và tỷ lệ tế bào chết do hoại tử.

Các thí nghiệm được tiến hành theo các quy trình chuẩn tại Labo Bệnh lý phân tử, Bộ môn Sinh lý bệnh, Học viện Quân y.

* *Xử lý số liệu:* Sử dụng phần mềm SPSS 26.0. Đối với các biến tuân theo

phân phối chuẩn, giá trị trung bình giữa hai nhóm độc lập được so sánh bằng phép kiểm T (T-test), còn sự khác biệt giữa ba nhóm được phân tích bằng phương pháp phân tích phương sai (ANOVA). Đối với các biến không tuân theo phân phối chuẩn, so sánh trung vị giữa hai nhóm độc lập được thực hiện bằng kiểm định Mann-Whitney. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

3. Đạo đức nghiên cứu

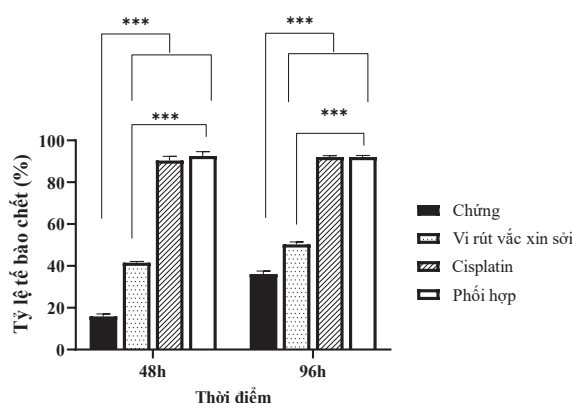
Các quy trình thí nghiệm của nghiên cứu tuân thủ nghiêm ngặt các quy định về đạo đức trong nghiên cứu Y sinh học. Số liệu nghiên cứu được Bộ môn Sinh lý bệnh, Học viện Quân y và Ban Chủ nhiệm đề tài KC.10.27/16-20 cho phép sử dụng và công bố. Tác giả cam kết không có xung đột lợi ích trong nghiên cứu.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

1. Tỷ lệ tế bào chết theo thời gian

Kết quả phân tích bằng Flow cytometry tại các thời điểm 48 giờ và 96 giờ cho thấy tỷ lệ tế bào chết ở ba nhóm điều trị gồm virus vắc xin sởi (MeV), Cis (Cis) và nhóm phối hợp (PH) cao hơn đáng kể so với nhóm chứng ($p < 0,0001$) (Hình 1).

Khi đánh giá sâu hơn về hiệu quả điều trị phối hợp thì kết quả cho thấy tỷ lệ tế bào chết ở nhóm PH MeV và Cis cao hơn so với hai nhóm điều trị đơn lẻ tại cả hai thời điểm 48 giờ và 96 giờ với $p_{\text{MeV-PH}} < 0,0001$ (Hình 1).



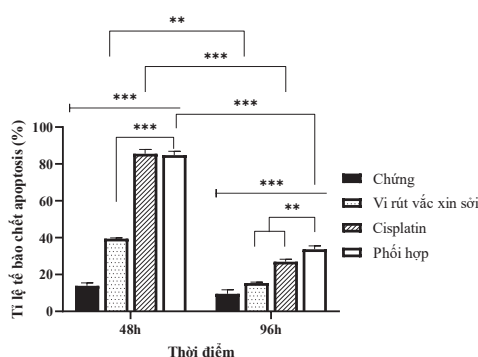
Hình 1. Tỷ lệ tế bào chết ở các nhóm nghiên cứu.

Khi so sánh tỷ lệ tế bào chết tại hai thời điểm 48 và 96 giờ, kết quả cho thấy tỷ lệ tế bào chết tăng dần theo thời gian, với sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ở nhóm điều trị bằng MeV ($p_{48-96h} < 0,0001$) (Hình 1).

2. Tỷ lệ tế bào chết apoptosis ở các nhóm nghiên cứu

Các nhóm điều trị có tỷ lệ tế bào apoptosis (*apoptosis*) cao hơn đáng kể về mặt thống kê so với nhóm chứng ($p < 0,0001$) (Hình 2).

Tỷ lệ tế bào apoptosis ở nhóm PH MeV và Cis cao hơn so với các nhóm điều trị đơn lẻ. Tại thời điểm 48 giờ $p_{MeV-PH} < 0,0001$; tại thời điểm 96 giờ p_{MeV-PH} và $p_{Cis-PH} = 0,001$.

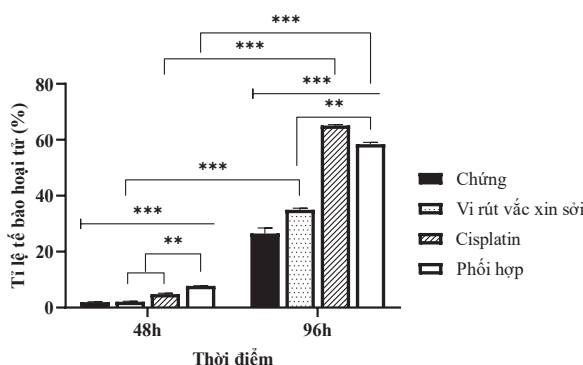


Hình 2. Tỷ lệ tế bào apoptosis tại thời điểm 48 giờ và 96 giờ.

Tỷ lệ tế bào apoptosis có xu hướng giảm dần theo thời gian ở các nhóm điều trị, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p_{MeV} 48-96h = 0,001$, $p_{Cisplatin} 48-96h$ và $p_{PH} 48-96h < 0,0001$ với dòng tế bào H460. Tại thời điểm 96 giờ sau điều trị, số lượng tế bào apoptosis ở các nhóm điều trị có xu hướng giảm, trong khi số lượng tế bào chết do hoại tử tăng lên.

3. Tỷ lệ tế bào hoại tử ở các nhóm nghiên cứu

Tỷ lệ tế bào chết do hoại tử ở cả ba nhóm điều trị đều tăng đáng kể về mặt thống kê so với nhóm chứng với $p_{48h} < 0,001$ và $p_{96h} < 0,0001$. Tác dụng gây hoại tử tế bào khi sử dụng phối hợp MeV và Cis tăng cao rõ rệt so với sử dụng đơn độc virus hoặc Cis ($p < 0,0001$ ở cả 2 thời điểm 48 và 96 giờ). Hơn nữa, tại thời điểm 96 giờ, tỷ lệ tế bào chết do hoại tử ở cả ba nhóm điều trị đều cao hơn so với thời điểm 48 giờ, với sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ở tất cả các nhóm với $p_{48-96h} < 0,0001$ (Hình 3).



Hình 3. Tỷ lệ tế bào H460 hoại tử.

BÀN LUẬN

Trong nghiên cứu này, để đánh giá tỷ lệ tế bào apoptosis và hoại tử, chúng tôi sử dụng kháng thể anti-annexin V gắn màu FITC, có khả năng tương tác với lớp phosphatidylserine trên bề mặt màng tế bào, cùng với chất nhuộm nhân tế bào phát huỳnh quang PI. Kết quả nghiên cứu cho thấy phối hợp MeV và Cis làm tăng khả năng gây chết tế bào H460 *in vitro* qua trung gian kích hoạt quá trình apoptosis và hoại tử tế bào ở các thời điểm nghiên cứu. Tỷ lệ tế bào chết tổng thể và tế bào apoptosis ở nhóm chứng không điều trị thấp hơn so với ba nhóm điều trị tại cả hai thời điểm 48 giờ và 96 giờ ($p < 0,001$) (Hình 1, 2).

MeV và Cis đã được chứng minh có tác dụng kích thích tế bào ung thư apoptosis và hoại tử [6, 7]. Ngoài ra, MeV và Cis còn có các cơ chế khác góp phần gây chết tế bào khối u, trong đó có cơ chế hoại tử tế bào. Do đó, trong nghiên cứu này, bên cạnh việc đánh giá tỷ lệ tế bào apoptosis, chúng tôi còn tiến hành đánh giá tỷ lệ tế bào chết do hoại tử. Kết quả cho thấy ở các nhóm sử dụng MeV và Cis thì tỷ lệ tế bào chết hoại tử đều cao hơn có ý nghĩa thống kê với nhóm chứng không điều trị tại cả hai thời điểm 48 giờ và 96 giờ (Hình 3).

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi còn chỉ ra thời gian càng dài, tỷ lệ tế bào

chết hoại tử càng tăng. Nhiều nghiên cứu trước đây cũng lựa chọn các thời điểm khảo sát tương tự như chúng tôi, cụ thể là ngày thứ 2 và ngày thứ 4, và đã chứng minh được tác dụng tế bào apoptosis của MeV trên nhiều dòng tế bào ung thư người khác nhau, bao gồm ung thư máu [8], ung thư gan [9] và ung thư đại trực tràng [10]. Thử nghiệm của chúng tôi đã xác nhận sự kết hợp giữa MeV và Cis làm tăng tỷ lệ tế bào apoptosis so với điều trị đơn lẻ tại các thời điểm nghiên cứu.

Kết quả nghiên cứu này là tiền đề để tiếp tục nghiên cứu tiền lâm sàng tiếp theo đánh giá tác dụng, cơ chế kháng ung thư của MeV kết hợp Cis.

KẾT LUẬN

MeV phối hợp với Cis làm tăng khả năng tế bào H460 apoptosis và hoại tử *in vitro*, gợi ý một sự tác dụng chống ung thư hiệp đồng có hiệu quả giữa hai liệu pháp điều trị ung thư này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bray F, 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. Pidelaserra-Martí, G and CE Engeland. Mechanisms of measles virus oncolytic immunotherapy. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2020; 56:28-38.
3. Kryczka J, et al., Molecular Mechanisms of Chemoresistance

Induced by Cisplatin in NSCLC Cancer Therapy. *Int J Mol Sci*. 2021; 22(16).

4. Zoń A and I Bednarek. Cisplatin in ovarian cancer treatment-known limitations in therapy force new solutions. *Int J Mol Sci*. 2023; 24(8).

5. Kusaka T, et al. Treatment outcomes and prognostic factors of concurrent chemoradiotherapy with docetaxel, cisplatin, and fluorouracil in advanced head and neck cancer. *Anticancer Res*. 2022; 42(12):6047-6056.

6. Ahmed EA, et al. Beta-caryophyllene enhances the anti-tumor activity of cisplatin in lung cancer cell lines through regulating cell cycle and apoptosis signaling molecules. *Molecules*. 2022; 27(23).

7. Liu L, et al. Berberine in combination with cisplatin induces necroptosis and apoptosis in ovarian cancer cells. *Biol Res*. 2019; 52(1):37.

8. Maurer S, et al. Suicide gene-armed measles vaccine virus for the treatment of AML. *Int J Oncol*. 2019; 55(2):347-358.

9. Lampe J, et al. An armed oncolytic measles vaccine virus eliminates human hepatoma cells independently of apoptosis. *Gene Ther*. 2013; 20(11):1033-1041.

10. Zhang CD, et al. A recombinant Chinese measles virus vaccine strain rMV-Hu191 inhibits human colorectal cancer growth through inducing autophagy and apoptosis regulating by PI3K/AKT pathway. *Transl Oncol*. 2021; 14(7):101091.

**KẾT QUẢ LÂM SÀNG CHUYỂN ĐƠN PHÔI ĐÔNG LẠNH NGÀY 5
SỬ DỤNG MÔI TRƯỜNG GIÀU HYALURONAN
TẠI BỆNH VIỆN ĐA KHOA PHƯƠNG ĐÔNG**

Lê Vũ Hải Duy^{1}, Nguyễn Thị Thu Thủy¹, Hoàng Thu Trang¹*

Tóm tắt

Mục tiêu: Đánh giá kết quả lâm sàng chuyển đơn phôi đông lạnh ngày 5 sử dụng môi trường giàu Hyaluronan (Hyaluronic acid - HA) (hyaluronan-enriched transfer medium - HETM). **Phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu hồi cứu, mô tả trên 296 bệnh nhân (BN) chuyển đơn phôi nang đông lạnh ngày 5 được chia thành 146 trường hợp chuyển phôi sử dụng môi trường CSC-C và 150 trường hợp chuyển phôi sử dụng HETM tại Bệnh viện Đa khoa Phương Đông từ tháng 02/2023 - 8/2024. **Kết quả:** Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về các đặc điểm cơ bản (tuổi, thời gian vô sinh, BMI (chỉ số khối cơ thể), AFC (Antral Follicle Count) đầu chu kỳ kinh, AMH (Anti-Müllerian Hormone), tiền sử sảy thai, thai lưu và độ dày niêm mạc tử cung vào ngày bắt đầu sử dụng progesterone) và chất lượng phôi nang ngày 5 giữa hai nhóm nghiên cứu. Kết quả lâm sàng về tỷ lệ có thai, thai sinh hoá, thai lâm sàng, thai diễn tiến; tỷ lệ sảy, lưu thai cũng như tỷ lệ thai sinh sống giữa hai nhóm khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Ngoài ra, chưa nhận thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về việc sử dụng HETM trên nhóm có tiền sử sảy thai, thai lưu liên tiếp hay những BN chuyển phôi có chất lượng trung bình ($p > 0,05$). **Kết luận:** Sử dụng HETM trong chuyển đơn phôi nang ngày 5 không làm cải thiện kết quả lâm sàng IVF (thụ tinh trong ống nghiệm).

Từ khoá: Chuyển phôi đông lạnh; Hyaluronan; Phôi nang; Môi trường CSC-C; Môi trường giàu Hyaluronan.

**CLINICAL OUTCOMES OF SINGLE FROZEN EMBRYO TRANSFER
ON DAY 5 USING HYALURONAN-ENRICHED TRANSFER MEDIUM
AT PHUONG DONG GENERAL HOSPITAL**

Abstract

Objectives: To evaluate the clinical outcomes of day-5 single frozen embryo transfer using a hyaluronan-enriched transfer medium (HETM). **Methods:** A retrospective,

¹Bệnh viện Đa khoa Phương Đông

*Tác giả liên hệ: Lê Vũ Hải Duy (levuhaiduy@gmail.com)

Ngày nhận bài: 09/6/2025

Ngày được chấp nhận đăng: 23/7/2025

<http://doi.org/10.56535/jmpm.v50i7.1393>

descriptive study was conducted on 296 patients undergoing day-5 single frozen blastocyst transfer, divided into two groups: 146 cases using conventional culture medium (CSC-C) and 150 cases using HETM at Phuong Dong General Hospital from February 2023 to August 2024. **Results:** There were no statistically significant differences in baseline characteristics between the two groups, including age, duration of infertility, BMI, antral follicle count (AFC) at the beginning of the cycle, anti-Müllerian hormone (AMH) levels, history of miscarriage, and endometrial thickness on the day of progesterone initiation. Additionally, there was no significant difference in the quality of day-5 blastocysts between groups. Clinical outcomes, including rates of pregnancy, biochemical pregnancy, clinical pregnancy, ongoing pregnancy, miscarriage, and live birth, were not significantly different between the groups ($p > 0.05$). Furthermore, no statistically significant improvement was observed in clinical outcomes with the use of HETM among patients with a history of recurrent miscarriage or those receiving embryos of average quality ($p > 0.05$). **Conclusion:** The use of HETM in day-5 single blastocyst transfers does not result in improved clinical outcomes in IVF treatment.

Keywords: Frozen embryo transfer; Hyaluronan; Blastocyst; CSC-C; Hyaluronan-enriched transfer medium.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Thụ tinh trong ống nghiệm là một trong các kỹ thuật điều trị hỗ trợ sinh sản ngày càng được áp dụng rộng rãi trên thế giới. Sự thành công của một chu kỳ IVF phụ thuộc vào nhiều yếu tố; trong đó, chuyển phôi là bước cuối cùng nhưng rất quan trọng với mục tiêu đưa thành công phôi vào vị trí thích hợp trong lòng tử cung sao cho tỷ lệ thành công cao nhất [1]. Kể từ khi đưa trẻ đầu tiên ra đời vào năm 1978 bằng phương pháp IVF, đã có rất nhiều nỗ lực nhằm cải thiện tỷ lệ sinh sống trong các chu kỳ IVF và một trong các yếu tố quan

trọng quyết định thành công đó chính là sự làm tổ của phôi. Đây là quá trình quan trọng bao gồm hàng loạt hiện tượng sinh học đặc biệt như phôi nang bám vào niêm mạc tử cung, sự xâm nhập của các tế bào lá nuôi phôi vào sâu trong lớp niêm mạc tử cung, sự hình thành rau thai... và thành phần của môi trường nuôi cấy bao quanh phôi vào thời điểm chuyển phôi có vai trò quan trọng đối với quá trình làm tổ. Gần đây, một số nghiên cứu cho thấy HA giúp hỗ trợ cho sự làm tổ của phôi [2]. HA là một trong những glycosaminoglycan thường gặp trong dịch nang, vôi trứng

và tử cung của phụ nữ, có vai trò hỗ trợ quá trình làm tổ thông qua việc gắn với thụ thể glycoprotein CD44 trên bề mặt của phôi. Ngoài ra, HA giúp tăng độ nhớt của môi trường nuôi cấy, từ đó cải thiện khả năng tương tác của phôi với dịch tử cung do sự tương đồng giữa hai loại môi trường [3]. Hiện nay, các loại môi trường thương mại dùng trong chuyển phôi thường bổ sung HA nhưng với các nồng độ khác nhau và môi trường HETM đang được sử dụng ở nhiều trung tâm hỗ trợ sinh sản tại Việt Nam. Tuy nhiên, chưa có nhiều nghiên cứu cho thấy nồng độ HA khác nhau trong môi trường chuyển phôi sẽ có tác động như thế nào đến kết quả điều trị trong IVF. Chính vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm: *Đánh giá kết quả lâm sàng chuyển đơn phôi đông lạnh ngày 5 sử dụng HETM tại Bệnh viện Đa khoa Phương Đông.*

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

Gồm 296 BN làm IVF từ tháng 02/2023 - 8/2024 tại Đơn nguyên Hỗ trợ sinh sản và Nam học, Bệnh viện Đa khoa Phương Đông thỏa mãn tiêu chuẩn nghiên cứu.

* *Tiêu chuẩn lựa chọn:* BN chuyển đơn phôi nang đông lạnh ngày 5; phôi không làm xét nghiệm di truyền tiền làm tổ; hồ sơ bệnh án của BN đầy đủ

những thông tin cần thiết cho quá trình nghiên cứu.

* *Tiêu chuẩn loại trừ:* Các trường hợp trữ noãn, cho - nhận noãn, phôi tạo từ tinh trùng đông lạnh, tinh trùng phẫu thuật, BN có dị dạng, bệnh lý thực thể tại tử cung như u xơ tử cung, polyp buồng tử cung, dính buồng tử cung...

2. Phương pháp nghiên cứu

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

* *Cỡ mẫu và phương pháp chọn mẫu:* Chọn mẫu toàn bộ.

* *Quy trình nghiên cứu:*

Kích thích buồng trứng và chọc hút noãn: BN được kích thích buồng trứng bằng phác đồ Antagonist. Liều rFSH sử dụng từ 150 - 300 IU/ngày, có thể bổ sung thêm LH liều 75 - 150 IU/ngày từ ngày 1 hoặc ngày 5 FSH đối với các trường hợp: (1) tuổi > 35; (2) có tiền sử đáp ứng kém với kích thích buồng trứng; (3) đáp ứng không tối ưu với kích thích buồng trứng. GnRH đối vận được sử dụng bắt đầu từ ngày 5 FSH. Trường thành noãn bằng r-hCG 250mcg, chọc hút noãn sau khi tiêm mũi trigger từ 35 - 36 giờ, toàn bộ noãn thu được sẽ ủ trong môi trường CSC-C (Conventional sequential culture medium) (Irvine, Mỹ) từ 3 - 4 giờ, sau đó được tách noãn, loại bỏ tế bào hạt bằng môi trường Hyase. Tất cả noãn MII thu được sẽ được tạo phôi bằng kỹ thuật tiêm tinh trùng vào bào tương noãn (ICSI).

Nuôi cấy phôi và đông phôi: Noãn thụ tinh sẽ được nuôi cấy theo nhóm bằng môi trường CSC-C trong tủ nuôi ba khí, hình thái phôi ngày 5 được đánh giá theo tiêu chuẩn của Gardner và Schoolcraft (1999) [7]. Toàn bộ phôi ngày 5 được đông lạnh bằng kỹ thuật thuỷ tinh hoá sử dụng môi trường ES (Equilibration Solution) và VS (Vitrification Solution).

Chuẩn bị niêm mạc chuyển phôi đông lạnh: Dùng estradiol valerate đường uống từ ngày 2 chu kỳ kinh, liều 4 - 8 mg/ngày chia 2 - 4 lần trong vòng 12 - 16 ngày. Đánh giá trên siêu âm đầu dò âm đạo thấy niêm mạc $\geq 7\text{mm}$ thì “mở cửa sổ làm tổ” bằng progesterone dạng vi hạt âm đạo liều 600 - 800 mg/ngày chia 2 - 3 lần, chuyển phôi vào ngày thứ 6 sử dụng progesterone.

Rã đông và chuyển phôi: Phôi được rã đông qua các môi trường TS (Thawing Solution), DS (Diluent Solution) và WS (Washing Solution). Phôi nang sau rã đông được đánh giá hình thái và nuôi cấy bằng môi trường CSC-C trong 2 - 3 giờ ở tủ ấm 37°C với hỗn hợp khí: 6% CO_2 , 5% O_2 và 89% N_2 . Trước khi chuyển phôi 20 phút, nếu sử dụng môi trường HETM, phôi sẽ được chuyển vào đĩa chứa 300 μL môi trường Embryo Glue (Vitrolife, Thụy Điển), nếu không sử dụng HETM thì phôi sẽ được chuyển vào đĩa chứa 300 μL môi trường CSC-C, cả hai môi

trường đều đã được cân bằng ít nhất 18 giờ trong tủ ấm 37°C , 6% CO_2 , 5% O_2 và 89% N_2 . Sau chuyển phôi, tất cả BN đều được hỗ trợ hoàng thể bằng hormone thay thế.

** Biến số và chỉ số nghiên cứu:*

Tuổi, thời gian vô sinh, BMI, tiền sử sảy thai, thai lưu ≥ 2 lần. AFC, AMH ngày bắt đầu kích thích buồng trứng của nữ giới. Độ dày niêm mạc tử cung vào ngày bắt đầu sử dụng progesterone. Chất lượng hình thái phôi ngày 5 theo tác giả Gardner và Schoolcraft (1999) [4].

Kết quả lâm sàng được đánh giá:

- Tỷ lệ có thai: Số chu kỳ có $\beta\text{-hCG} > 25\text{ mIU/mL}$ sau chuyển phôi/tổng số chu kỳ chuyển phôi $\times 100\%$.

- Tỷ lệ thai sinh hóa: Số trường hợp có thai sinh hóa/số trường hợp chuyển phôi $\times 100\%$ (thai sinh hóa: Trường hợp có $\beta\text{-hCG} > 25\text{ mIU/mL}$ nhưng không có hình ảnh túi thai trong buồng tử cung trên siêu âm và sau đó theo dõi $\beta\text{-hCG}$ giảm dần).

- Tỷ lệ thai lâm sàng: Số trường hợp có thai lâm sàng/số trường hợp chuyển phôi $\times 100\%$ (thai lâm sàng: Trường hợp có hình ảnh túi thai và tim thai trong buồng tử cung trên siêu âm).

- Tỷ lệ sảy thai, thai lưu, chữa ngoài tử cung: Số trường hợp sảy thai, thai lưu, chữa ngoài tử cung/số trường hợp chuyển phôi $\times 100\%$.

- Tỷ lệ thai diễn tiến: Số trường hợp có thai > 12 tuần/số trường hợp chuyển phôi x 100%.

- Tỷ lệ thai sinh sống: Số trường hợp có thai sinh sống/số trường hợp chuyển phôi x 100%.

- Tỷ lệ đa thai: Số trường hợp có ≥ 2 thai sống/số trường hợp chuyển phôi x 100%.

* *Xử lý số liệu*: Bằng phần mềm SPSS 24.0, dùng phép toán thống kê mô tả các biến định tính và định lượng, kiểm

định và so sánh tỷ lệ, giá trị trung bình của hai nhóm bằng T-test, Fisher, Mann-Whitney U.

3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu được thực hiện theo đúng quy định của Bệnh viện Đa khoa Phương Đông. Số liệu nghiên cứu được Bệnh viện Đa khoa Phương Đông 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 BN trong nghiên cứu

Bảng 1. Đặc điểm chung của BN trong nghiên cứu.

Đặc điểm	CSC-C (n = 146)	HETM (n = 150)	p
Tuổi	30,11 $\pm$ 4,02	30,75 $\pm$ 4,88	0,26
Thời gian vô sinh	2,62 $\pm$ 1,31	2,89 $\pm$ 1,27	0,18
BMI (kg/m ²)	21,54 $\pm$ 2,35	20,91 $\pm$ 2,08	0,22
AFC	14,21 $\pm$ 5,65	13,17 $\pm$ 5,19	0,12
AMH (ng/mL)	4,08 $\pm$ 2,27	4,18 $\pm$ 2,72	0,15
Tiền sử sảy thai, thai lưu ≥ 2 lần (%)	17,80 (26/146)	21,33 (32/150)	0,08
Độ dày niêm mạc vào ngày bắt đầu sử dụng progesterone (mm)	8,93 $\pm$ 0,57	9,15 $\pm$ 0,68	0,09

Trong thời gian nghiên cứu, có 296 BN đủ tiêu chuẩn, được chia làm hai nhóm, 146 trường hợp chuyển đơn phôi ngày 5 sử dụng môi trường CSC-C và 150 trường hợp sử dụng môi trường HETM. Các đặc điểm cơ bản về tuổi, thời gian vô sinh, BMI, AFC đầu chu kỳ kinh, AMH, tiền sử sảy thai, thai lưu và độ dày niêm mạc tử cung vào ngày bắt đầu sử dụng progesterone đều không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa hai nhóm ($p > 0,05$).

Bảng 2. Chất lượng phôi nang ngày 5 của hai nhóm nghiên cứu.

Phôi ngày 5		CSC-C (n = 146)	HETM (n = 150)	p
Tổng số phôi ngày 5		5,07 ± 2,14	5,35 ± 2,27	0,21
Chất lượng hình thái (%)	Độ I (tốt)	61,62 ± 29,02	59,97 ± 28,78	0,17
	Độ II (khá)	20,75 ± 12,25	22,65 ± 12,94	0,07
	Độ III (trung bình)	17,63 ± 9,76	17,38 ± 9,12	0,29

Phôi ngày 5 của hai nhóm được đánh giá sau khi tiến hành tiêm tinh trùng vào bào tương noãn (ICSI) 116 ± 1 giờ theo tiêu chuẩn của Gardner và Schoolcraft (1999) nhận thấy số lượng phôi trung bình cũng như chất lượng hình thái phôi tương đương nhau ở cả hai nhóm nghiên cứu ($p > 0,05$)

Bảng 3. Kết quả lâm sàng của hai nhóm nghiên cứu.

Tỷ lệ (%)	CSC-C (n = 146)	HETM (n = 150)	p
Có thai (β -hCG dương tính)	61,6 (90/146)	62,0 (93/150)	0,40
Thai sinh hoá	6,8 (10/146)	7,3 (11/150)	0,52
Thai lâm sàng	53,4 (78/146)	52,0 (78/150)	0,41
Thai diễn tiến	50,0 (73/146)	49,3 (74/150)	0,38
Sảy, lưu thai, thai ngoài tử cung (GEU)	5,5 (8/146)	6,0 (9/150)	0,31
Đa thai	1,4 (2/146)	1,3 (2/150)	0,58
Thai sinh sống	49,3 (72/146)	48,6 (73/150)	0,39

So sánh kết quả lâm sàng sau chuyển đơn phôi ngày 5 giữa hai nhóm sử dụng môi trường chuyển phôi CSC-C và HETM nhận thấy không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỷ lệ có thai, thai sinh hoá, thai lâm sàng, thai diễn tiến; tỷ lệ sảy, lưu thai, chửa ngoài tử cung; tỷ lệ đa thai cũng như tỷ lệ thai sinh sống ($p > 0,05$).

Bảng 4. Mỗi tương quan giữa tiền sử sảy thai, thai lưu và chuyển phôi sử dụng HETM.

Tiền sử sảy, lưu thai ≥ 2	CSC-C (n = 26)	HETM (n = 32)	p
Thai sinh sống (%)			
Có thai	38,5 (10/26)	40,6 (13/32)	0,24
Không có thai	61,5 (16/26)	59,4 (19/32)	
Tổng	100 (26/26)	100 (32/32)	
Thai sinh sống (%)			
Có thai	51,7 (62/120)	50,8 (60/118)	0,27
Không có thai	48,3 (58/120)	59,2 (58/118)	
Tổng	100 (120/120)	100 (120/120)	

Trong nhóm BN có tiền sử sảy, lưu thai ≥ 2 , tỷ lệ thai sinh sống khi sử dụng môi trường HETM là 40,6% cao hơn khi sử dụng CSC-C (38,5%), tuy nhiên, sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Tỷ lệ thai sinh sống trong nhóm BN tiền sử sảy, lưu thai < 2 khi sử dụng môi trường chuyển phôi HETM cũng tương đương khi sử dụng môi trường CSC-C ($p > 0,05$).

Bảng 5. Mỗi tương quan giữa chất lượng phôi ngày 5 và chuyển phôi sử dụng HETM.

Phôi tốt (độ I)	CSC-C (n = 90)	HETM (n = 88)	p
Thai sinh sống (%)			
Có thai	61,1 (55/90)	59,1 (52/88)	0,18
Không có thai	38,9 (35/90)	40,9 (36/88)	
Tổng	100 (90/90)	100 (88/88)	
Phôi khá (độ II)	CSC-C (n = 38)	HETM (n = 43)	p
Thai sinh sống (%)			
Có thai	36,8 (14/38)	39,5 (17/43)	0,15
Không có thai	63,2 (24/38)	60,5 (26/43)	
Tổng	100 (38/38)	100 (43/43)	
Phôi trung bình (độ III)	CSC-C (n = 18)	HETM (n = 19)	p
Thai sinh sống (%)			
Có thai	16,7 (3/18)	21,1 (4/19)	0,20
Không có thai	83,3 (15/18)	78,9 (15/19)	
Tổng	100 (18/18)	100 (19/19)	

Tỷ lệ thai sinh sống giảm dần ở cả hai nhóm sử dụng HETM và CSC-C khi chất lượng phôi giảm dần từ tốt xuống khá và trung bình. Những BN chuyển phôi tốt và khá có kết quả thai sinh sống tương đương ở cả hai nhóm HETM cũng như CSC-C ($p > 0,05$). Trong các BN chuyển phôi chất lượng trung bình, tỷ lệ thai sinh sống ở nhóm sử dụng HETM là 21,1% cao hơn nhóm sử dụng CSC-C (16,7%), tuy nhiên, sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

BÀN LUẬN

Trong nghiên cứu của chúng tôi, những đặc điểm cơ bản như tuổi, thời gian vô sinh, BMI, AFC đầu chu kỳ kinh, AMH, tiền sử sảy thai, thai lưu và độ dày niêm mạc tử cung vào ngày bắt đầu sử dụng progesterone tương đối đồng nhất giữa hai nhóm nghiên cứu, điều này giúp so sánh kết quả lâm sàng giữa hai nhóm chuyển phôi sử dụng CSC-C và HETM có độ tin cậy cao hơn; kết quả này cũng tương đồng với nghiên cứu của Nihar R Bhoi và CS (2024) [5]. HA là phân tử thiết yếu quan trọng trong các quá trình thụ tinh, tạo phôi, làm tổ và tổng hợp dưới dạng cấu trúc polymer tuyến tính của glycosaminoglycan, bao gồm sự lặp lại của acid D-glucuronic và N-acetyl-D-glucosamine, có kích thước phân tử khác nhau lên tới 107Da [2]. HA là một trong những đại phân tử chính có mặt trong đường sinh sản nữ,

đây là một phân tử then chốt trong quá trình làm tổ của phôi. Các nghiên cứu ban đầu ở chuột cho thấy thêm HA vào môi trường chuyển phôi làm tăng đáng kể tỷ lệ làm tổ và cải thiện khả năng phát triển của bào thai [6]. Một số giả thuyết cho rằng HA có thể cải thiện việc làm tổ của phôi thông qua các cơ chế gián tiếp thúc đẩy hình thành mạch máu và cải thiện sự kết dính giữa các tế bào và giữa tế bào với chất nền ngoại bào, ngoài ra, HA hoạt động như chất trung gian tiếp nhận, vì thụ thể chính của HA là CD44 được biểu hiện ở phôi tiền làm tổ và trong niêm mạc tử cung, từ đó hỗ trợ phôi tiếp xúc và bám dính vào niêm mạc tử cung; bên cạnh đó, nhờ độ nhớt cao của HA có thể giúp ngăn ngừa việc phôi bị đẩy ra khỏi buồng tử cung sau chuyển phôi [7]. Tuy nhiên, trong nghiên cứu mô phỏng của Ruane và CS (2020) cho thấy môi trường chứa HA không thúc đẩy sự bám dính của phôi người với tế bào biểu mô niêm mạc tử cung trong điều kiện *in vitro* [8]. Kết quả trong các nghiên cứu về việc dùng HA trong những chu kỳ chuyển phôi đông lạnh cũng cho thấy nhiều khác biệt. Nghiên cứu của Nishihara và CS (2017) nhận thấy sử dụng HA không cải thiện tỷ lệ thai lâm sàng cũng như tỷ lệ sảy thai; nghiên cứu của Wang W và CS (2019) cho thấy HA có thể cải thiện tỷ lệ làm tổ và có thai lâm sàng ở phụ nữ không có tiền sử thất bại làm tổ, nhưng

không có tác dụng ở những người có tiền sử thất bại làm tổ [3, 9]. Trái lại, nghiên cứu của Fu W và CS (2018) cho thấy việc sử dụng HA có thể cải thiện tỷ lệ có thai lâm sàng ở những BN có tiền sử thất bại làm tổ ≥ 2 lần [10]. Nghiên cứu của chúng tôi cho kết quả việc bổ sung HA vào trong môi trường chuyển phôi không làm thay đổi kết cục lâm sàng. Ngoài ra, chúng tôi chưa nhận thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về việc sử dụng HETM trên nhóm có tiền sử sảy thai, thai lưu liên tiếp hay những BN chuyển phôi có chất lượng trung bình. Điểm mạnh trong nghiên cứu của chúng tôi là các BN tham gia khá tương đồng ở cả hai nhóm và kết quả lâm sàng theo dõi được đến khi thai sinh sống. Đây chỉ là một nghiên cứu hồi cứu tại một trung tâm, mặc dù vậy, kết quả của nghiên cứu sẽ cung cấp khái quát cũng như tiềm năng về việc sử dụng HETM trong chuyển phôi. Trong tương lai, cần nhiều những nghiên cứu lâm sàng mù đôi ngẫu nhiên có nhóm chứng để thêm bằng chứng giá trị về hiệu quả thực sự của việc sử dụng môi trường HETM trong chuyển phôi đông lạnh.

KẾT LUẬN

Nghiên cứu cho thấy sử dụng HETM trong chuyển đơn phôi nang ngày 5 không làm cải thiện kết quả lâm sàng, kể cả với những trường hợp tiền sử sảy

thai, thai lưu ≥ 2 , chuyển phôi nang chất lượng trung bình trong IVF.

Lời cảm ơn: Nhóm tác giả trân trọng cảm ơn ban lãnh đạo Bệnh viện Đa khoa Phương Đông đã tạo những điều kiện thuận lợi nhất giúp đỡ chúng tôi thực hiện nghiên cứu này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Hồ Mạnh Tường, Đặng Quang Vinh, Vương Thị Ngọc Lan. Thụ tinh trong ống nghiệm. Nhà xuất bản Tổng hợp Thành phố Hồ Chí Minh. 2020.
2. Sofie Shuk Fei Yung, Shui Fan Lai, Mei Ting Lam, et al. Hyaluronic acid-enriched transfer medium for frozen embryo transfer: A randomized, double-blind, controlled trial. *Fertility and Sterility*. 2021 Oct; 116(4):1001-1009.
3. Takuji Nishihara, Yoshiharu Morimoto. Evaluation of transfer media containing different concentrations of hyaluronan for human in vitro fertilization. *Reprod Med Biol*. 2017 Aug 18; 16(4):349-353.
4. Gardner K, Schoolcraft B. Culture and transfer of human blastocyst. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 1999; 11(3):307-311.
5. Nihar R Bhoi, Nitiz Murdia, Kshitiz Murdia, et al. Effect of hyaluronic acid-containing transfer media (embryoglu®) on the live birth rate in frozen thawed embryo transfer cycles. *Cureus*. 2024 Jan 22; 16(1):e52713.

6. Gardner DK, Rodriegez-Martinez H, Lane M. Fetal development after transfer is increased by replacing protein with the glycosaminoglycan hyaluronan for mouse embryo culture and transfer. *Hum Reprod.* 1999; 14:2575-2580.
7. Fancsovits P, Lehner A, Murber A, et al. Effect of hyaluronan-enriched embryo transfer medium on IVF outcome: A prospective randomized clinical trial. *Arch Gynecol Obstet.* 2015; 291:1173-1179.
8. Ruane PT, Buck CJ, Babbington PA, et al. The effects of hyaluronate-containing medium on human embryo attachment to endometrial epithelial cells in vitro. *Hum Reprod Open.* 2020; 2020:hoz033.
9. Wang W, Ren L, Wei D, et al. Effect of maternal and embryonic factors on frozen-thawed IVF-ET outcome after pre-equilibration with hyaluronan. *Arch Gynecol Obstet.* 2019; 299:247-258.
10. Fu W, Yu M, Zhang XJ. Effect of hyaluronic acid-enriched transfer medium on frozen-thawed embryo transfer outcomes. *J Obstet Gynaecol Res.* 2018; 44:747-755.

KẾT QUẢ ỨNG DỤNG TRÍ TUỆ NHÂN TẠO TRONG HỖ TRỢ PHÁT HIỆN NỐT/KHỐI PHỔI TRÊN PHIM X-QUANG NGỰC THẲNG

Bùi Trọng Dương¹, Phùng Anh Tuấn^{1,2}*

Tóm tắt

Mục tiêu: Đánh giá kết quả ứng dụng phần mềm trí tuệ nhân tạo (artificial intelligence - AI) DrAid trong phát hiện tổn thương dạng nốt/khối ở phổi trên phim X-quang ngực thẳng. **Phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu tiến cứu, mô tả cắt ngang trên 637 bệnh nhân (BN) được chụp phim X-quang, cắt lớp vi tính (CLVT) lồng ngực và điều trị tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 từ tháng 10/2024 - 3/2025. Kết quả chẩn đoán của phần mềm DrAid, của bác sỹ chẩn đoán hình ảnh (CĐHA) và của bác sỹ CĐHA sau khi tham khảo kết quả của phần mềm DrAid được đối chiếu với kết quả chụp CLVT. Đánh giá thông qua tính độ nhạy (Se), độ đặc hiệu (Sp) và diện tích dưới đường cong (AUROC). **Kết quả:** DrAid có Se, AUROC cao hơn nhưng Sp lại thấp hơn so với kết quả của bác sỹ CĐHA. Khi có sự hỗ trợ của DrAid, chỉ số Se, Sp và AUROC trong phát hiện nốt/khối phổi đều tăng. **Kết luận:** DrAid là công cụ hiệu quả trong việc hỗ trợ nâng cao chất lượng tầm soát các nốt/khối phổi trên phim chụp X-quang ngực thẳng.

Từ khóa: Trí tuệ nhân tạo; X-quang ngực thẳng; Nốt/khối phổi.

EFFECTIVENESS OF ARTIFICIAL INTELLIGENCE IN DETECTING PULMONARY NODULES/MASSES ON CHEST X-RAY

Abstract

Objectives: To evaluate the efficacy of the DrAid artificial intelligence (AI) software in detecting pulmonary nodules/masses on chest X-rays. **Methods:** A prospective, cross-sectional descriptive study was conducted on 637 patients who underwent posteroanterior chest X-rays and chest computed tomography (CT) scans during their treatment at 108 Military Central Hospital from October 2024 to March 2025.

¹Học viện Quân y

²Bệnh viện Quân y 103, Học viện Quân y

*Tác giả liên hệ: Phùng Anh Tuấn (phunganhtuanbv103@gmail.com)

Ngày nhận bài: 16/6/2025

Ngày được chấp nhận đăng: 23/7/2025

<http://doi.org/10.56535/jmpm.v50i7.1399>

The results of AI, the radiologists' results, and the radiologists' results after consulting AI were compared with the results of CT scans. The sensitivity (Se), specificity (Sp), and area under the receiver operating characteristic curve (AUROC) of analyses were assessed. **Results:** The DrAid demonstrated higher Se and AUROC compared to radiologists, but lower Sp. When assisted by AI, radiologists exhibited improvements in Se, Sp, and AUROC. **Conclusion:** DrAid is an effective tool for enhancing the quality of screening for pulmonary nodules/masses on chest X-rays.

Keywords: Artificial intelligence; Posteroanterior chest X-rays; Pulmonary nodule/mass.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư phổi là loại ung thư phổ biến thứ hai ở cả nam giới và nữ giới, tuy nhiên lại là nguyên nhân ung thư gây tử vong phổ biến nhất, nhiều hơn cả tổng số ung thư vú, trực tràng và tiền liệt tuyến cộng lại [1]. Tầm soát ung thư và các tổn thương dạng nốt, khối ở phổi hiện tại vẫn chủ yếu sử dụng hình ảnh X-quang ngực, với các ưu điểm về chi phí, tiện lợi và tính cơ động. Tuy nhiên, do sự chồng lấp của tổn thương và các cấu trúc xung quanh, hạn chế về độ phân giải hình ảnh, khiến cho Se và Sp của X-quang tương đối thấp. Khoảng 90% các trường hợp ung thư phổi bị bỏ sót do sai sót trong chẩn đoán trên hình ảnh X-quang phổi [2]. Phim chụp X-quang hầu như không thể phát hiện được các nốt phổi < 5mm, chỉ có Se khoảng 50% với nốt 6 - 10mm và thậm chí có thể bỏ sót các khối đường kính lên tới 35mm [3].

Ngày nay, AI đang là xu hướng tiềm năng để nâng cao hiệu quả của X-quang trong tầm soát ung thư phổi. Nhiều nghiên cứu đã được tiến hành chứng minh AI có khả năng tăng hiệu quả phát hiện các tổn thương dạng nốt/khối trên phim X-quang ngực [4 - 6]. Tuy nhiên, một nghiên cứu gần đây chỉ ra đối với các nốt nhỏ, Se của AI lại kém hơn so với bác sĩ CDHA [7]. Điều này làm tăng nghi ngại về hiệu quả hỗ trợ của AI, vốn được kỳ vọng để giảm thiểu tỷ lệ bỏ sót các nốt nhỏ trên phim X-quang phổi. Tại Việt Nam, phần mềm DrAid của VinBrain đã được bước đầu ứng dụng ở một vài bệnh viện để đánh giá kết quả phim chụp X-quang phổi, tuy nhiên hiệu quả thu được còn chưa rõ. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu nhằm: *Đánh giá hiệu quả của phần mềm AI DrAid (gọi chung là AI) trong phát hiện các nốt/khối tổn thương phổi trên phim X-quang ngực thẳng.*

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

Gồm 637 bệnh nhân (BN) khám và điều trị tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 từ tháng 10/2024 - 3/2025.

* *Tiêu chuẩn lựa chọn*: BN được chụp phim X-quang ngực thẳng và CLVT lồng ngực, dữ liệu lưu dưới định dạng DICOM; BN có thời gian chụp CLVT sau chụp X-quang ≤ 24 giờ đối với những tổn thương cấp tính và 72 giờ đối với những trường hợp khác; BN có hồ sơ bệnh án đầy đủ.

* *Tiêu chuẩn loại trừ*: Tổn thương trên phim CLVT có kích thước $< 6\text{mm}$; tổn thương trên phim CLVT nằm sau bóng tim, dưới vòm hoành và được xác định tương ứng với những vùng mờ trên phim X-quang ngực thẳng; BN từ chối tham gia nghiên cứu.

2. Phương pháp nghiên cứu

* *Thiết kế nghiên cứu*: Nghiên cứu mô tả cắt ngang, số liệu lấy theo hình thức tiền cứu.

* *Phương tiện sử dụng*:

AI được sử dụng trong nghiên cứu là phần mềm DrAid do VinBrain tiến hành, đã được FDA chấp thuận, đã thương mại hóa tại một số cơ sở y tế tại Việt Nam.

Chụp X-quang ngực thẳng và chụp CLVT lồng ngực được thực hiện theo quy trình đang áp dụng tại Khoa X-quang Chẩn đoán, Trung tâm CDHA, Bệnh viện

Trung ương Quân đội 108 trên máy X-quang kỹ thuật số Brivo DR-F của GE Medical Systems sản xuất năm 2021 và máy CLVT 32 dãy Access CT, hãng Philips, Hà Lan sản xuất năm 2020.

* *Các bước tiến hành nghiên cứu*:

Đưa dữ liệu phim chụp X-quang ngực thẳng vào phần mềm DrAid dưới định dạng chuẩn DICOM. Phần mềm tự động đưa ra đánh giá.

Bác sỹ chuyên ngành CDHA với 5 năm kinh nghiệm đánh giá phim X-quang ngực thẳng độc lập. Sau đó, bác sỹ được cung cấp kết quả của AI để tham khảo và đưa ra đánh giá lại.

Các kết quả của AI, của bác sỹ CDHA và của bác sỹ sau kết hợp với AI được đối chiếu với kết quả chụp CLVT lồng ngực do trường khoa xác định.

* *Biến số nghiên cứu*:

Nội dung đánh giá: Có hay không có tổn thương dạng nốt/khối, vị trí, số lượng tổn thương. Nốt là những hình mờ có kích thước $< 3\text{cm}$, có đậm độ đặc, bán đặc hoặc kính mờ. Khối là những hình mờ có kích thước $\geq 3\text{cm}$, có độ đậm đặc. Kích thước tổn thương là kích thước lớn nhất đo trên hình tái tạo coronal, cửa sổ nhu mô phim chụp CLVT.

* *Xử lý số liệu*: Các số liệu được phân tích bằng phần mềm SPSS 26.0 và Medcalc 23.2.1. Các kết quả phân tích của AI, bác sỹ và bác sỹ với hỗ trợ của AI được đánh giá Se, Sp, giá trị tiên đoán âm, giá trị tiên đoán dương, độ chính xác và AUROC. Kích thước trung

bình các nốt/khối được so sánh bằng kiểm định Mann-Whitney U. Độ tương đồng của các mô hình chẩn đoán được đánh giá bằng kiểm định Mc Nemar và Cochran's Q test đối với Se, Sp và Delong method với AUC.

3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu đã được Hội đồng Đạo đức trong nghiên cứu Y sinh học của

Học viện Quân y thông qua theo Quyết định giao đề tài số 3487/QĐ-HVQY ngày 23/8/2024. Nghiên cứu được tiến hành độc lập với quá trình điều trị lâm sàng. Số liệu nghiên cứu được Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 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

Bảng 1. Đặc điểm tổn thương nốt/khối trên CLVT (n = 637).

Trường phổi	Số lượng, n (%)	Kích thước mm (median, min, max)
Chung	149 (23,39)	16 (6 - 135)
Trái	95 (14,91)	15 (7 - 135)
Phải	94 (14,76)	16,5 (6 - 80)
p	> 0,05	> 0,05

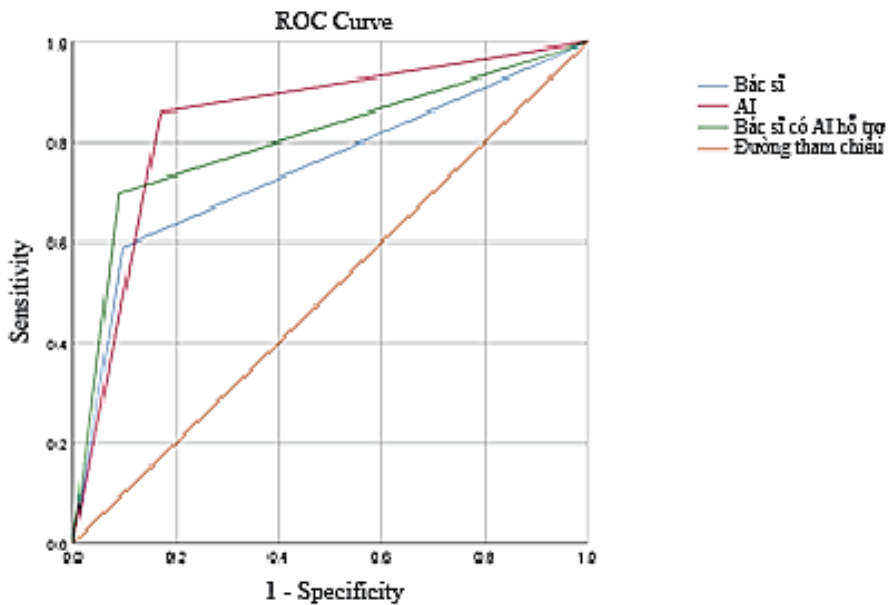
(p: Mann-Whitney U test)

Tổn thương dạng nốt/khối được phát hiện ở 149 BN (23,39%). Không có sự khác biệt về phân bố số lượng cũng như kích thước tổn thương ở hai bên.

Bảng 2. Mối liên quan giữa kết quả của các phương thức chẩn đoán với tiêu chuẩn đối chiếu (n = 637).

Phương thức		Kết quả CLVT	
		Không có tổn thương	Có tổn thương
Bác sỹ	Không có tổn thương	440	61
	Có tổn thương	48	88
AI	Không có tổn thương	405	21
	Có tổn thương	83	128
Bác sỹ + AI	Không có tổn thương	444	45
	Có tổn thương	44	104

AI phát hiện được nhiều nốt/khối nhất. Bác sỹ với sự hỗ trợ của AI phát hiện được nhiều phim âm tính nhất. Se, Sp của bác sỹ, AI và bác sỹ với sự hỗ trợ của AI lần lượt là: 59,06% và 90,16%; 85,91% và 83%; 69,8% và 91%.



Biểu đồ 1. Đường cong ROC biểu thị giá trị của các mô hình chẩn đoán.

AI có Se cao hơn, Sp thấp hơn so với bác sỹ độc độc lập. Se, Sp và AUC đều tăng lên khi bác sỹ có thêm sự hỗ trợ của AI.

Bảng 3. So sánh giá trị chẩn đoán trên phim X-quang của các mô hình.

Tiêu chí	Bác sỹ	AI	Bác sỹ + AI	p
Se	59,06%* (55,24 - 62,88)	85,91%* (83,21 - 88,61)	69,80%* (66,23 - 73,37)	< 0,001
Sp	90,16% (87,85 - 92,47)	83%* (80,08 - 85,92)	91% (88,78 - 93,22)	< 0,001
AUC	0,746** (0,695 - 0,797)	0,884** (0,807 - 0,882)	0,804** (0,757 - 0,850)	0,008

(p: Sự khác biệt chung giữa 3 phương pháp chẩn đoán (Cochran's Q test);

*: Mô hình khác biệt có ý nghĩa với các mô hình còn lại (Mc Nemar test, $p < 0,05$);

** : Mô hình khác biệt có ý nghĩa với các mô hình còn lại (Delong method, $p < 0,05$))

Việc kết hợp với AI giúp tăng AUROC của bác sỹ từ 0,746 lên 0,804, đồng thời tăng Sp của AI từ 83% lên 91%, khác biệt có ý nghĩa thống kê.

Bảng 4. Đối chiếu những trường hợp bác sỹ sau khi tham khảo AI vẫn không đồng ý với AI (n = 113).

CLVT	AI		Tổng
	Có tổn thương	Không có tổn thương	
Có tổn thương	29	5	34
Không có tổn thương	59	20	79
Tổng	88	25	113

Trong số 113 trường hợp không có đồng thuận, bác sỹ đúng trong 64 trường hợp (56,64%) còn AI đúng trong 49 trường hợp (43,36%).

BÀN LUẬN

Trong nghiên cứu này, có 149 BN (23,39%) được xác nhận có tổn thương dạng nốt/khối trên chụp CLVT (*Bảng 1*). Tỷ lệ này cao hơn một số nghiên cứu tương tự [6, 8], tuy nhiên, điều này phụ thuộc vào những BN được lựa chọn và phương pháp xác định tiêu chuẩn đối chiếu. Trong nghiên cứu này, chúng tôi chọn ngẫu nhiên dữ liệu từ phim chụp tại phòng khám bệnh của bệnh viện và xây dựng tiêu chuẩn đối chiếu dựa trên CLVT nên tỷ lệ tổn thương sẽ cao hơn. Ngoài ra, không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về sự xuất hiện của tổn thương ở trường phổi trái và phải.

Kích thước các nốt phổi trong nghiên cứu trung bình là 16mm, dao động từ 6 - 135mm (*Bảng 1*). Các nghiên cứu chỉ ra hình ảnh X-quang hầu như không thể phát hiện được các nốt phổi < 5mm; với nốt 6 - 10mm, Se khoảng 50% [3] nên các tổn thương phát hiện được sẽ tập trung nhiều trong khoảng ≥ 10 mm.

Trong nghiên cứu này, chúng tôi chỉ tập trung đánh giá những nốt tổn thương có kích thước ≥ 6 mm trên hình CLVT. Những tổn thương < 6mm được coi là không phát hiện được trên hình ảnh X-quang và bị loại khỏi nghiên cứu.

Trong nghiên cứu này, AI cho thấy Se cao hơn nhưng Sp thấp hơn so với bác sỹ đọc độc lập, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Kết quả này phù hợp với các nghiên cứu tương tự [8 - 10]. Tuy nhiên, về tổng thể, AUC của chẩn đoán AI cao hơn so với bác sỹ (0,884 so với 0,746, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$) và độ chính xác cao hơn (83,67% so với 82,89%). Khi so sánh giữa có hoặc không có sự hỗ trợ của AI, toàn bộ các tiêu chí về Se, Sp và AUC đều tăng lên khi bác sỹ có thêm sự hỗ trợ của AI (lần lượt là 59,06%; 90,16% và 0,746 so với 69,8%; 91% và 0,804). Điều này một lần nữa chứng minh giá trị của AI trong việc nâng cao hiệu quả trong chẩn đoán X-quang ngực.

Tuy nhiên, khi so sánh kết quả chẩn đoán giữa AI và bác sỹ có hỗ trợ bởi AI, điều bất ngờ là Se và AUC của kết quả do AI tạo ra lại cao hơn kết luận của bác sỹ sau khi tham khảo chính kết quả đó (lần lượt là 95,91% - 0,884 so với 69,8% - 0,804, *Bảng 3*), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Điều này liên quan tới vấn đề về quyết định của bác sỹ sau khi tham khảo gợi ý của AI.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự một vài nghiên cứu khác. Tác giả Farouk S [4] nghiên cứu trên 150 BN chụp X-quang phổi và CLVT từ tháng 5/2021 - 7/2022 cho thấy có tất cả 216 nốt được phát hiện trên CLVT, 188 nốt phát hiện bởi AI, 170 nốt phát hiện bởi bác sỹ và 181 nốt được phát hiện sau khi bác sỹ tham khảo thêm AI, các nốt có kích thước 10mm (5 - 89mm). Đánh giá theo số lượng BN, hình ảnh CLVT phát hiện nốt trên 99 BN (66%), AI phát hiện được nốt ở 92 BN (61,3%). Việc kết hợp bác sỹ và AI giúp phát hiện 93 nốt ở BN (62%). Đối với đánh giá theo số BN có hoặc không có nốt, AUROC của AI là 0,890 (0,830 - 0,951), của kết hợp bác sỹ và AI là 0,866 (0,799 - 0,933) và của bác sỹ là 0,816 (0,740 - 0,893). So sánh hiệu quả chẩn đoán của AI với bác sỹ, của AI với bác sỹ kết hợp AI và bác sỹ độc lập với bác sỹ kết hợp AI, giá trị p lần lượt là 0,037; 0,437 và 0,023. Tác giả Bennani và CS [9] nghiên cứu trên 500 BN được chụp X-quang và CLVT trong vòng 72 giờ

cho thấy có 241 BN có ít nhất 1 tổn thương trên phim X-quang, tổng cộng có 522 tổn thương. Đối với tổn thương dạng nốt và khối ở trung thất, rốn phổi, AI giúp tăng Se lần lượt 12% và 5,9%, tăng Sp lần lượt 2,1% và 3,7%.

Bảng 4 trình bày kết quả của 113 BN mà bác sỹ không đồng ý với quan điểm của AI và vẫn giữ ý kiến mình. Không đồng ý với 88 BN được AI xác định có tổn thương, bác sỹ bỏ sót 29 BN có tổn thương thật nhưng cũng giúp tránh phát hiện nhầm 59 BN không có tổn thương. Không đồng ý với 25 BN được AI xác định không có tổn thương, bác sỹ giúp phát hiện thêm 5 BN có tổn thương nhưng cũng nhầm 20 BN không có tổn thương thật. Bằng việc không đồng ý với AI, bác sỹ đã chẩn đoán đúng 64 BN (5 có tổn thương và 59 không có tổn thương), bỏ sót 24 BN (21,2%), nhưng giúp tránh phát hiện nhầm 39 BN (34,5%). Kết quả này cho thấy tỷ lệ dương tính giả trong các gợi ý của AI tương đối cao, tạo ra nhiều cho các bác sỹ trong quá trình sử dụng. Chính vì vậy, để phát huy tối đa hiệu quả hỗ trợ của AI, bác sỹ cần phải hiểu rõ về ưu và nhược điểm của công cụ mình đang sử dụng để vừa tránh bỏ sót tổn thương, đồng thời không bị quá phụ thuộc vào gợi ý của AI.

KẾT LUẬN

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy phần mềm DrAid có Se và giá trị chẩn đoán cao trong việc phát hiện các tổn

thương dạng nốt/khối phổi trên phim X-quang ngực, mặc dù Sp còn tương đối thấp. Với sự trợ giúp của phần mềm DrAid, bác sỹ CDHA nâng cao hiệu quả chẩn đoán các nốt/khối phổi cả về Se, Sp và AUROC.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Kratzer TB, Bandi P, Freedman ND, Smith RA, Travis WD, Jemal A, et al. Lung cancer statistics, 2023. *Cancer*. 2024; 130(8):1330-1348.

2. Del Ciello A, Franchi P, Contegiacomo A, Cicchetti G, Bonomo L, Larici AR. Missed lung cancer: When, where, and why? *Diagnostic and interventional radiology (Ankara, Turkey)*. 2017; 23(2):118-126.

3. Diederich S, Das M. Solitary pulmonary nodule: Detection and management. *Cancer imaging: The official publication of the International Cancer Imaging Society*. 2006; 6(Spec No A):42-46.

4. Farouk S, Osman AM, Awadallah SM, Abdelrahman AS. The added value of using artificial intelligence in adult chest X-rays for nodules and masses detection in daily radiology practice. *Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine*. 2023; 54(1):142.

5. Miró Catalina Q, Vidal-Alaball J, Fuster-Casanovas A, Escalé-Besa A, Ruiz Comellas A, Solé-Casals J. Real-world testing of an artificial intelligence algorithm for the analysis of chest

X-rays in primary care settings. *Scientific Reports*. 2024; 14(1):5199.

6. Niehoff JH, Kalaitzidis J, Kroeger JR, Schoenbeck D, Borggreffe J, Michael AE. Evaluation of the clinical performance of an AI-based application for the automated analysis of chest X-rays. *Scientific Reports*. 2023; 13(1):3680.

7. Guo L, Zhou C, Xu J, Huang C, Yu Y, Lu G. Deep learning for chest X-ray diagnosis: Competition between radiologists with or without artificial intelligence assistance. *Journal of Imaging Informatics in Medicine*. 2024; 37(3):922-934.

8. Ahn JS, Ebrahimian S, McDermott S, Lee S, Naccarato L, Di Capua JF, et al. Association of artificial intelligence-aided chest radiograph interpretation with reader performance and efficiency. *JAMA Netw Open*. 2022; 5(8):e2229289.

9. Bennani S, Regnard N-E, Ventre J, Lassalle L, Nguyen T, Ducarouge A, et al. Using AI to improve radiologist performance in detection of abnormalities on chest radiographs. *Radiology*. 2023; 309(3):e230860.

10. Robert D, Sathyamurthy S, Singh AK, Matta SA, Tadeipalli M, Tanamala S, et al. Effect of artificial intelligence as a second reader on the lung nodule detection and localization accuracy of radiologists and non-radiology physicians in chest radiographs: A multicenter reader study. *Academic Radiology*. 2025; 32(3):1706-1717.

MỐI LIÊN QUAN GIỮA TÌNH TRẠNG ĐỘT BIẾN GENE *EGFR* VỚI MỘT SỐ ĐẶC ĐIỂM MÔ BỆNH HỌC UNG THƯ BIỂU MÔ TUYẾN Ở PHỔI

Trần Nguyễn Song Toàn^{1}, Nguyễn Hà Phát¹, Nguyễn Thị Thanh Thảo¹
Trịnh Trung Hiếu¹, Hồ Phước Gia Bảo¹, Trần Ngọc Dũng²*

Tóm tắt

Mục tiêu: Nhận xét tình trạng đột biến gene *EGFR* với sự bộc lộ PD-L1 của một số phân loại ung thư biểu mô tuyến ở phổi (UTBMTP). **Phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu hồi cứu kết hợp tiền cứu trên 218 bệnh nhân (BN) được chẩn đoán xác định ung thư biểu mô tuyến ở phổi bằng xét nghiệm mô bệnh học, được xét nghiệm PD-L1 và làm xét nghiệm đột biến gene *EGFR* tại Khoa Giải phẫu bệnh lý, Pháp y, Bệnh viện Quân y 103 từ ngày 01/01/2022 - 31/8/2024. **Kết quả:** Tuổi trung bình của BN là $65,17 \pm 10,19$, tỷ lệ nam/nữ là 2,2/1, phân loại xâm nhập không chế nhầy chiếm 72,8%. Tỷ lệ phát hiện đột biến gene *EGFR* là 46,3%, tỷ lệ PD-L1 dương tính là 45,1%. **Kết luận:** Tỷ lệ phát hiện đột biến *EGFR* < 60 tuổi gặp nhiều hơn > 60 tuổi. Tỷ lệ PD-L1 < 60 tuổi bộc lộ PD-L1 cao hơn > 60 tuổi. Không có sự khác biệt về tình trạng đột biến và bộc lộ PD-L1 giữa hai giới. Tăng tỷ lệ đột biến gene *EGFR* ở các nhóm chùm nang, nhú, vi nhú, lepidic và giảm ở nhóm đặc, keo, ruột. Tỷ lệ đột biến gene *EGFR* cao hơn ở nhóm có mức độ biểu hiện PD-L1 thấp.

Từ khoá: Ung thư biểu mô tuyến ở phổi; Đột biến gene *EGFR*; Bộc lộ PD-L1.

THE RELATIONSHIP BETWEEN *EGFR* GENE MUTATION STATUS AND SOME HISTOPATHOLOGICAL FEATURES OF LUNG ADENOCARCINOMA

Abstract

Objectives: To evaluate *EGFR* mutation status with PD-L1 expression in some lung adenocarcinoma subtypes. **Methods:** A retrospective and prospective study was conducted on 218 patients diagnosed with lung adenocarcinoma by histopathology,

¹Học viện Quân y

²Bệnh viện Quân y 103, Học viện Quân y

*Tác giả liên hệ: Trần Nguyễn Song Toàn (5453010285@vmmu.edu.vn)

Ngày nhận bài: 13/5/2025

Ngày được chấp nhận đăng: 22/7/2025

<http://doi.org/10.56535/jmpm.v50i7.1342>

tested for PD-L1, and tested for *EGFR* mutations at the Department of Pathology, Forensic Medicine, Military Hospital 103 from January 1, 2022 to August 31, 2024. **Result:** The average age of patients was 65.17 ± 10.19 , the male:female ratio was 2.2:1, and the non-mucinous invasive subtype accounted for 72.8%. The rate of *EGFR* mutation detection was 46.3%, PD-L1 positive rate was 45.1%. **Conclusion:** The rate of *EGFR* mutation detection was higher in patients < 60 years of age than in patients > 60 years of age. The rate of PD-L1 < 60 years of age expressing PD-L1 was higher than in patients > 60 years of age. There was no difference in PD-L1 mutation status and expression by gender. The rate of *EGFR* mutation increased in the follicular, papillary, micropapillary, and lepidic groups and decreased in the solid, colloid, and intestinal groups. The rate of *EGFR* mutation was higher in the group with low PD-L1 expression levels.

Keywords: Lung adenocarcinoma; *EGFR* mutation; PDL-1 expression.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư phổi (UTP), đặc biệt là ung thư biểu mô tuyến là một trong những nguyên nhân hàng đầu gây tử vong do ung thư trên toàn thế giới. Theo Globocan (2020), UTP là loại ung thư phổ biến thứ hai và dẫn đầu về tỷ lệ tử vong, chiếm 18% tổng số ca tử vong do ung thư, vượt xa ung thư đại trực tràng và ung thư gan cộng lại [1]. Đến năm 2022, theo Globocan, UTP xếp thứ ba về số ca mới mắc, sau ung thư vú và ung thư gan, và đứng thứ hai về tỷ lệ tử vong, sau ung thư gan. Dù thứ hạng có giảm, số ca mắc mới và tử vong vẫn tăng so với các năm trước. Trong bối cảnh này, các phương pháp điều trị hiện đại như nhắm đích và liệu pháp miễn dịch đóng vai trò quan trọng. Để áp dụng hiệu quả, BN cần thực hiện các xét

NGHIỆM phân tử nhằm xác định dấu ấn sinh học dự đoán, hỗ trợ lựa chọn điều trị cá thể hóa. Trong điều trị nhắm đích, xét nghiệm đột biến gene *EGFR* nổi bật là cơ sở để sử dụng thuốc ức chế tyrosine kinase (TKIs) - phương pháp tiêu chuẩn cho BN UTP không tế bào nhỏ (KTBN) giai đoạn tiến triển [2]. Với liệu pháp miễn dịch, xét nghiệm PD-L1 bằng hóa mô miễn dịch là tiêu chuẩn để đánh giá sự bộc lộ PD-L1 trên mẫu mô ung thư. Sự tương tác giữa PD-L1 trên tế bào ung thư và PD-1 trên tế bào T ngăn chặn khả năng tiêu diệt tế bào ung thư của tế bào miễn dịch. Các thuốc như kháng thể kháng PD-L1 giúp phá vỡ kết nối này, khôi phục chức năng tiêu diệt của tế bào T. Nhờ đó, các xét nghiệm phân tử đã trở thành công cụ không thể thiếu trong quản lý và điều trị

UTP hiện nay. Tuy nhiên, chưa có nghiên cứu trong nước về mối liên quan giữa *EGFR* và PD-L1, do đó, chúng tôi tiến hành nghiên cứu nhằm: *Nhận xét mối liên quan giữa tình trạng đột biến gene EGFR với mức độ bộc lộ PD-L1 và một số đặc điểm mô bệnh học UTBMTP.*

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

Gồm 218 BN được chẩn đoán xác định UTBMTP bằng xét nghiệm mô bệnh học tại Khoa Giải phẫu bệnh lý, Pháp y, Bệnh viện Quân y 103 từ ngày 01/01/2022 - 31/8/2024, được làm xét nghiệm hóa mô miễn dịch với PD-L1 và đột biến gene *EGFR*.

2. Phương pháp nghiên cứu

* *Thiết kế nghiên cứu*: Nghiên cứu hồi cứu kết hợp tiền cứu (29 BN tiền cứu và 189 BN hồi cứu).

* *Phương pháp chọn mẫu*: Chọn mẫu có chủ đích, thu thập dữ liệu về tuổi, giới tính, phân loại mô bệnh học (WHO 2021), đột biến gene *EGFR*, bộc lộ PD-L1.

* *Phương pháp tiến hành*:

Xét nghiệm đột biến gene *EGFR*: Tách DNA từ bệnh phẩm cố định trong parafin bằng kit AmoyDx (CE-IVD), khuếch đại gene *EGFR* bằng PCR, lai

sản phẩm với đầu dò đặc hiệu bằng kit *EGFR* XL StripAssay (ViennaLab).

Sử dụng kháng thể Leica 73-10 RMA, đánh giá sự bộc lộ PD-L1 trên mô u ác tế bào u không bắt màu vàng nâu ở màng và bào tương tế bào). Dương tính (tế bào u bắt màu vàng nâu ở một phần hay toàn bộ chu vi màng tế bào). Tính điểm tỷ lệ % tế bào u (tumor proportion score - TPS) bằng tổng số tế bào u dương tính chia cho tổng số tế bào u, nhân với 100:

$$TPS = \frac{\text{Tế bào u bộc lộ dấu ấn PD-L1}}{\text{Tổng số tế bào u}} \times 100$$

Dựa vào kết quả điểm TPS, chia thành các nhóm: TPS < 1%; TPS 1 - 49% và TPS ≥ 50%. TPS < 1% được coi là âm tính.

* *Xử lý số liệu*: Sử dụng phần mềm SPSS 22.0 xử lý số liệu tìm mối liên hệ giữa sự biểu hiện *EGFR* với sự bộc lộ PD-L1 và một số đặc điểm mô bệnh học ung thư biểu mô tuyến ở phổi.

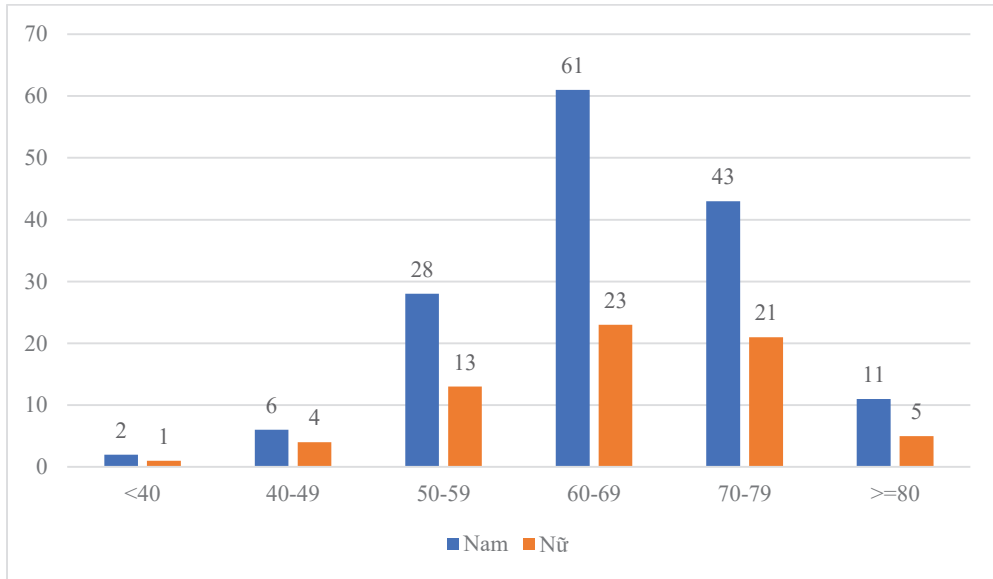
3. Đạo đức nghiên cứu

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 các số liệu, kết quả trong nghiên cứu là trung thực và chưa được công bố trong bất kỳ công trình nào khác và không có xung đột lợi ích trong nghiên cứu.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU VÀ BÀN LUẬN

1. Đặc điểm BN nghiên cứu

* Đặc điểm về giới tính, độ tuổi ($n = 218$):



Biểu đồ 1. Giới tính, tuổi BN ung thư biểu mô tuyến ở phổi.

Trong tổng số 218 BN nghiên cứu có 67 BN nữ (31%), 151 BN nam (69%). BN nam chiếm đa số, tỷ lệ nam:nữ là 2,2:1. Kết quả này phù hợp với các nghiên cứu trước đây về tỷ lệ nam:nữ mắc UTP. Theo nghiên cứu của tác giả Phạm Nguyên Cường, tỷ lệ nam:nữ là 3,6:1 [3]. Tỷ lệ nam cao vượt trội so với nữ một phần là do yếu tố nguy cơ hàng đầu gây UTP là hút thuốc. Tỷ lệ nam cao hơn nữ cũng thường gặp ở khu vực các quốc gia đang phát triển, còn tại các nước phát triển, sự khác biệt về giới tính không chênh lệch rõ như vậy [1].

Tuổi trung bình của nhóm BN là $65,175 \pm 10,19$, gặp nhiều nhất ở nhóm tuổi 60 - 69 (38,5%). Kết quả của chúng tôi cao hơn so với nghiên cứu của Phùng Quang Thịnh (57 tuổi) [4]. Nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với nghiên cứu trên 320 BN UTP KTBN của tác giả Phạm Văn Luận (2017), tỷ lệ BN > 60 chiếm đa số (62,2%) [5]. Nhìn chung các nghiên cứu đều cho thấy UTP gặp ở lứa tuổi cao, ít gặp ở tuổi trẻ, tuổi trung bình của nữ cao hơn nam.

* Kết quả subtype mô bệnh học UTBMTP:

Bảng 1. Kết quả subtype mô bệnh học.

Đặc điểm mô bệnh học	Số BN (n)	Tỷ lệ (%)
Ung thư biểu mô tuyến	173	100
Ung thư biểu mô tuyến xâm nhập không chế nhầy	126	72,8
Ung thư biểu mô tuyến Lepidic	4	2,3
Ung thư biểu mô tuyến chùm nang	57	32,9
Ung thư biểu mô tuyến nhú	18	10,4
Ung thư biểu mô tuyến vi nhú	4	2,3
Ung thư biểu mô tuyến đặc	43	24,9
Ung thư biểu mô tuyến dạng keo	3	1,7
Ung thư biểu mô tuyến bào thai	0	0
Ung thư biểu mô tuyến thể ruột	2	1,2

Trong 173/218 ca UTBMTP, thể xâm nhập không chế nhầy chiếm ưu thế (72,8%) với 5 subtype: Chùm nang (32,9%), đặc (24,9%), nhú (10,4%), Lepidic (2,3%) và vi nhú; tiếp theo là thể không đặc hiệu (NOS) 24,3% và những trường hợp keo, ruột; không ghi nhận các thể xâm lấn tối thiểu, nhầy xâm nhập hay bào thai. Tỷ lệ xâm nhập cao phù hợp với Phạm Văn Luận (2017) [5]. So với WHO 2021, Lepidic thấp (2,3% vs 5 - 10%) [1]

có thể liên quan yếu tố di truyền hoặc tỷ lệ hút thuốc thấp ở nữ Việt Nam trong khi tỷ lệ đặc (24,9%) thấp hơn nghiên cứu Pioneer châu Á (64,2%). So với nghiên cứu của Phùng Quang Thịnh (2012), nghiên cứu của chúng tôi thấy nhú thấp hơn (10,4% vs 28,6%) nhưng chùm nang và đặc lại cao hơn (32,9% vs 15,6% và 24,9% vs 9,4%); tỷ lệ NOS tương đương, và không ghi nhận thể nhầy hay bào thai như Phùng Quang Thịnh [4].

2. Bộc lộ PD-L1 và tình trạng đột biến gene *EGFR* ở BN UTBMTP

Bảng 2. Đặc điểm tình trạng đột biến gene *EGFR*, bộc lộ PD- L1.

Đặc trưng	Giá trị, n (%)
Đột biến <i>EGFR</i>	Dương tính
	101 (48,8)
PD-L1	Âm tính
	106 (51,2)
	< 1
	50 (54,9)
	1 - 49
	20 (22)
	≥ 50
	21 (23,1)

Tỷ lệ đột biến gene *EGFR* trong nghiên cứu của chúng tôi là 46,3%, so với 41,2% trong nghiên cứu của Mai Trọng Khoa [7]. Toàn cầu, đột biến gene *EGFR* tập trung ở exon 18 - 21, liên quan đáp ứng *EGFR*-TKIs, gặp nhiều ở BN châu Á, nữ, adenocarcinoma và không hút thuốc (30 - 64,2% ở châu Á, thấp hơn ở châu Âu) [8]; khác biệt giữa các nghiên cứu thường do chủng tộc, phương pháp phát hiện và quy mô mẫu. Vì vậy, xét nghiệm đột biến gene *EGFR* là bắt buộc để lựa chọn liệu pháp nhắm trúng đích.

Tỷ lệ biểu lộ PD-L1 ở BN UTP KTBN dao động 18 - 80%. Trong nghiên cứu của chúng tôi, 48,5% BN dương tính (TPS $\geq$ 1%), trong đó 23,1% có TPS $\geq$ 50% và 22% TPS 1 - 49%. Tác giả Konrad và CS ghi nhận 32,5% BN $\geq$ 1% (10,6% $\geq$ 50%) [6]. Tác giả Chen và CS cho thấy theo thang IRS 65,3% dương tính, Cooper và CS chỉ xem $\geq$ 50% là dương tính (32%), còn Tang và CS dùng ngưỡng $\geq$ 5% (65,9%). Sự sai khác này chủ yếu do khác biệt kháng thể (22C3, 22 - 8, SP142, SP263), thang điểm, ngưỡng cắt và kích thước/mẫu sinh thiết không đại diện.

Bảng 3. Mối liên quan giữa sự bộc lộ PD-L1 với tuổi, giới tính.

		Điểm tỷ lệ u (TPS)							
Đặc điểm		< 1		1 - 49		≥ 50		p	Spearman
		n	%	n	%	n	%		
Tuổi	< 60	11	50	2	9,1	9	40,9	0,042	-0,121
	≥ 60	39	56,5	18	26,1	12	17,4		
Giới tính	Nữ	16	66,7	4	16,7	4	16,7	0,404	0,137
	Nam	34	50,7	16	23,9	17	25,4		

Nghiên cứu cho thấy tỷ lệ bộc lộ PD-L1 ở nhóm < 60 tuổi cao hơn nhóm từ $\geq$ 60 tuổi (p = 0,042). Về giới tính, nam giới có tỷ lệ dương tính PD-L1 là 73,6% (34 BN TPS $\geq$ 50%), cao hơn nữ giới (26,4%), nhưng không có khác biệt ý nghĩa thống kê. Kết quả này phù hợp với nghiên cứu của Mai Trọng Khoa (2016) [7].

Bảng 4. Mối liên quan giữa đột biến gene *EGFR* với tuổi, giới tính.

Đặc điểm		Đột biến gene <i>EGFR</i>				p	Phi
		Đột biến		Không đột biến			
		n	%	n	%		
Tuổi	< 60	37	69,8	16	30,2	0	-0,247
	≥ 60	64	41,6	90	58,4		
Giới tính	Nữ	51	78,5	14	21,5	0	-0,402
	Nam	50	35,2	92	64,8		

Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa tỷ lệ đột biến gene *EGFR* với tuổi và giới tính trong đó tỷ lệ đột biến gene *EGFR* cao hơn ở nhóm < 60 tuổi và nữ giới và thấp hơn ở nhóm ≥ 60 tuổi và nam giới. So sánh với nghiên cứu của Chen và CS cho thấy sự tương đồng về tỷ lệ đột biến ở hai giới (nữ cao hơn nam), tuy nhiên, có sự khác biệt về tuổi trong khi nghiên cứu của chúng tôi khi tìm thấy sự khác biệt giữa các nhóm tuổi, còn nghiên cứu của Chen và CS thì không có sự khác biệt [9].

Bảng 5. Mối liên quan giữa tình trạng đột biến gene *EGFR* với bộc lộ PD-L1 và dưới type mô bệnh học ở BN UTBMTP.

Yếu tố		Đột biến gene <i>EGFR</i>		p	Hệ số
		Dương tính	Âm tính		
		n (%)	n (%)		
PD-L1	< 1	27 (62,8)	16 (37,2)	0,046	-0,272
	1 - 49	6 (37,5)	10 (62,5)		
	≥ 50	7 (33,3)	14 (66,7)		
Subtype	Chùm nang	35 (62,5)	21 (37,5)	0,001	0,365
	Lepidic	3 (100)	0		
	Nhú	12 (70,6)	5 (29,4)		
	Vi nhú	3 (75)	1 (25)		
	Đặc	10 (25,6)	29 (74,4)		
	NOS	21 (52,5)	19 (47,5)		
	Keo	1 (33,3)	2 (66,7)		
	Ruột	0	3 (100)		

Kết quả nghiên cứu cho thấy có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa đột biến gene *EGFR* và phân bố subtype mô bệnh học ($p = 0,001$; hệ số = 0,346). Nhóm có tỷ lệ đột biến cao là Lepidic (100%), vi nhú (75%), nhú (70,6%) và chùm nang (62,5%). Ngược lại, tỷ lệ đột biến thấp nhất ở các nhóm đặc (25,6%), keo (33,3%), và ruột (0%). So sánh với Tác giả Chen và CS (2014), tỷ lệ đột biến tổng thể thấp hơn (51,8% so với 59,7%), nhưng tương đồng ở thể nhú (70,6 - 70,7%) và chùm nang (62,5 - 69,5%), thấp ở thể đặc (22,5 - 25,6%). Số lượng mẫu nhỏ ở các thể vi nhú, keo, lepidic gây hạn chế so sánh. Kết quả gợi ý xu hướng tăng đột biến gene *EGFR* ở subtype chùm nang, nhú, vi nhú, Lepidic và giảm ở thể đặc, keo, ruột, tương đồng với nghiên cứu của Chen và CS [9]. Ngoài ra, đột biến gene *EGFR* có mối tương quan nghịch mức độ trung bình với mức độ bộc lộ PD-L1 (hệ số = -0,272; $p = 0,046$), tức đột biến gene *EGFR* càng cao thì PD-L1 càng thấp. So sánh với nghiên cứu của Li và CS cũng cho thấy tỷ lệ đột biến gene *EGFR* thấp hơn ở nhóm có PD-L1 cao và ngược lại, cho thấy sự tương đồng giữa hai nghiên cứu [10].

KẾT LUẬN

Nghiên cứu phân loại mô bệnh học, sự bộc lộ PD-L1, đột biến gene *EGFR* trên 218 BN ung thư biểu mô tuyến ở phổi, chúng tôi rút ra một số kết luận:

Tuổi trung bình của nhóm BN là $65,17 \pm 10,19$, đa số ở nhóm > 60 tuổi; nam giới chiếm ưu thế (tỷ lệ nam:nữ $\approx 2,2:1$). Về mô học, ung thư biểu mô tuyến xâm nhập không chế nhầy là phổ biến nhất, tiếp theo là thể tuyến NOS thể keo và thể ruột. Tỷ lệ PD-L1 dương tính cao hơn ở BN < 60 tuổi, không phân biệt theo giới tính. Đột biến gene *EGFR* gặp nhiều hơn ở nữ và nhóm < 60 tuổi, tập trung chủ yếu ở các thể chùm nang, nhú, vi nhú và Lepidic, trong khi ít hơn ở các thể đặc, keo và ruột. Có mối liên quan nghịch giữa biểu hiện PD-L1 và tần suất đột biến gene *EGFR*: Nhóm có PD-L1 thấp thường có đột biến gene *EGFR* cao và ngược lại.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Sung H, FJ, Siegel RL et al, Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *Cancer J Cli.* 2021; 71:209-249.
2. Bộ Y tế. Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ. Quyết định số 4825/QĐ-BYT. 2018.
3. Phạm Nguyên Cường. Nghiên cứu mô bệnh học ung thư biểu mô phổi có ứng dụng phân loại IASLC 2011 cho các mảnh sinh thiết phổi. Đại học Y Hà Nội. 2015.

4. Phùng Quang Thịnh. Nhận xét đặc điểm mô bệnh học và bộc lộ thụ thể yếu tố phát triển biểu bì trong ung thư biểu mô tuyến của phổi. Đại học Y Hà Nội. 2012.
5. Phạm Văn Luận. Tỷ lệ đột biến gene *EGFR* và mối liên quan với một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng ở 320 bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ điều trị tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108. *Tạp chí Y Dược Lâm sàng 108*. 2017; 12(9):192-197.
6. Pawelczyk K., Piotrowska A, Ciesielska U, et al. Role of PD-L1 Expression in non-small cell lung cancer and their prognostic significance according to clinicopathological factors and diagnostic markers. *Int J Mol Sci*. 2019; 20(824).
7. Mai Trọng Khoa. Xác định đột biến gene *EGRF* trên bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ tại Bệnh viện Bạch Mai. *Tạp chí Ung thư học Việt Nam*. 2016; 2(1):235-242.
8. Shigematsu H, Lin L, Takahashi T, et al. Clinical and biological features associated with epidermal growth factor receptor gene mutations in lung cancers. *J. Natl Cancer Inst*. 2005; 97:339-346.
9. Chen Z, et al. Correlation of *EGFR* mutation and histological subtype according to the IASLC/ATS/ERS classification of lung adenocarcinoma. *Int J Clin Exp Pathol*. 2014; 7(11): 8039-8045.
10. L Li, CG, L Guo, H Dai, J Ying, Y Gao. PD-L1 Expression in primary lung adenocarcinoma and its relation with *EGFR/KRAS* mutation and clinicopathological features. *Journal of Thoracic Oncology*. 2018; 13:761.

ĐẶC ĐIỂM KHÁNG SINH ĐỒ MỘT SỐ LOẠI VI KHUẨN HAY GẶP Ở BỆNH VIÊM MŨI XOANG MẠN TÍNH

Đỗ Lan Hương¹, Quẩn Thành Nam^{1*}, Nghiêm Đức Thuận², Lê Thị Hoài Thu³

Tóm tắt

Mục tiêu: Mô tả đặc điểm kháng sinh đồ một số loại vi khuẩn hay gặp ở bệnh nhân (BN) viêm mũi xoang mạn tính (VMXMT). **Phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang từng trường hợp trên 69 BN được chẩn đoán VMXMT có kết quả cấy khuẩn dương tính tại Bệnh viện Quân y 103 từ tháng 5/2024 - 3/2025. **Kết quả:** *Staphylococcus aureus* (*S.aureus*) chiếm 60,9%, *Streptococcus pneumoniae* (*S.pneumoniae*) chiếm 18,8%, *Haemophilus influenzae* (*H.influenzae*) chiếm 7,2%, 3 vi khuẩn khác gồm *Moraxella catarrhalis* (*M.catarrhalis*), *Pseudomonas aeruginosa* (*P.aeruginosa*) và *Klebsiella pneumoniae* (*K.pneumoniae*) đều chiếm 4,3%. *S.aureus* nhạy cảm 100% với dalfopristin, linezolid, vancomycin và rifamycin, kháng nhóm quinolone và clindamycin khoảng 70%. *S.pneumoniae* nhạy 100% với cefotaxim, levofloxacin, moxifloxacin, linezolid, vancomycin và tigecycline, kháng 100% với erythromycin, chloramphenicol, Rifamycin và Trimethoprim/Sulfamethoxazole, 76,9% với clindamycin. *H.influenzae* nhạy cảm 100% với piperacillin/tazobactam, ciprofloxacin, levofloxacin và meropenem, kháng 20% với amoxicilin và cephalosporin thế hệ 2, 3. **Kết luận:** Cơ cấu các vi khuẩn thường gặp trong VMXMT tại Bệnh viện Quân y 103 không thay đổi so với các nghiên cứu, nhưng khác với viêm mũi xoang cấp tính. Các vi khuẩn đều nhạy cảm với các kháng sinh đầu tay (nhóm beta lactam và cephalosporin), nhưng có tỷ lệ kháng nhóm quinolon cao.

Từ khóa: Viêm mũi xoang mạn tính; Vi khuẩn; Kháng kháng sinh.

¹Bộ môn - Khoa Tai Mũi Họng, Bệnh viện Quân y 103, Học viện Quân y

²Học viện Quân y

³Bệnh viện 354, Tổng cục Hậu cần - Kỹ thuật

*Tác giả liên hệ: Quẩn Thành Nam (dr.namb6@gmail.com)

Ngày nhận bài: 15/6/2025

Ngày được chấp nhận đăng: 22/7/2025

<http://doi.org/10.56535/jmpm.v50i7.1398>

ANTIBIOTIC RESISTANCE CHARACTERISTICS OF
COMMON BACTERIAL PATHOGENS IN CHRONIC RHINOSINUSITIS**Abstract**

Objectives: To describe the antibiotic susceptibility patterns of common bacterial pathogens isolated in patients with chronic rhinosinusitis (CRS). **Methods:** A cross-sectional descriptive study of individual cases was conducted on 69 patients diagnosed with CRS who had positive bacterial cultures at the Military Hospital 103 from May 2024 to March 2025. **Results:** *Staphylococcus aureus* (*S.aureus*) accounted for 60.9%, followed by *Streptococcus pneumoniae* (*S.pneumoniae*) at 18.8%, and *Haemophilus influenzae* (*H.influenzae*) at 7.2%. Three other bacteria, including *Moraxella catarrhalis* (*M.catarrhalis*), *Pseudomonas aeruginosa* (*P.aeruginosa*), and *Klebsiella pneumoniae* (*K.pneumoniae*) each accounted for 4.3%. *S. aureus* showed 100% sensitive to dalbopristin, linezolid, vancomycin, and rifamycin, but exhibited approximately 70% resistance to quinolones and clindamycin. *S.pneumoniae* was 100% susceptible to cefotaxime, levofloxacin, moxifloxacin, linezolid, vancomycin, and tigecycline, but showed complete resistance to erythromycin, chloramphenicol, rifamycin, and trimethoprim/sulfamethoxazole, and 76.9% resistance to clindamycin. *H.influenzae* was fully sensitive (100%) to piperacillin/tazobactam, ciprofloxacin, levofloxacin, and meropenem, but demonstrated 20% resistance to amoxicillin and second- and third-generation cephalosporins. **Conclusion:** The bacterial profile in CRS patients at Military Hospital 103 remains consistent with existing literature and prior studies, although it differs from that of acute rhinosinusitis. Most isolates were susceptible to first-line beta-lactams and cephalosporins; however, high resistance rates were observed for the quinolone group.

Keywords: Chronic rhinosinusitis; Bacteria; Antibiotic resistance.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Viêm mũi xoang mạn tính được định nghĩa là tình trạng viêm niêm mạc xoang hoặc niêm mạc mũi kéo dài ít nhất 12 tuần và thường do các vi khuẩn như *S.pneumoniae*, *H.influenzae*, *S.aureus*, *M.catarrhalis*, ... [1, 2]. Các vi khuẩn

có sự biến đổi theo thời gian, cấu trúc có sự thay đổi dẫn đến tình trạng kháng kháng sinh, đặc biệt do việc tự ý điều trị, bỏ điều trị, không tuân thủ đúng phác đồ đã dẫn tới bệnh không thuyên giảm và một hệ lụy nghiêm trọng đó là tình trạng kháng kháng sinh xuất hiện

ngày càng tăng, dẫn tới việc điều trị viêm mũi xoang khó khăn hoặc thất bại. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm: *Đánh giá tình trạng kháng kháng sinh ở BN VMXMT tại Bệnh viện Quân y 103.*

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

Gồm 69 BN được chẩn đoán VMXMT, có kết quả định danh vi khuẩn dương tính và được làm kháng sinh đồ.

* *Tiêu chuẩn lựa chọn*: BN được chẩn đoán VMXMT theo EPOS 2020 [1]; tuổi > 16; được định danh vi khuẩn và làm kháng sinh đồ từ dịch mủ mũi xoang; hồ sơ, bệnh án đầy đủ.

* *Tiêu chuẩn loại trừ*: BN vẫn đang dùng kháng sinh hoặc ngừng sử dụng kháng sinh < 48 giờ; không đồng ý tham gia nghiên cứu.

* *Địa điểm và thời gian nghiên cứu*: Nghiên cứu được tiến hành từ tháng 3/2024 - 4/2025 tại Khoa Tai Mũi Họng, Bệnh viện Quân y 103.

2. Phương pháp nghiên cứu

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

* *Quy trình lấy bệnh phẩm định danh và làm kháng sinh đồ (theo Quy trình Khoa Vi Sinh Vật, Bệnh viện Quân y 103)*

- Lấy bệnh phẩm: Bệnh phẩm được lấy ở mũi (ngách mũi, sàn mũi giữa vị trí lỗ thông mũi xoang).

- Nuôi cấy vi khuẩn:

Nhuộm Gram: Theo “Quy trình nhuộm Gram bằng sinh phẩm MELAB Color Gram Set” mã số NC.QTKT.07. Ghi nhận số lượng bạch cầu, hình thái, tính chất bắt màu của vi khuẩn nếu có.

Thạch máu, thạch Chocolate ủ ấm 35 - 37°C/5% CO₂. Theo dõi các môi trường nuôi cấy sau mỗi 24 giờ, mẫu âm tính theo dõi đến 72 giờ. Đối với trường hợp đặc biệt, nhiễm trùng mạn tính, mẫu âm tính theo dõi đến 96 giờ.

Không thấy khuẩn lạc mọc sau 72 giờ hoặc 96 giờ trả kết quả: “Âm tính”.

Có khuẩn lạc mọc trên môi trường nuôi cấy: Chọn khuẩn lạc chiếm ưu thế và đối chiếu lại với kết quả nhuộm từ tiêu bản đã lưu: Nếu kết quả nhuộm Gram có vi khuẩn nhưng nuôi cấy không mọc thì kéo dài quá trình ủ. Nếu kết quả nhuộm phù hợp, tiến hành định danh.

Làm và trả kết quả kháng sinh đồ khi xác định được vi khuẩn gây bệnh. Vi khuẩn được xác định là căn nguyên gây bệnh, được tiến hành làm theo quy trình kháng sinh đồ trên máy tự động Vitek 2

compact. Kết quả nhạy - kháng được đọc theo tiêu chuẩn của Viện Tiêu chuẩn Lâm sàng và Xét nghiệm (Clinical and Laboratory Standards Institute - CLSI) phù hợp với thời gian thực hiện xét nghiệm.

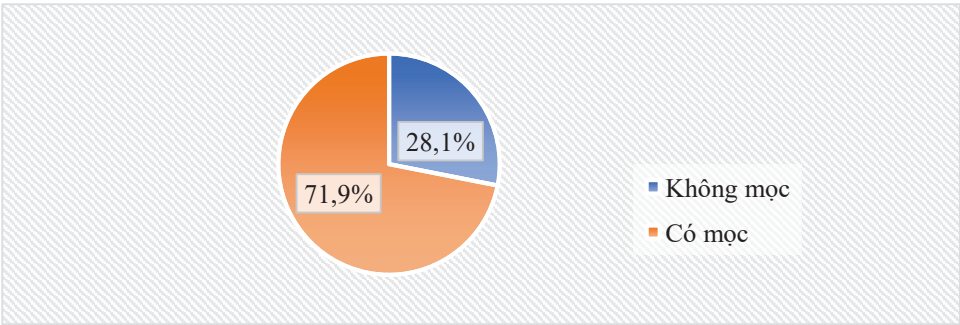
* *Xử lý số liệu:* Bằng phần mềm thống kê y học SPSS 22.0.

3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu đã được thông qua Hội đồng Đạo đức của Bệnh viện Quân y 103 (Quyết định số 88/HĐĐĐ, ngày 19/8/2024). Số liệu 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. Đặc điểm chung vi khuẩn



Biểu đồ 1. Tỷ lệ phân lập vi khuẩn.

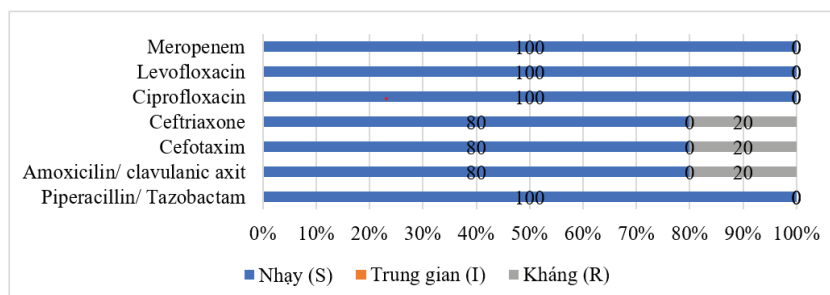
Kết quả phân lập vi khuẩn cho thấy có 69/96 mẫu dương tính, chiếm 71,9%.

Bảng 1. Kết quả nuôi cấy theo chủng vi khuẩn (n = 69).

Vi khuẩn	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
<i>S.aureus</i>	42	60,9
<i>H.influenzae</i>	5	7,2
<i>S.pneumoniae</i>	13	18,8
<i>M.catarrhalis</i>	3	4,3
<i>P.aeruginosa</i>	3	4,3
<i>K.pneumoniae</i>	3	4,3

S.aureus và *S.pneumoniae* là 2 vi khuẩn chiếm tỷ lệ cao, lần lượt là 60,9% và 18,8%, sau đó đến *H.influenzae* (7,2%).

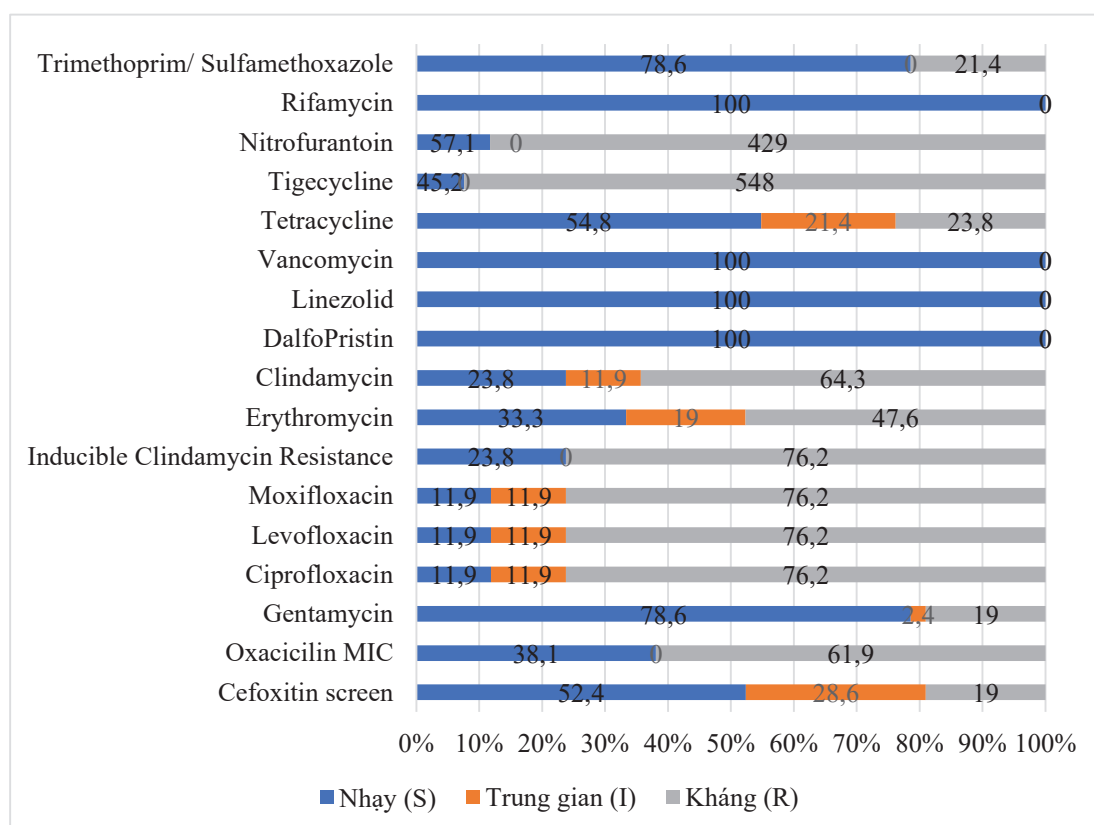
2. Đặc điểm kháng sinh đồ của vi khuẩn *H.influenzae*



Biểu đồ 2. Kết quả kháng sinh đồ của *H.influenzae*.

H.influenzae nhạy cảm 100% với piperacillin/tazobactam, ciprofloxacin, levofloxacin và meropenem. Nhạy cảm 80% và kháng 20% đối với amoxicilin/ clavulanic acid, cefotaxim và ceftriaxone.

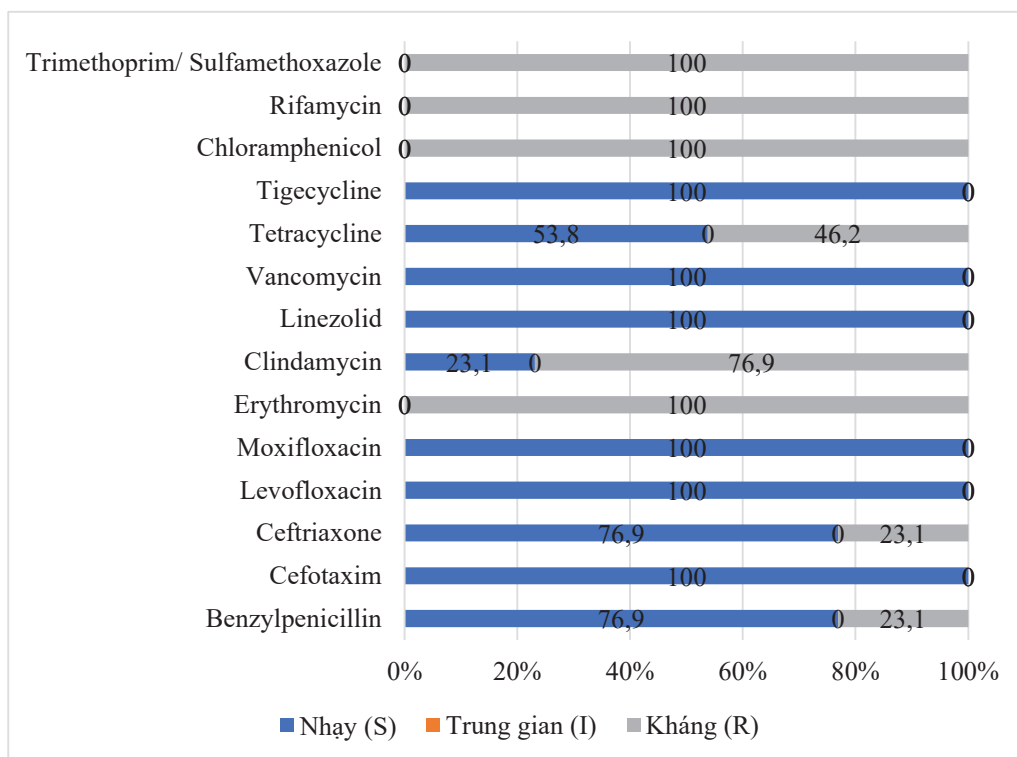
3. Đặc điểm kháng sinh đồ của vi khuẩn *S.aureus*



Biểu đồ 3. Kết quả kháng sinh đồ của *S.aureus*.

S.aureus nhạy cảm 100% với dalfopristin, linezolid, vancomycin và rifamycin; kháng nhiều với ciprofloxacin, levofloxacin, moxifloxacin và clindamycin (76,2%).

4. Đặc điểm kháng sinh đồ của vi khuẩn *S.pneumoniae*



Biểu đồ 4. Kết quả kháng sinh đồ của *S.pneumoniae*.

S.pneumoniae nhạy 100% với cefotaxim, levofloxacin, moxifloxacin, linezolid, vancomycin và tigecycline. Các kháng sinh benzylpenicillin, ceftriaxone cũng có tỷ lệ nhạy cao (76,9%). Kháng nhiều nhất với erythromycin, chloramphenicol, rifamycin và trimethoprim/sulfamethoxazole (100%), clindamycin (76,9%).

BÀN LUẬN

1. Kết quả định danh vi khuẩn

Trong các mẫu dương tính với vi khuẩn, *S.aureus* và *S.pneumoniae* là 2 vi khuẩn chiếm tỷ lệ cao, lần lượt là 60,9% và 18,8%. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi về chủng vi khuẩn hay gặp tương tự các chủng vi khuẩn được phân lập từ các mẫu bệnh phẩm khác trong các nghiên cứu của tác giả Tăng

Xuân Hải và CS, tuy nhiên khác nhau về tỷ lệ, tác giả cho thấy các vi khuẩn thường gặp nhất là *H.influenzae* (29%), tiếp theo là *S.aureus* (26,8%) và *S.pneumoniae* (12,5%) [2]. Nghiên cứu của Ngô Thị Ánh Tuyết và CS cho thấy các vi khuẩn thường gặp là *S.pneumoniae* (48,45%), *S.aureus* (40,38%) [3]. Trong nghiên cứu của Okifo O và CS trên 1252 phân lập riêng

lễ đã được xác định ở BN VMXMT, vi khuẩn chiếm ưu thế là *S.aureus* và *P.aeruginosa* [4]. Như vậy, cơ cấu vi khuẩn ở VMXMT tại Bệnh viện Quân y 103 giống trong các khuyến cáo, nhưng có khác với các nghiên cứu về cơ cấu của viêm mũi xoang cấp tính [1].

2. Đặc điểm kháng sinh đồ của vi khuẩn *S.aureus*

Trong nghiên cứu của chúng tôi, hầu hết các chủng *S.aureus* phân lập được đã đề kháng với quinolon và lincosamide; *S.aureus* nhạy cảm 100% với dalfopristin, linezolid, vancomycin và rifamycin, nhạy cảm 78,6% với gentamycin. Kết quả tương tự với nghiên cứu của Nguyễn Thị Linh Chi và CS, *S.aureus* nhạy cảm đối với linezolid, vancomycin, dalfopristin, gentamycin; kháng cao với nhóm quinolone và macrolide [5]. Trong nghiên cứu của Vũ Văn Bình và CS, kết quả kháng sinh đồ của *S.aureus* đã có sự thay đổi. Kháng với penicillin (95,8%), erythromycin (90,8%), clindamycin (89,5%). Tỷ lệ *S.aureus* nhạy với các kháng sinh linezolid là 100%, tigecycline (100%), nitrofurantoin (100%), vancomycin (97,9%), quinupristin/ dalopristin (97,8%) và rifampin (93,7%) [6]. Từ các kết quả trên cho thấy, *S.aureus* đề kháng với kháng sinh ngày càng tăng, tuy nhiên *S.aureus* vẫn nhạy cảm với dalfopristin, linezolid, vancomycin và rifamycin.

3. Đặc điểm kháng sinh đồ của vi khuẩn *H.influenzae*

H.influenzae vẫn còn nhạy cảm khá cao với các loại kháng sinh, kết quả nghiên cứu của chúng tôi có sự tương đồng so với các nghiên cứu khác. Trong nghiên cứu của Tăng Xuân Hải, kết quả cho thấy *H.influenzae* vẫn nhạy cảm tốt $\geq 95\%$ đối với ciprofloxacin, piperacillin + tazobactam và carbapenem như imipenem, meropenem, tuy nhiên kháng cao với amoxicilin/clavulanic acid (76,3%) [2]. Kết quả này phù hợp với nghiên cứu của Nguyễn Thị Linh Chi [6]. Như vậy, từ các nghiên cứu trên, các kháng sinh amoxicillin/clavulanic, cephalosporin thế hệ 3, meropenem và quinolon vẫn là sự lựa chọn tốt để điều trị VMXMT do *H.influenzae*.

3. Đặc điểm kháng sinh đồ của vi khuẩn *S.pneumoniae*

Nghiên cứu của chúng tôi, *S.pneumoniae* nhạy với cefotaxim, levofloxacin, moxifloxacin, linezolid, vancomycin và tigecycline. *S.pneumoniae* kháng với erythromycin, chloramphenicol, rifamycin, trimethoprim/ sulfamethoxazole, clindamycin. Nghiên cứu của Tăng Xuân Hải cho kết quả cho thấy *S.pneumoniae* kháng với tỷ lệ cao $> 90\%$ với các kháng sinh nhóm macrolide, clindamycin, trimethoprim/ sulfamethoxazole và tetracycline. Tuy nhiên, tác giả ghi nhận vi khuẩn vẫn nhạy cảm với chloramphenicol [2]. Như

vậy, từ các nghiên cứu trên, cefotaxim, levofloxacin, moxifloxacin, linezolid, vancomycin và tigecycline, benzylpenicillin, ceftriaxone vẫn là sự lựa chọn tốt để điều trị VMXMT do *S.pneumoniae*.

KẾT LUẬN

Nghiên cứu chúng tôi có 69/96 mẫu dương tính, chiếm 71,9% mẫu bệnh phẩm cấy mọc vi khuẩn, trong đó vi khuẩn Gram dương chiếm 79,7%:

S.aureus chiếm 60,9%, *S.pneumoniae* chiếm 18,89%, *H.influenzae* chiếm 7,2%, *M.catarrhalis*, *P.aeruginosa* và *K.pneumoniae* đều là 4,3%. *S.aureus* nhạy cảm 100% với dalfopristin, linezolid, vancomycin, rifamycin, nhạy cảm 78,6% với gentamycin, đề kháng 70% với quinolon và lincosamide. *S.pneumoniae* nhạy cảm 100% với cefotaxim, levofloxacin, moxifloxacin, linezolid, vancomycin và tigecycline; với benzylpenicillin, ceftriaxone nhạy 76,9%; kháng 100% với erythromycin, chloramphenicol, rifamycin và trimethoprim/ sulfamethoxazole, 76,9% với clindamycin. *H.influenzae* nhạy cảm 80% đối với amoxicilin/ clavulanic, meropenem nhạy cảm 100%.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Wytke J Fokkens and et al. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2020. *EPOS*. 2020.

2. Tăng Xuân Hải, Trần Minh Long, Nguyễn Văn Hùng, và CS. Nghiên cứu tính kháng kháng sinh của một số loài vi khuẩn gây bệnh phân lập được tại Bệnh viện Sản Nhi Nghệ An năm 2021. *Tạp chí Y học Việt Nam*. 2022; 512(1).

3. Ngô Thị Ánh Tuyết, Nguyễn Đắc Trung, Vũ Văn Thái và CS. Tỷ lệ và đặc điểm kháng kháng sinh của các vi khuẩn phân lập được từ bệnh phẩm lâm sàng tại Bệnh viện Trung ương Thái Nguyên năm 2023 - 2024. *Tạp chí Y học Việt Nam*. 2025; 546(1).

4. Okifo O, Ray A, Gudis DA. The microbiology of acute exacerbations in chronic rhinosinusitis - A systematic review. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022; 12:858196.

5. Nguyễn Thị Linh Chi, Hà Minh Lợi, Trần Thị Thu Hằng và CS. Đặc điểm vi khuẩn hiếu khí trong viêm mũi xoang mạn tính được phẫu thuật tại Bệnh viện Tai Mũi Họng Trung ương từ tháng 01/2023 - tháng 8/2023. *Tạp chí Y học Việt Nam*. 2024; 541(3).

6. Vũ Văn Bình, Trần Đỗ Hùng. Nghiên cứu tình hình kháng kháng sinh và các yếu tố liên quan của *Staphylococcus aureus* được phân lập từ bệnh nhân điều trị tại Bệnh viện Đa khoa thành phố Cần Thơ năm 2022 - 2023. *Tạp chí Y học Việt Nam*. 2023; 527(1B).

NGHIÊN CỨU BIẾN ĐỔI SỐ LƯỢNG BẠCH CẦU TRUNG TÍNH
TRONG MÁU NGOẠI VI Ở MỘT SỐ BỆNH GAN MẠN TÍNH
DO NHIỄM VIRUS VIÊM GAN B

Nguyễn Thị Mai Ly¹, Ngô Hoàng Anh¹, Dương Quang Huy^{1}*

Tóm tắt

Mục tiêu: Đánh giá thay đổi số lượng bạch cầu trung tính (neutrophil - NEU) trong một số bệnh lý gan mạn tính (MT) do nhiễm virus viêm gan B (HBV).

Phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang trên 100 bệnh nhân (BN) ung thư biểu mô tế bào gan do nhiễm HBV (HCCB), 25 BN xơ gan do HBV (XGB), 25 BN viêm gan do HBV (VGB) và 50 người khỏe mạnh (HC) tại Bệnh viện Quân y 103 và Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 từ tháng 5/2024 - 5/2025.

Kết quả: Chỉ số NEU giảm ở các BN VGB và XGB, tăng ở BN HCCB ($p = 0,0045$). BN HCCB có số lượng NEU cao hơn với các quần thể còn lại ($HC + VGB + XGB$) với $p = 0,0251$. NEU có ý nghĩa phân biệt HCCB với quần thể không HCCB với $AUC = 0,6332$, $p = 0,0011$. Hơn nữa, trong quần thể $VGB + XGB + HCCB$, nhóm HCCB có chỉ số NEU cao hơn so với phần còn lại ($p < 0,0001$). NEU có giá trị cao trong phân biệt HCCB với quần thể $XGB + VGB$, với $AUC = 0,9058$, $p < 0,0001$. Tại ngưỡng cắt tối ưu, $NEU > 4,510$, NEU có độ nhạy (Se) là 90% và độ đặc hiệu (Sp) là 82% trong phân biệt HCCB và $VGB + XGB$. **Kết luận:** NEU giảm trong VGB, XGB và tăng ở BN HCCB. Chỉ số có giá trị cao trong phân biệt HCCB với $VGB + XGB$, là ứng cử viên sáng trong sàng lọc phát hiện sớm HCCB ở BN có bệnh gan do nhiễm HBV MT.

Từ khóa: Ung thư biểu mô tế bào gan nguyên phát do HBV; Virus viêm gan B; Viêm gan virus B; Xơ gan; Số lượng bạch cầu trung tính.

¹Bệnh viện Quân y 103, Học viện Quân y

*Tác giả liên hệ: Dương Quang Huy (Huyduonghvqy@gmail.com)

Ngày nhận bài: 19/5/2025

Ngày được chấp nhận đăng: 22/7/2025

<http://doi.org/10.56535/jmpm.v50i7.1367>

STUDY ON THE ALTERATION OF NEUTROPHIL COUNTS IN PERIPHERAL BLOOD AMONG HEPATITIS B VIRUS-RELATED CHRONIC LIVER DISEASES

Abstract

Objectives: To evaluate the changes of neutrophil (NEU) across different hepatitis B virus (HBV)-related chronic liver diseases. **Methods:** A cross-sectional descriptive study was conducted on 100 patients with HBV-related hepatocellular carcinoma (HCCB), 25 patients with HBV-related chronic hepatitis (CHB), 25 patients with HBV-related liver cirrhosis (LCB), and 50 healthy individuals (HC) at Military Hospital 103 and 108 Military Central Hospital from 5/2024 - 5/2025. **Results:** The NEU number was reduced in patients with CHB and LCB but significantly elevated in those with HCCB ($p = 0.0045$). NEU counts were higher in the HCCB, compared to other non-HCCB populations (HC + CHB + LCB), $p = 0.0251$. NEU discriminated HCCB from above non-HCCB individuals with AUC = 0.6332 ($p = 0.0011$). Moreover, within the chronic HBV-related disease (CHB + LCB + HCCB), the HCCB group showed significantly higher NEU, compared to the others ($p < 0.0001$). NEU distinguished HCCB from CHB and LCB, with AUC = 0.9058 ($p < 0.0001$). At the optimal cut-off value of NEU > 4.510 , the marker achieved the sensitivity of 90% and the specificity of 82% in distinguishing HCCB from CHB and LCB. **Conclusion:** NEU counts are decreased in CHB and LCB but elevated in patients with HCCB. NEU demonstrates high diagnostic value in distinguishing HCCB from CHB and LCB, making it a promising candidate biomarker for early HCCB screening in individuals with chronic HBV-related liver diseases.

Keywords: HBV-related hepatocellular carcinoma; Hepatitis B virus; HBV-related hepatitis; Liver cirrhosis; Neutrophil counts.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Nhiễm HBV là vấn đề sức khỏe cộng đồng nghiêm trọng trên toàn thế giới. Nhiễm HBV gây ra khoảng 786.000 ca tử vong, trong đó có 312.000 cái chết do xơ gan nhiễm HBV (LCB) và 341.000 cái chết do ung thư biểu mô tế bào gan nguyên phát (HCC) nhiễm HBV (HCCB) [1]. CHB tiến triển đến LCB và/hoặc HCCB là các kết quả phổ biến ở các BN nhiễm HBV MT. Có khoảng 15 - 40% những người nhiễm HBV MT sẽ phát triển thành LCB hoặc HCCB, và tử vong xảy ra ở khoảng 15 - 25% [1]. Nhiễm HBV MT là tác nhân gây ra 56% các trường hợp mắc HCC nói chung [1]. Không phải tất cả các BN LCB đều tiến triển thành HCCB nhưng hiếm có BN HCCB mà không có xơ gan, gợi ý rằng hầu hết BN HCCB đều phát triển trên nền xơ gan. So với LCB, các BN HCCB có tiên lượng xấu hơn rất nhiều. Cụ thể, các BN HCCB có tỷ lệ sống sau 1-, 2-, 3-, 5- năm phát hiện bệnh là khoảng 49,3%, 35,3%, 26,6%, và 19,5% và thời gian sống trung bình khoảng 8 tháng [2]. Trong khi, thời gian sống trung bình của BN xơ gan còn bù là khoảng 9 - 12 năm và xơ gan mất bù là khoảng 2 năm [3]. Do đó, cần phát hiện sớm HCCB, đặc biệt là sàng lọc phát hiện sớm HCCB trên quần thể nguy cơ cao là nhiễm HBV MT.

Cơ chế bệnh lý trong bệnh gan do nhiễm HBV rất phức tạp, bao gồm sự nhân lên và giải phóng độc tố của virus gây tổn thương và hoại tử tế bào gan của virus; đáp ứng miễn dịch và viêm gây tổn thương trong gan; và lắng đọng protein trong nhu mô gan [4]. Hậu quả dẫn đến tình trạng viêm gan, xơ hóa gan, đảo ngược của cấu trúc gan và suy yếu chức năng gan [4]. Ngoài ra, CHBMT bao gồm sự tương tác của hệ thống miễn dịch giữa vật chủ với virus, gây ra sự rối loạn đáp ứng miễn dịch bẩm sinh và mắc phải, sự thay đổi các tế bào miễn dịch [5], trong đó có các chỉ số viêm trong máu ngoại vi. Chỉ số NLR có khả năng phân biệt HCC và nhóm chứng với diện tích AUC = 0,71 (0,61 - 0,79), $p < 0,05$ [6]. Bạch cầu đa nhân trung tính là loại tế bào bạch cầu hạt phổ biến nhất, có vai trò then chốt trong đáp ứng viêm cấp tính [7]. Chức năng cổ điển của NEU là chiến binh di động của hệ miễn dịch bẩm sinh, chịu trách nhiệm cho các đáp ứng miễn dịch tức thì chống lại các tác nhân xâm nhập [7]. Gần đây, rối loạn chức năng và sự mất cân bằng của NEU được báo cáo là có liên quan đến bệnh sinh của nhiều bệnh, như ung thư và các rối loạn viêm [7]. Nghiên cứu trước đây của chúng tôi đã chỉ ra sự tăng NEU trong ung thư dạ dày [8]. Vì vậy, nghiên cứu được thực hiện

nhằm: *Phân tích sự biến đổi của NEU trong các bệnh lý gan MT do nhiễm HBV và đánh giá giá trị chẩn đoán HCCB của NEU.*

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

Nghiên cứu tiến hành trên 04 nhóm nghiên cứu. Nhóm chứng (HC) bao gồm 50 người khỏe mạnh, đến Bệnh viện Quân y 103 để kiểm tra sức khỏe định kỳ và không phát hiện bất thường, bệnh lý sau khám bệnh. Nhóm chứng bệnh CHB bao gồm 25 BN CHB MT. Nhóm chứng bệnh LCB bao gồm 25 BN xơ gan có nhiễm HBV MT. Các BN thuộc hai nhóm bệnh không có các dấu hiệu của viêm, nhiễm trùng hay bệnh lý cấp tính khác. Nhóm bệnh bao gồm 100 BN HCCB có nhiễm HBV MT. Các đối tượng tham gia được giải thích về mục tiêu của nghiên cứu và tự nguyện gia nghiên cứu.

2. Phương pháp nghiên cứu

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

* *Thu thập số liệu:* Số liệu được thu thập từ phần mềm quản lý Bệnh viện và bệnh án lưu trữ. Số lượng NEU được đếm trên máy xét nghiệm huyết học

tự động SYSMEX XN1000 (Beckman Coulter, Hoa Kỳ). Sự chính xác của các chỉ số trên được kiểm soát bằng ngoại kiểm hằng tháng và nội kiểm hằng ngày.

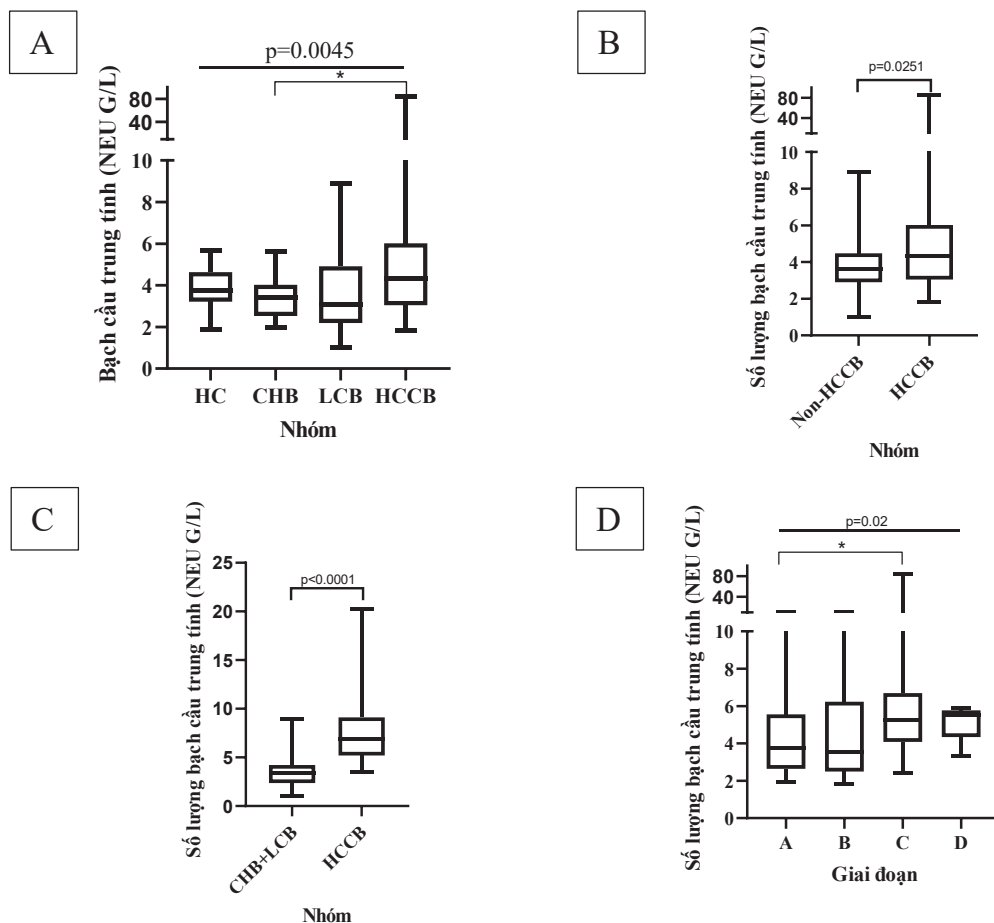
* *Xử lý số liệu:* Sử dụng phần mềm GraphPad Prism và STATA phiên bản 18,0. Sự khác biệt về số lượng NEU giữa hai nhóm được phân tích bằng Man-Whitney, giữa ≥ 3 nhóm được phân tích bằng Kruskal Wallis. Giá trị phân biệt được phân tích diện tích dưới đường cong AUC, Se và Sp. Công thức tính chỉ số Youden: Chỉ số Youden = Se + Sp - 1. Ngưỡng cắt tối ưu là ngưỡng của chỉ số nghiên cứu có giá trị Youden cao nhất. Sự khác biệt được coi là có ý nghĩa thống kê nếu $p < 0,05$ (* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$; **** $p < 0,0001$).

3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu được thông qua Hội đồng Đạo đức Bệnh viện Quân y 103 số 89/HĐĐĐ ngày 18/08/2024 và thực hiện theo đúng quy định của đơn vị. Số liệu được Bệnh viện Quân y 103 cho phép sử dụng và công bố. Nhóm tác giả đã kiểm tra, đồng ý với bản thảo và cam kết không có xung đột lợi ích trong nghiên cứu.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

1. Biến đổi số lượng bạch cầu đoạn trung tính ở BN bệnh gan MT nhiễm HBV

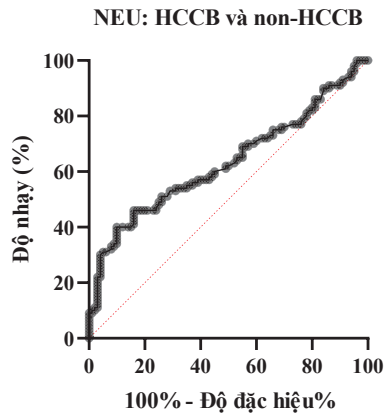


Hình 1. Biến đổi NEU ở một số bệnh gan MT có nhiễm HBV MT.

Phân tích sự khác biệt của số lượng NEU giữa các nhóm nghiên cứu chỉ ra sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các nhóm (Hình 1). Số lượng NEU có xu hướng giảm dần từ nhóm HC sang nhóm CHB và LCB, và tăng lên ở nhóm HCCB. Số lượng NEU của nhóm HCCB cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm CHB (Hình 1A). Tiếp theo, chúng tôi so sánh số lượng NEU giữa nhóm HCCB và nhóm không HCCB (bao gồm HC + CHB + LCB). Kết quả chỉ ra rằng, số lượng NEU ở BN HCCB cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm không HCCB ($p = 0,0251$, Hình 1B). Hơn nữa, kết quả phân tích chỉ ra sự tăng lên đáng kể của chỉ số NEU ở các BN HCCB so với nhóm CHB + LCB ($p < 0,0001$, Hình 1C). Bên cạnh đó, chúng tôi

cũng phân tích sự khác biệt của chỉ số NEU giữa các giai đoạn của HCCB. Chỉ số NEU tăng lên ở giai đoạn C nhưng lại có xu hướng giảm xuống ở giai đoạn D. Như vậy, NEU tăng lên ở BN HCCB so với nhóm không HCCB và nhóm CHB + LCB.

2. Số lượng bạch cầu đoạn trung tính có ý nghĩa phân biệt HCCB và không HCCB



Hình 2. Giá trị của NEU trong phân biệt HCCB và không HCCB.

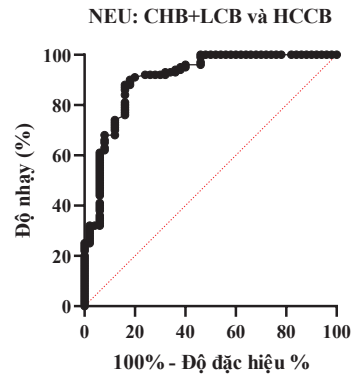
Để đánh giá giá trị của chỉ số NEU trong phát hiện HCCB, chúng tôi phân tích đường cong ROC phân biệt quần thể HCCB và không HCCB, bao gồm nhóm chứng (HC) + chứng bệnh (CHB+LCB). Kết quả của chúng tôi chỉ ra chỉ số NEU có giá trị phân biệt HCCB và nhóm không HCCB, với giá trị dưới đường cong $AUC = 0,6332$, $p = 0,0011$ (Hình 2).

Bảng 1. Se và Sp trong phân biệt HCCB và không HCCB theo các ngưỡng cắt.

Ngưỡng cắt NEU	Se (%)		Sp (%)	
	Trung bình	95%CI	Trung bình	95%CI
> 3,715	60	50,20 - 69,06	55	45,24 - 64,39
> 3,804	58	48,21 - 67,20	57	47,22 - 66,27
> 3,895	57	47,22 - 66,27	61	51,20 - 69,98
$AUC = 0,6332$, $p = 0,0011$				

Tại các ngưỡng cắt khác nhau là > 3,715, > 3,804 và > 3,895, NEU có Se và Sp tương ứng là 60% và 55%, 58% và 57%, 57% và 61% (Bảng 1). Như vậy, chỉ số NEU có khả năng phân biệt được HCCB và không HCCB (các đối tượng HC + CHB + LCB).

3. Số lượng bạch cầu đoạn trung tính có ý nghĩa phân biệt bệnh gan MT nhiễm HBV (CHB + LCB) và HCCB



Hình 3. Giá trị của NEU trong phân biệt bệnh gan MT nhiễm HBV (CHB + LCB) và HCCB.

Để đánh giá giá trị của chỉ số NEU trong phát hiện HCCB trong quần thể có bệnh gan MT do nhiễm HBV, chúng tôi thực hiện phân tích đường cong ROC. Chúng tôi so sánh giá trị NEU giữa nhóm HCCB và nhóm CHB+LCB. Kết quả của chúng tôi chỉ ra chỉ số NEU có giá trị phân biệt HCCB và nhóm CHB + LCB, với giá trị dưới đường cong AUC = 0,9058, $p < 0,0001$ (Hình 3).

Bảng 2. Se và Sp của NEU trong phân biệt bệnh gan MT nhiễm HBV (CHB + LCB) và HCCB theo các ngưỡng cắt.

Ngưỡng cắt NEU	Se (%)		Sp (%)	
	Trung bình	95%CI	Trung bình	95%CI
> 4,250	92	85,00 - 95,89	76	62,59 - 85,70
> 4,510	90	82,56 - 94,48	82	69,20 - 90,23
> 5,205	74	64,63 - 81,60	88	76,20 - 94,38
AUC = 0,9058, $p < 0,0001$				

Phân tích Se và Sp của chỉ số tại các ngưỡng cắt khác nhau (Bảng 2). Áp dụng ngưỡng cắt > 4,250, Se và Sp của NEU là 92% và 76%. Tại ngưỡng cắt > 4,510, chỉ số NEU có Se và Sp tương ứng là 90% và 82%. Khi lấy ngưỡng cắt > 5,205, NEU có Se và Sp tương ứng 74% và 88%. Như vậy, chỉ số NEU có giá trị cao trong phân biệt HCCB và nhóm các bệnh gan MT do nhiễm HBV khác như CHB và LCB.

4. Xác định ngưỡng cắt tối ưu của số lượng bạch cầu đoạn trung tính trong phân biệt bệnh gan MT có nhiễm HBV (CHB + LCB) và HCCB có nhiễm HBV MT

Bảng 3. Giá trị ngưỡng cắt tối ưu và AUC của NEU trong phân biệt HCCB và CHB+LCB.

Ngưỡng cắt NEU	Se (%)		Sp (%)		Chỉ số Youden
	TB	95%CI	TB	95%CI	
> 4,510	90	82,56 - 94,48	82	69,20 - 90,23	0,72
AUC = 0,9058, p < 0,0001					

(TB: Trung bình)

Tiếp theo, nhằm xác định ngưỡng cắt tối ưu trong phân biệt HCCB và các bệnh gan MT khác có nhiễm HBV MT (CHB + LCB), chúng tôi tính chỉ số Youden = Se + Sp - 1. Chỉ số Youden cao nhất thu được là 0,72. Ngưỡng cắt tối ưu để phân biệt HCCB và CHB + LCB là NEU > 4,510 (Bảng 3). Tại ngưỡng cắt tối ưu được xác định, NEU có Se (90%) và Sp (82%) trong phân biệt HCCB và CHB + LCB.

BÀN LUẬN

Mặc dù đã có vaccin phòng bệnh đặc hiệu, nhưng nhiễm HBV vẫn đang là gánh nặng y tế trên toàn thế giới. Trong đó, khoảng 15 - 40% người nhiễm HBV MT sẽ phát triển thành LCB và/hoặc HCCB. CHB MT tiến triển thành LCB hoặc HCCB. Trong khi đó, tiên lượng của BN HCCB xấu hơn đáng kể so với BN LCB với thời gian sống trung bình là 8 tháng của BN HCCB so với 2 - 12 năm của BN LCB [2, 3]. Hơn nữa, tiên lượng của BN HCCB phụ thuộc giai đoạn phát hiện bệnh. Vì vậy, cần có chỉ số sàng lọc có ý nghĩa để phát hiện sớm HCCB, đặc biệt là trên các BN có LCB MT.

Bạch cầu trung tính là phân loại bạch cầu phổ biến nhất, chiếm tới 40 - 70% tổng số bạch cầu, với đời sống ngắn (4 - 18 giờ) và được sinh mới liên tục từ tủy xương. Tuy nhiên, đời sống của NEU được báo cáo là dài hơn đáng kể đến hơn năm ngày trong khối u [7]. Trước đây, NEU đơn thuần được xem là vũ khí nhanh và bước đầu của hệ thống miễn dịch chống lại tác nhân ngoại lai và viêm cấp tính, giảm NEU là dấu hiệu của suy giảm miễn dịch [1, 7]. Kết quả nghiên cứu này chỉ ra sự giảm NEU ở những BN CHB và LCB. Đồng thời, chỉ số NEU tăng lên ở các BN HCCB. Chỉ số NEU ở BN HCCB cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm LCB, LCB

+ CHB và nhóm HC + CHB + LCB. Tức là các BN HCCB có chỉ số NEU cao hơn có ý nghĩa thống kê so với các quần thể nghiên cứu khác. Kết quả này phù hợp với các báo cáo về sự gia tăng của NEU trong bệnh cảnh ung thư nói chung [7]. Sự tăng NEU có thể liên quan đến tăng đời sống của NEU trong khối u cũng như vai trò của NEU trong ức chế miễn dịch [7]. Như vậy, tiến triển của bệnh gan do HBV có sự suy giảm miễn dịch (giảm NEU), nhưng sự ung thư hóa (xuất hiện của HCCB) lại tăng NEU, phù hợp với vai trò ức chế/trốn thoát miễn dịch vẫn thấy trong ung thư.

Chúng tôi phân tích giá trị của NEU trong phân biệt HCCB với các quần thể khác. Phân tích chỉ ra rằng NEU có ý nghĩa phân biệt HCCB với các quần thể không HCCB khác bao gồm HC + CHB + LCB với $AUC = 0,6332$, $p = 0,0011$. Mặc dù, quần thể HCCB trong nghiên cứu của chúng tôi chỉ giới hạn trong ba nhóm HC, CHB, và LCB, nhưng đây là kết quả bước đầu về ý nghĩa chẩn đoán HCCB của NEU, chỉ số không xâm lấn, thuận tiện sẵn có ở các tuyến y tế ban đầu, và không phát sinh kinh phí. Bên cạnh đó, trong phân biệt HCCB và nhóm CHB+ LCB, NEU cho giá trị chẩn đoán cao với $AUC = 0,9058$, $p < 0,0001$. CHB + LCB có thể coi là hậu quả của bất kỳ BN nào nhiễm HBV

hoạt động có tổn thương gan. Mặc dù, HCCB không xảy ra ở tất cả BN CHB hoặc LCB, nhưng hiếm có BN HCCB nào không có xơ gan. Có thể coi, HCCB là sự xuất hiện của tế bào gan ác tính ở những BN CHB. Trong nghiên cứu này, trong quần thể bệnh gan do nhiễm HBV, NEU là có giá trị cao trong nhận biết sự ung thư hóa/sự xuất hiện của HCCB với Se và Sp cao.

Kết quả chỉ ra sự giảm NEU ở BN CHB và LCB, nhưng tăng NEU ở BN HCCB gợi ý sự suy giảm miễn dịch chống virus ngoại lai trong CHB + LCB cũng như sự trốn thoát miễn dịch trong HCCB. Chỉ số NEU có giá trị phân biệt HCCB với các nhóm còn lại với giá trị $AUC = 0,6332$, $p = 0,0011$. Đáng chú ý, trong quần thể BN mắc bệnh gan do HBV, NEU có giá trị phân biệt HCCB với quần thể còn lại (CHB + LCB) với $AUC = 0,9058$, $p < 0,0001$.

KẾT LUẬN

Chỉ số NEU giảm ở BN CHB và LCB, nhưng tăng ở BN HCCB. NEU có giá trị cao trong phân biệt HCCB với các bệnh gan MT do nhiễm HBV như CHB và LCB. Đây là chỉ số không xâm lấn, chi phí thấp, triển khai thuận tiện và có ý nghĩa trong chẩn đoán sớm HCCB, đặc biệt ở quần thể NB mắc bệnh gan MT do HBV.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Patel A, Dossaji Z, Gupta K, et al. The epidemiology, transmission, genotypes, replication, serologic and nucleic acid testing, immunotolerance, and reactivation of Hepatitis B Virus. *Gastro Hep Advances*. 2024; 3(2):139-150.
2. Wang CY, Li S. Clinical characteristics and prognosis of 2887 patients with hepatocellular carcinoma: A single center 14 years experience from China. *Medicine*. 2019; 98(4).
3. Miller K, Barman P, Kappus M. Palliative care and end of life care in decompensated cirrhosis. *Clin Liver Dis (Hoboken)*. 2023; 22(1):10-13.
4. Cheng JY, Shan GY, Wan H, et al. Hepatitis B virus-induced cirrhosis: Mechanisms, global variations, and treatment advances. *World J Hepatol*. 2024; 16(12):1515-1523.
5. Li TY, Yang Y, Zhou G, et al. Immune suppression in chronic hepatitis B infection associated liver disease: A review. *World J Gastroenterol*. 2019; 25(27):3527-3537.
6. Tạ Việt Hưng, Nguyễn Trung Kiên, Trần Minh Đức. Đặc điểm chỉ số NLR, PLR máu ngoại vi ở bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan. *Tạp chí Y học Việt Nam*. 2024; 543(3).
7. Zhang F, Xia Y, Su J, et al. Neutrophil diversity and function in health and disease. *Signal Transduction and Targeted Therapy*. 2024; 9(1):343.
8. Nguyen MLT, Pham C, Le QV, et al. The diagnostic and prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio on gastric cancer patients. *Medicine (Baltimore)*. 2023; 102(31):e34357.

BƯỚC ĐẦU ĐÁNH GIÁ TÌNH TRẠNG ĐỘT BIẾN GENE *TERT* PROMOTER Ở BỆNH NHÂN UNG THƯ TUYẾN GIÁP THỂ BIỆT HÓA KHÁNG IÓT PHÓNG XẠ BẰNG PHƯƠNG PHÁP REAL-TIME PCR

Lê Thị Tuyết Nhung^{1,2}, *Lê Ngọc Hà*³, *Hoàng Văn Tổng*⁴
*Đào Phương Giang*⁵, *Nghiêm Xuân Hoàn*^{6*}

Tóm tắt

Mục tiêu: Tối ưu phương pháp real-time PCR phát hiện đột biến vùng khởi động gene telomerase reverse transcriptase (*TERT*) promoter và đánh giá bước đầu tỷ lệ đột biến này trên bệnh nhân (BN) ung thư tuyến giáp thể biệt hóa kháng iốt phóng xạ (radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer - RAIR-DTC) tại Việt Nam. **Phương pháp nghiên cứu:** Phương pháp real-time PCR được thiết kế đặc hiệu để phát hiện hai đột biến *TERT* promoter, kiểm chứng bằng phương pháp Sanger sequencing trên 20 mẫu mô đúc khối nền (formalin-fixed paraffin-embedded - FFPE). Sau đó, phương pháp này được áp dụng để khảo sát tình trạng đột biến trên 30 BN RAIR-PTC điều trị tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108. **Kết quả:** Phương pháp real-time PCR cho độ nhạy 90% và độ đặc hiệu 100%. Trong 30 BN RAIR-PTC, tỷ lệ đột biến *TERT* promoter là 43,3%. Sự hiện diện đột biến có mối liên quan ý nghĩa với độ tuổi ≥ 55 ($p = 0,012$) và nồng độ Tg huyết thanh trước điều trị > 10 ng/mL ($p = 0,007$), cho thấy giá trị tiên lượng xấu. **Kết luận:** Phương pháp real-time PCR thiết lập có độ chính xác cao, phù hợp ứng dụng trong thực hành lâm sàng. Tỷ lệ đột biến cao và mối liên hệ với các yếu tố tiên lượng bất lợi khẳng định vai trò tiềm năng của đột biến *TERT* promoter trong tiên lượng và định hướng điều trị cá thể hóa cho BN RAIR-DTC.

Từ khóa: Đột biến gene *TERT* promoter; Ung thư tuyến giáp thể biệt hóa kháng iốt phóng xạ; Ung thư tuyến giáp thể biệt hóa; Phương pháp real-time PCR; Dấu ấn phân tử.

¹Bệnh viện Quân y 103, Học viện Quân y

²Trung tâm Ung bướu, Bệnh viện 198 - Bộ Công an

³Khoa Y học hạt nhân, Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

⁴Viện nghiên cứu Y Dược học Quân sự, Học viện Quân y

⁵Trung tâm tư vấn Di truyền và Sàng lọc sớm Ung thư, Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

⁶Phòng Khoa học Quân sự, Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

*Tác giả liên hệ: Nghiêm Xuân Hoàn (nghiemxuanhoan@gmail.com)

Ngày nhận bài: 14/6/2025

Ngày được chấp nhận đăng: 12/8/2025

<http://doi.org/10.56535/jmpm.v50i7.1397>

PRELIMINARY EVALUATION OF *TERT* PROMOTER MUTATIONS IN RADIOIODINE-REFRACTORY DIFFERENTIATED THYROID CANCER USING REAL-TIME PCR

Abstract

Objectives: To establish and optimize a reliable real-time PCR method for detecting telomerase reverse transcriptase (*TERT*) promoter mutations and to preliminarily evaluate the mutation prevalence in Vietnamese radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer (RAIR-DTC) patients. **Methods:** A real-time PCR assay was designed using specific primers and dual-labeled probes targeting *TERT* promoter mutations. The method was validated against Sanger sequencing on FFPE samples from 20 confirmed cases. The validated protocol was then applied to analyze *TERT* promoter mutation status in 30 RAIR-DTC patients treated at 108 Military Central Hospital. **Results:** The real-time PCR method demonstrated 90% sensitivity and 100% specificity in comparison with Sanger sequencing. Among the 30 RAIR-DTC patients, the *TERT* promoter mutation rate was 43.3%. The presence of mutations was significantly associated with age ≥ 55 years ($p = 0.012$) and pre-therapeutic serum Tg > 10 ng/mL ($p = 0.007$), indicating a potential link to poor prognosis. **Conclusion:** The established real-time PCR assay is a sensitive and specific method for detecting *TERT* promoter mutations in clinical samples. The high mutation rate and its correlation with unfavorable clinical features suggest that *TERT* promoter status may serve as a valuable prognostic biomarker, aiding in the personalization of treatment strategies for RAIR-DTC patients.

Keywords: *TERT* promoter mutation; Radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer; Differentiated thyroid carcinoma; Real-time PCR; Molecular biomarker.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư tuyến giáp thể biệt hóa (UTTGBH) chiếm tỷ lệ cao nhất (80 - 85%) trong ung thư tuyến giáp và thường có tiên lượng tốt [1]. Tuy nhiên, khoảng 10 - 30% BN sẽ tiến triển thành RAIR-DTC dẫn tới tình trạng điều trị thất bại và tiên lượng rất xấu với tỷ lệ sống thêm 10 năm chỉ dưới 10% [2]. Nghiên cứu về cơ chế phân tử của

RAIR-DTC với nhiều đột biến gene được xác định là có liên quan tới khả năng kháng iốt và tiên lượng xấu [3]. Một trong số đó là đột biến vùng khởi động của gene *TERT* promoter. Các nghiên cứu đã chứng minh đột biến *TERT* promoter (đặc biệt là các đột biến tại vị trí C228T và C250T) có tần suất cao trong UTTGBH và liên quan tới các đặc điểm lâm sàng bất lợi, nguy cơ tái

phát cao, di căn xa và giảm khả năng đáp ứng với liệu pháp iốt phóng xạ [4]. Vì vậy, việc thiết lập và chuẩn hóa một phương pháp phát hiện đột biến gene *TERT* promoter chính xác, tin cậy và có tính ứng dụng cao là cần thiết. Hơn nữa, việc đánh giá bước đầu về tần suất đột biến này trên nhóm ung thư tuyến giáp ở Việt Nam sẽ cung cấp thêm dữ liệu cơ sở quan trọng, là tiền đề cho các nghiên cứu mở rộng về sau, giúp hoàn thiện các phác đồ điều trị cá thể hóa cho người bệnh RAIR-DTC tại Việt Nam. Tuy nhiên, các nghiên cứu về vấn đề này còn nhiều hạn chế. Từ những lý do trên, chúng tôi tiến hành nghiên cứu với tiêu đề "Bước đầu đánh giá tình trạng đột biến gene *TERT* promoter ở BN RAIR-DTC bằng phương pháp real-time PCR" nhằm: *Góp phần nâng cao chất lượng chẩn đoán, tiên lượng và điều trị UTTGBH tại Việt Nam.*

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

Gồm 30 BN được chẩn đoán là RAIR-DTC điều trị và quản lý tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108.

* *Tiêu chuẩn lựa chọn*: Chẩn đoán mô bệnh học sau phẫu thuật cắt toàn bộ tuyến giáp là UTTGBH theo tiêu chuẩn của WHO (2022); có đặc điểm kháng iốt phóng xạ theo Hướng dẫn ATA (2015); có mẫu bệnh phẩm hạch tái phát

hoặc di căn vùng cổ được bảo quản dưới dạng FFPE.

* *Tiêu chuẩn loại trừ*: Các dạng ung thư tuyến giáp không phải thể biệt hóa; mắc kèm theo các bệnh ung thư khác; thiếu thông tin lâm sàng đầy đủ hoặc không đồng ý tham gia.

2. Phương pháp nghiên cứu

* *Thiết kế và tối ưu hóa phương pháp xét nghiệm phát hiện đột biến gene *TERT* promoter bằng real-time PCR*:

- Thiết kế Primer và Probe:

Primer và Probe được thiết kế đặc hiệu để phát hiện hai đột biến C228T và C250T ở vùng promoter của gene *TERT*:

Primer Forward:

5'-CCTGCCCCCTTCACCTTCCAG-3'

Primer Reverse:

5'-AGAGCGGAAAGGAAGGGGA-3'

Probe mutant:

5'-FAM/CCC+C+T+T+CCGG/3IABkFQ/-3'

Probe wild-type:

5'-HEX/CCC+C+C+T+CCGG/3IABkFQ/-3'

- Chuẩn bị mẫu DNA: DNA được chiết xuất từ mẫu mô FFPE bằng bộ kit GeneJET FFPE DNA Purification Kit (Thermo Fisher Scientific). Nồng độ DNA được đo và hiệu chỉnh về 50 ng/mẫu để đưa vào phản ứng.

- Tối ưu hóa các điều kiện phản ứng real-time PCR: Các thành phần của phản ứng và điều kiện nhiệt được tối ưu hóa để đạt hiệu quả khuếch đại cao và độ đặc hiệu tốt nhất.

Bảng 1. Các thông số tối ưu của phản ứng real-time PCR phát hiện đột biến gene *TERT* promoter.

Thành phần phản ứng	Thể tích tối ưu	Nồng độ cuối cùng
DNA mẫu	50ng	-
Primer Forward	0,4 μ M	400nM
Primer Reverse	0,4 μ M	400nM
Probe mutant	0,2 μ M	200nM
Probe wild-type	0,2 μ M	200nM
Q-Solution	1x	-
QuantiTect Probe RT-PCR Mastermix	1x	-
Thể tích phản ứng cuối cùng	20 μ L	-

- Chu kỳ nhiệt tối ưu: Hoạt hóa enzyme ở 95°C trong 15 phút. 50 chu kỳ khuếch đại: Biến tính 94°C trong 30 giây và lai ghép/kéo dài 64°C trong 60 giây. Kết thúc phản ứng: 98°C trong 10 phút.

* *Đánh giá bước đầu hiệu suất, độ nhạy và độ đặc hiệu của phương pháp real-time PCR:*

Để xác định độ nhạy và độ đặc hiệu của phương pháp real-time PCR, nhóm nghiên cứu tiến hành đánh giá trên 20 mẫu bệnh phẩm FFPE đã biết trước tình trạng đột biến (sử dụng phương pháp real-time PCR tiêu chuẩn và được xác nhận lại bằng phương pháp Sanger sequencing).

Sau đó, sử dụng phương pháp real-time PCR mà nhóm tối ưu và thiết lập để đánh giá bước đầu tình trạng đột biến trên một nhóm nhỏ gồm 30 BN ung thư tuyến giáp thể biệt hóa kháng iốt. Mẫu

bệnh phẩm là những mẫu bệnh phẩm hạch tái phát hoặc khối ung thư di căn vùng cổ được lấy sau phẫu thuật.

* *Xử lý số liệu:* Dữ liệu được nhập và xử lý bằng phần mềm thống kê SPSS 25.0. Đặc điểm dịch tễ, lâm sàng và phân bố đột biến gene được mô tả dưới dạng tần số, phần trăm, trung bình $\pm$ độ lệch chuẩn (Mean $\pm$ SD) hoặc trung vị (Median). Kiểm định thống kê phù hợp được sử dụng để phân tích mối liên quan với mức ý nghĩa thống kê $p < 0,05$.

3. Đạo đức nghiên cứu

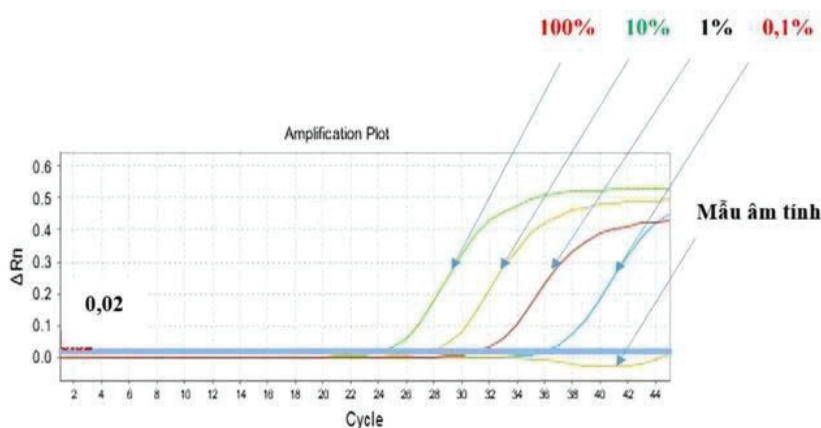
Nghiên cứu được thông qua Hội đồng Đạo đức của Học viện Quân y theo Quyết định số 734/CNChT-HĐĐĐ ngày 31/3/2021. Số liệu nghiên cứu được Bệnh Trung ương Quân đội 108 cho phép cho phép sử dụng và công bố. Nhóm tác giả cam kết không có xung đột lợi ích trong nghiên cứu.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

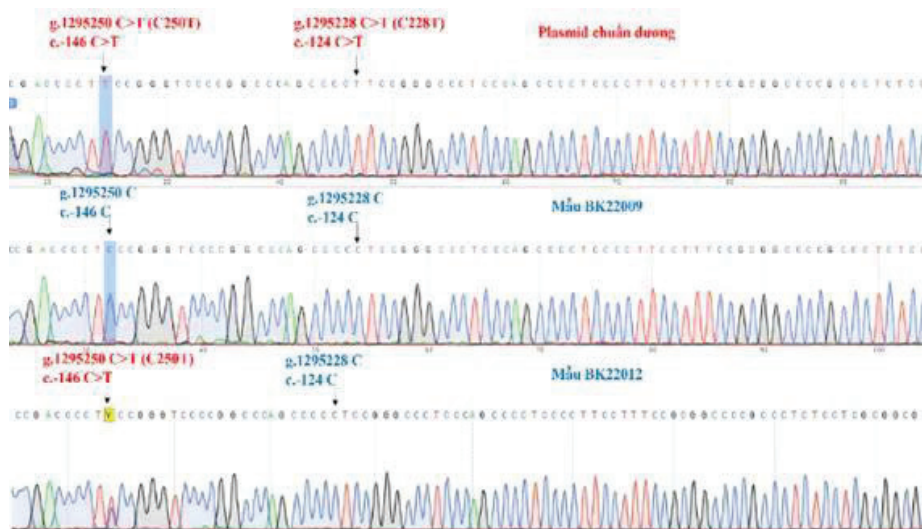
1. Thiết lập phương pháp phát hiện đột biến gene *TERT* promoter bằng kỹ thuật real-time PCR

* Kết quả tối ưu hóa quy trình real-time PCR:

Chúng tôi đã xây dựng và tối ưu hóa thành công phương pháp real-time PCR nhằm phát hiện các đột biến tại vị trí C228T và C250T của vùng promoter gene *TERT* trên các mẫu bệnh phẩm FFPE.



Hình 1. Hình ảnh phản ứng real-time PCR plasmid standard chuẩn dương mang đột biến gene *TERT* C228T và C250T.



Hình 2. Hình ảnh giải trình tự vùng gene khởi động gene *TERT* mẫu đột biến và mẫu thể đại.

** Đánh giá độ nhạy và độ đặc hiệu của phương pháp:*

Chúng tôi tiến hành đánh giá độ nhạy, độ đặc hiệu và độ ổn định của phương pháp real-time PCR mới thiết lập trên 20 mẫu DNA được tách chiết từ mô bệnh phẩm FFPE đã biết rõ trạng thái đột biến, trong đó có 10 mẫu dương tính và 10 mẫu âm tính.

Bảng 2. Độ nhạy, độ đặc hiệu và độ ổn định của phương pháp.

Phương pháp	Dương tính	Âm tính	Độ nhạy	Độ đặc hiệu
Đột biến <i>TERT</i> promoter	9	1	90%	100%
Không đột biến <i>TERT</i>	0	10		

Phương pháp real-time PCR mà nhóm nghiên cứu thiết lập có độ nhạy 90%, độ đặc hiệu đạt 100%, chứng tỏ tính ứng dụng tốt, phù hợp cho các xét nghiệm chẩn đoán lâm sàng thường quy.

2. Kết quả bước đầu đánh giá đột biến gene *TERT* promoter trên 30 BN RAIR-PTC

** Đặc điểm chung của BN nghiên cứu:*

Các đặc điểm chung của 30 BN RAIR-PTC được trình bày trong bảng sau:

Bảng 3. Đặc điểm chung của nhóm BN nghiên cứu (n = 30).

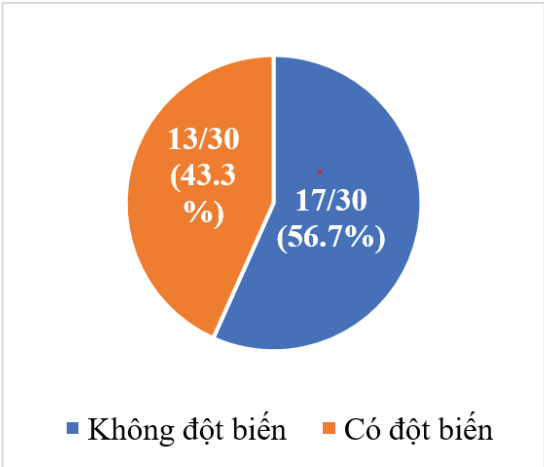
Đặc điểm	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%) hoặc giá trị trung bình
Tuổi (Mean $\pm$ SD)	-	50,67 $\pm$ 12,65
Nam/nữ (%)	10/20	33,3/66,7
Thời gian tái phát trung bình (tháng)	-	36,5 (19,5 - 63,75) (Min - Max: 7 - 210)
Tái phát tại hạch cổ (%)	29	96,7
Di căn xa (%)	4	13,3
Trung vị Tg trước điều trị ¹³¹ I (ng/mL)	-	14,76 (1,89 - 57,21) (Min - Max: 0,01 - 353,5)

BN ung thư tuyến giáp được chẩn đoán ở độ tuổi 50,67 $\pm$ 12,65. Tỷ lệ mắc ở nữ giới cao gấp 2 lần nam giới. Trung vị nồng độ Tg kích thích trước điều trị ¹³¹I lần

đầu là 14,76 ng/mL. BN xuất hiện tái phát, di căn sau khi điều trị thời gian trung bình là 36,5 tháng. Vị trí tái phát thường gặp tại hạch cổ chiếm 96,7%; di căn xa chiếm 13,3%.

** Tỷ lệ và phân bố đột biến gene TERT promoter:*

Kết quả xét nghiệm phát hiện đột biến *TERT* promoter bằng phương pháp real-time PCR trên nhóm 30 BN được thể hiện trong biểu đồ sau:



Hình 3. Tỷ lệ đột biến *TERT* promoter trên BN nghiên cứu (n = 30).

Trong 30 BN được nghiên cứu ban đầu, tỷ lệ đột biến gene *TERT* promoter là 43,3%.

** Mối liên quan giữa đột biến TERT promoter và đặc điểm lâm sàng:*

Chúng tôi đánh giá mối liên quan giữa sự hiện diện của đột biến gene *TERT* promoter và các đặc điểm lâm sàng ở nhóm BN nghiên cứu.

Bảng 4. Mối liên quan giữa đột biến *TERT* promoter với đặc điểm lâm sàng.

Đặc điểm	Có đột biến (n = 13)	Không đột biến (n = 17)	p
Tuổi (≥ 55 tuổi)	9 (69,2%)	4 (23,5%)	0,012
Giới tính (Nam)	6 (46,2%)	4 (23,5%)	0,255
Di căn xa	3 (23,1%)	1 (5,9%)	0,290
Tg huyết thanh (> 10 ng/mL)	11 (84,6%)	6 (35,3%)	0,007

BN mang đột biến *TERT* promoter có liên quan đáng kể đến độ tuổi mắc bệnh ≥ 55 tuổi ($p = 0,012 < 0,05$) và nồng độ Tg huyết thanh cao trước điều trị ^{131}I lần đầu ($p = 0,007 < 0,05$).

BÀN LUẬN

Phương pháp real-time PCR đã được thiết lập thành công với độ chính xác cao. Đánh giá ban đầu trên 30 BN RAIR-DTC cho thấy đột biến *TERT* promoter khá phổ biến và có liên quan rõ rệt tới độ tuổi và nồng độ Tg huyết thanh cao, là cơ sở quan trọng để triển khai kết quả này với số lượng mẫu lớn hơn và tiến tới ứng dụng trong thực tiễn lâm sàng. Trong nghiên cứu này, chúng tôi đã xây dựng và tối ưu hóa thành công phương pháp real-time PCR phát hiện các đột biến phổ biến của gene *TERT* promoter (C228T và C250T). So với các phương pháp xét nghiệm phân tử truyền thống như Sanger sequencing, phương pháp real-time PCR có nhiều ưu điểm nổi bật, đặc biệt là khả năng phát hiện nhanh chóng, độ đặc hiệu cao và hiệu quả về mặt chi phí cũng như thời gian thực hiện. Phương pháp real-time PCR cũng có khả năng thực hiện đồng thời trên số lượng lớn mẫu bệnh phẩm, tiết kiệm đáng kể thời gian và chi phí, rất phù hợp trong điều kiện ở các bệnh viện lớn. Tuy nhiên, phương pháp xét nghiệm này cũng có một số hạn chế cần được cân nhắc. Chất lượng DNA thu được từ các mẫu FFPE thường bị ảnh hưởng bởi tình trạng thoái biến, có thể làm giảm hiệu quả khuếch đại và độ nhạy trong một số trường hợp nhất định. Hơn nữa, dù real-time PCR có ưu thế vượt trội trong phát hiện các đột biến đã

biết trước, phương pháp này lại giới hạn trong việc phát hiện các đột biến mới hoặc hiếm gặp mà không nằm trong phạm vi thiết kế ban đầu. Trong tương lai, việc kết hợp kỹ thuật real-time PCR với các kỹ thuật khác như digital PCR (PCR kỹ thuật số) hoặc giải trình tự thế hệ mới (next generation sequencing - NGS) có thể giúp khắc phục hạn chế này. Đột biến *TERT* promoter được ghi nhận là yếu tố tiên lượng quan trọng, đặc biệt trong các trường hợp RAIR-PTC. Trong nghiên cứu này, tỷ lệ đột biến *TERT* promoter bước đầu xác định là 43,3%, tương đồng với kết quả của một số nghiên cứu lớn trên thế giới, như nghiên cứu của Liu và CS (Trung Quốc, 2020) [5] báo cáo tỷ lệ từ 30 - 50%, hay nghiên cứu của Melo và CS (Hoa Kỳ, 2014) [6] với tỷ lệ khoảng 40%. Những tương đồng này cho thấy việc sử dụng kỹ thuật real-time PCR để sàng lọc và phát hiện đột biến *TERT* promoter là phù hợp và đáng tin cậy. Phát hiện đột biến *TERT* promoter có ý nghĩa quan trọng trong xác định tiên lượng và xây dựng chiến lược điều trị cá thể hóa cho BN. Các kết quả phân tích trong nghiên cứu này đã cho thấy mối liên quan rõ rệt giữa đột biến *TERT* promoter với độ tuổi cao, tiến triển bệnh và xu hướng di căn xa. Các phát hiện này phù hợp với các kết quả quốc tế đã được công bố và cho thấy giá trị tiên lượng mạnh mẽ của đột biến này. Nhìn chung, việc phát triển

phương pháp xét nghiệm đột biến gene *TERT* promoter tại Việt Nam không chỉ tạo điều kiện thuận lợi cho việc ứng dụng vào thực hành lâm sàng mà còn là cơ sở cho các nghiên cứu nhằm làm rõ đặc điểm di truyền và tiên lượng của ung thư tuyến giáp tại Việt Nam.

KẾT LUẬN

Phương pháp real-time PCR phát hiện đột biến gene *TERT* promoter được thiết kế và tối ưu hóa trong nghiên cứu này cho thấy hiệu quả cao với độ đặc hiệu tuyệt đối và độ nhạy rất tốt, phù hợp ứng dụng trong thực hành chẩn đoán và điều trị lâm sàng. Kết quả bước đầu nghiên cứu trên 30 BN cho thấy tỷ lệ đột biến *TERT* promoter khá cao (43,3%), thể hiện mối liên hệ rõ rệt với các yếu tố tiên lượng xấu ở RAI-DTC. Những kết quả này củng cố thêm giá trị quan trọng của xét nghiệm phát hiện đột biến *TERT* promoter trong quản lý lâm sàng, hỗ trợ định hướng chiến lược điều trị cá thể hóa và nâng cao hiệu quả điều trị ở BN RAI-DTC.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Laha D, Nilubol N, Boufraquech M. New therapies for advanced thyroid cancer.

Front Endocrinol (Lausanne). 2020; 11:82. DOI: 10.3389/fendo.2020.00082.

2. Spitzweg C, Bible KC, Hofbauer LC, Morris JCJTID, endocrinology. Advanced radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer: The sodium iodide symporter and other emerging therapeutic targets. *The Lancet Diabetes and Endocrinology*. 2014; 2(10):830-842.

3. Fagin JA, Wells SA, Jr. Biologic and clinical perspectives on thyroid cancer. *N Engl J Med*. Dec 8 2016; 375(23):2307. DOI: 10.1056/NEJMc1613118.

4. Yang X, Li J, Li X, al. e. *TERT* promoter mutation predicts radioiodine-refractory character in distant metastatic differentiated thyroid cancer. *Journal of Nuclear Medicine*. 2017; 58(2):258-265.

5. Liu J, Liu R, Shen X, Zhu G, Li B, Xing MJJoNM. The genetic duet of BRAF V600E and *TERT* promoter mutations robustly predicts loss of radioiodine avidity in recurrent papillary thyroid cancer. 2020; 61(2):177-182.

6. Melo M, da Rocha AG, Vinagre J, et al. *TERT* promoter mutations are a major indicator of poor outcome in differentiated thyroid carcinomas. 2014; 99(5):E754-E765.

**ĐÁNH GIÁ HIỆU QUẢ ĐIỀU TRỊ CỦA PHÁC ĐỒ SOFOSBUVIR
KẾT HỢP VELPATASVIR TRÊN NGƯỜI BỆNH VIÊM GAN VIRUS C
MẠN TÍNH TẠI BỆNH VIỆN QUÂN Y 103 VÀ BỆNH VIỆN
TRUNG ƯƠNG QUÂN ĐỘI 108 (TỪ THÁNG 5/2021 - 7/2024)**

Nguyễn Hoàng Thành^{1}, Phạm Minh Trung²*

Tóm tắt

Mục tiêu: Đánh giá hiệu quả điều trị trên người bệnh (NB) viêm gan virus C mạn tính bằng phác đồ Sofosbuvir/Velpatasvir. **Phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu hồi cứu, tiền cứu, mô tả, theo dõi dọc trên 40 NB điều trị tại Bệnh viện Quân y 103 và Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 từ tháng 5/2021 - 7/2024. **Kết quả:** Biểu hiện lâm sàng có cải thiện sau kết thúc điều trị. Tỷ lệ mệt mỏi giảm từ 80% trước điều trị xuống 20% khi kết thúc điều trị và 7,5% ở 12 tuần sau kết thúc điều trị. Tỷ lệ tăng enzyme gan (AST, ALT) và Bilirubin toàn phần trước điều trị lần lượt là 77,5%; 87,5% và 40%, giảm còn 10%; 12,5% và 12,5% sau 12 tuần có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Tỷ lệ đáp ứng virus bền vững (SVR12) đạt 100%. Một số tác dụng không mong muốn gồm: Đau bụng (10%), đau đầu và mệt mỏi (5%), chóng mặt và mất ngủ (2,5%). **Kết luận:** Phác đồ Sofosbuvir/Velpatasvir điều trị viêm gan virus C mạn tính đạt hiệu quả cao với cải thiện lâm sàng rõ rệt tại thời điểm kết thúc điều trị và tuần 12 sau điều trị, SVR12 đạt 100%. Không ghi nhận tác dụng không mong muốn buộc NB phải ngừng thuốc.

Từ khóa: Viêm gan virus C mạn tính; Phác đồ Sofosbuvir/Velpatasvir; Kết quả điều trị.

**EVALUATION OF THE TREATMENT EFFICACY OF THE
SOFOSBUVIR/VELPATASVIR REGIMEN IN PATIENTS WITH
CHRONIC HEPATITIS C AT MILITARY HOSPITAL 103 AND
108 MILITARY CENTRAL HOSPITAL (FROM MAY 2021 TO JULY 2024)**

Abstract

Objectives: To evaluate the therapeutic efficacy of the Sofosbuvir/Velpatasvir regimen in the treatment of chronic hepatitis C. **Methods:** A retrospective, prospective,

¹Bộ môn - Khoa Truyền nhiễm, Bệnh viện Quân y 103, Học viện Quân y

²Bệnh viện Quân y 121

*Tác giả liên hệ: Nguyễn Hoàng Thành (hoangthanh27081991hvqy@gmail.com)

Ngày nhận bài: 07/5/2025

Ngày được chấp nhận đăng: 22/7/2025

<http://doi.org/10.56535/jmpm.v50i7.1336>

descriptive, and longitudinal study was conducted on 40 patients treated at Military Hospital 103 and 108 Military Central Hospital from May 2021 to July 2024. **Results:** Clinical symptoms improved after completion of treatment. The fatigue rate decreased from 80% before treatment to 20% at the end of treatment and to 7.5% at 12 weeks post-treatment. The proportion of patients with elevated liver enzymes (AST, ALT) and total bilirubin before treatment was 77.5%, 87.5%, and 40%, respectively, which decreased significantly to 10%, 12.5%, and 12.5% at 12 weeks post-treatment ($p < 0.05$). The sustained virologic response at 12 weeks post-treatment (SVR12) was achieved in 100% of patients. Reported adverse events included abdominal bloating (10%), headache and fatigue (5%), dizziness and insomnia (2.5%). **Conclusion:** The Sofosbuvir/Velpatasvir regimen demonstrated high efficacy in the treatment of chronic hepatitis C, with marked clinical improvement observed at the end of treatment and at 12 weeks post-treatment. SVR12 was achieved in 100% of patients. No adverse events required discontinuation of therapy.

Keywords: Chronic hepatitis C; Sofosbuvir/Velpatasvir regimen; Treatment outcomes.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Các phác đồ điều trị viêm gan virus C mạn tính trước đây chủ yếu dựa trên Interferon và việc xét nghiệm kiểu gene là bắt buộc trước khi điều trị. Những năm gần đây với sự ra đời của các thuốc uống kháng virus trực tiếp (Direct acting antivirals - DAA), cho thấy hiệu quả cao với các ưu điểm như tác dụng trên tất cả các kiểu gene, ít tác dụng không mong muốn, sử dụng đường uống, thời gian điều trị chỉ từ 12 - 24 tuần và không cần chỉnh liều trên bệnh nhân suy thận [1]. Các nghiên cứu trên thế giới cho thấy, đáp ứng điều trị với phác đồ DAA trong thực tế thay đổi phụ thuộc vào từng nhóm quần thể NB, dao

động từ 77% ở nhóm nghiện chích ma túy đến 98% ở nhóm suy thận mạn lọc máu chu kỳ [2, 3]. Phác đồ Sofosbuvir (SOF) kết hợp Velpatasvir (VEL) được Cơ quan Quản lý Thuốc và Thực phẩm Mỹ (FDA) cấp phép điều trị cho NB viêm gan virus C vào năm 2016 [4]. Phác đồ VEL kết hợp SOF là một trong những phác đồ thuốc DAA cho hiệu quả điều trị rất cao và được điều trị tại Việt Nam từ những năm 2017 - 2018 nhưng chưa có nhiều báo cáo về hiệu quả thực tế của phác đồ điều trị; vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu nhằm: *Đánh giá hiệu quả điều trị của phác đồ SOF kết hợp VEL trên NB viêm gan virus C mạn tính.*

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

Gồm 40 NB được chẩn đoán viêm gan virus C mạn tính theo Tiêu chuẩn chẩn đoán của Bộ Y tế (Quyết định 2065/QĐ-BYT năm 2021) được điều trị ngoại trú với phác đồ Sofosbuvir/Velpatasvir tại Bệnh viện Quân y 103 và Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 từ tháng 5/2021 - 7/2024.

** Tiêu chuẩn lựa chọn:*

NB ≥ 18 tuổi, không phân biệt giới tính. Được chẩn đoán viêm gan virus C mạn tính theo Hướng dẫn chẩn đoán, điều trị bệnh viêm gan virus C của Bộ Y tế (2021) [5]: Anti-HCV (+) và HCV-RNA (+) hoặc tải lượng HCV-RNA trên ngưỡng phát hiện. NB được phát hiện nhiễm virus viêm gan C > 6 tháng. NB mới phát hiện lần đầu viêm gan virus C, chưa từng điều trị phác đồ điều trị viêm gan virus C trước đó. NB được chẩn đoán và theo dõi điều trị ngoại trú bằng phác đồ SOF/VEL tại Bệnh viện Quân y 103 và Bệnh viện Trung ương Quân đội 108.

** Tiêu chuẩn loại trừ:*

NB bỏ điều trị hoặc mất theo dõi trong quá trình điều trị; đồng nhiễm HIV, HBV; lạm dụng rượu; phụ nữ có thai hoặc đang cho con bú.

2. Phương pháp nghiên cứu

** Thiết kế nghiên cứu:* Nghiên cứu hồi cứu, tiến cứu, mô tả và theo dõi dọc.

** Cỡ mẫu và chọn mẫu:*

Chọn mẫu thuận tiện, không tính cỡ mẫu do đây là nghiên cứu mô tả ban đầu tại 2 bệnh viện lớn trong Quân đội, từ đó làm cơ sở cho các nghiên cứu lớn hơn trong tương lai.

** Các bước tiến hành nghiên cứu:*

Thu thập hồ sơ bệnh án của các đối tượng viêm gan virus C mạn tính thỏa mãn các tiêu chuẩn lựa chọn và loại trừ, được điều trị bằng phác đồ Sofosbuvir/Velpatasvir trong 12 tuần. Ghi nhận thông tin các triệu chứng trước điều trị, triệu chứng không mong muốn trong quá trình điều trị, các chỉ số cận lâm sàng được thực hiện vào nghiên cứu. Xét nghiệm định lượng virus RNA-HCV trong máu được sử dụng trong nghiên cứu là hệ thống Cobas TaqMan HCV có ngưỡng phát hiện RNA-HCV từ 15 UI/mL đến 10.000.000 UI/mL. Đánh giá đáp ứng điều trị về chỉ số sinh hóa, đáp ứng virus khi kết thúc điều trị, đáp ứng virus bền vững (SVR) HCV-RNA âm tính ở tuần thứ 12 sau khi kết thúc điều trị.

** Xử lý số liệu:* Bằng phần mềm thống kê y học SPSS 22.0.

3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu được thông qua Hội đồng Đạo đức của Học viện Quân y theo Quyết định số 2404/QĐ-HVQY ngày 25/6/2024, được Bệnh viện Quân y 103 và Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 cho phép tiến hành

nghiên cứu, thu thập số liệu và công bố. Mọi thông tin NB đều được giữ kín. Nhóm tác giả cam kết các số liệu, kết quả trong nghiên cứu là trung thực và chưa công bố trong bất kỳ công trình nào khác và không có xung đột lợi ích trong nghiên cứu.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

1. Sự thay đổi về triệu chứng lâm sàng

Bảng 1. Kết quả điều trị thay đổi triệu chứng lâm sàng (n = 40).

Triệu chứng	T ₀		T ₁₂		T ₂₄	
	n	%	n	%	n	%
Mệt mỏi	32	80,0	8	20,0	3	7,5
Khó tiêu	16	40,0	3	7,5	0	0
Đau tức hạ sườn phải	7	17,5	0	0	0	0
Buồn nôn, nôn	4	10,0	0	0	0	0
Ngứa	2	5,0	0	0	0	0
Mất ngủ	1	2,5	1	2,5	0	0
Vàng da	8	20,0	2	5,0	0	0
Sút cân	2	5,0	0	0	0	0
Tuổi trung bình	55,7 ± 13,8 tuổi					
Giới tính nam	30/40 NB (75%)					
Xơ gan	23/40 NB (57,5%)					

(T₀: Thời điểm bắt đầu điều trị; T₁₂: Thời điểm kết thúc điều trị; T₂₄: 12 tuần sau kết thúc điều trị)

Tuổi trung bình là 55,7 ± 13,8; giới tính nam là 75%; 23/40 NB (57,5%) có xơ gan. Khi kết thúc điều trị còn 20% NB mệt mỏi, 7,5% khó tiêu và 2,5% mất ngủ. Ở tuần thứ 12 sau khi kết thúc điều trị còn 7,5% NB mệt mỏi.

2. Sự thay đổi về chỉ số cận lâm sàng và tải lượng virus viêm gan C theo kiểu gene

Bảng 2. Kết quả điều trị thay đổi kết quả các chỉ số AST, ALT, GGT, Billirubin toàn phần.

Chỉ số		T ₀		T ₁₂		T ₂₄		p
		n	%	n	%	n	%	
AST (U/L)	≤ 40	9	22,5	28	70,0	36	90,0	0,003*
	> 40	31	77,5	12	30,0	4	10,0	
ALT (U/L)	≤ 40	5	12,5	27	67,5	35	87,5	0,021*
	> 40	35	87,5	13	32,5	5	12,5	
Bilirubin toàn phần (μmol/L)	≤ 17	22	55,0	27	67,5	39	97,5	0,041*
	> 17	18	45,0	13	32,5	1	2,5	

(* T-test $p < 0,05$; T₀: Thời điểm bắt đầu điều trị; T₁₂: Thời điểm kết thúc điều trị; T₂₄: 12 tuần sau kết thúc điều trị)

Tại thời điểm trước điều trị có 77,5% chỉ số AST cao, 87,5% chỉ số ALT cao, 45% chỉ số Bilirubin toàn phần cao hơn mức bình thường. Ở tuần thứ 12 sau khi kết thúc điều trị còn 10% chỉ số AST cao, 12,5% chỉ số ALT cao và 2,5% chỉ số Bilirubin toàn phần cao hơn mức bình thường. Kết quả sự thay đổi tỷ lệ bình thường các chỉ số AST, ALT, Bilirubin toàn phần trước và sau điều trị thay đổi khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Bảng 3. Thay đổi tải lượng virus viêm gan C theo kiểu gene.

Kiểu gene	Số lượng (n)	Tải lượng virus (UI/mL)			
		Trung vị	T ₀ Tứ phân vị	T ₁₂	T ₂₄
Gene 1	10	758.000	409.000 - 4.144.500	Âm tính	Âm tính
Gene 6	14	1.514.000	506.900 - 7.410.000	Âm tính	Âm tính
Gene 2	1	1.205.000	-	Âm tính	Âm tính
Gene 3	2	907.000	605.000 - 1.490.000	Âm tính	Âm tính
Chưa xác định	13	1.083.000	543.000 - 3.560.000	Âm tính	Âm tính
Tổng	40	-	-	Âm tính	Âm tính

(T₀: Thời điểm bắt đầu điều trị; T₁₂: Thời điểm kết thúc điều trị; T₂₄: 12 tuần sau kết thúc điều trị)

Giá trị trung vị kiểu gene 6 cao nhất với trung vị $1,514 \times 10^6$, tứ phân vị 506.900 - 7.410.000 UI/mL. Thấp nhất là kiểu gene 1 với trung vị $0,758 \times 10^6$, tứ phân vị 409.000 - 4.144.500 UI/mL. Khi kết thúc điều trị, tất cả NB được xét nghiệm đánh giá HCV-RNA âm tính (đạt 100%), Ở tuần thứ 12 sau khi kết thúc điều trị, tất cả NB đều đạt chỉ số HCV-RNA âm tính (đạt 100%).

3. Một số tác dụng không mong muốn của thuốc kháng virus

Bảng 4. Tác dụng không mong muốn.

Tác dụng không mong muốn	Trong 4 tuần đầu	Từ tuần thứ 5 đến tuần 12	Từ tuần 13 đến tuần 24
Đầy bụng	4 (10,0%)	2 (5,0%)	0
Mệt mỏi	2 (5,0%)	0	0
Đau đầu	2 (5,0%)	0	0
Mất ngủ	1 (2,5%)	0	0
Chóng mặt	1 (2,5%)	0	0
Tác dụng không mong muốn nghiêm trọng phải ngừng điều trị	0	0	0

Trong 4 tuần đầu điều trị, không có NB nào phải ngừng điều trị do tác dụng không mong muốn của thuốc, có 10% gặp triệu chứng đầy bụng, 5% đau đầu và mệt mỏi, 2,5% chóng mặt và mất ngủ. Từ tuần thứ 5 - 12 điều trị còn 2 trường hợp (5,0%) còn triệu chứng đầy bụng. Các triệu chứng khác không còn được ghi nhận. Từ tuần thứ 13 - 24 điều trị không còn trường hợp nào ghi nhận tác dụng không mong muốn.

BÀN LUẬN

1. Kết quả thay đổi triệu chứng lâm sàng

Tác giả Phạm Viết Vinh (2023) ghi nhận tỷ lệ các triệu chứng lâm sàng giảm rõ rệt sau điều trị, cụ thể đến tuần thứ 12 sau khi kết thúc điều trị, chỉ còn 3% NB còn cảm thấy mệt mỏi, trong khi các triệu chứng khác như đau

tức hạ sườn phải, vàng da, và ăn kém đều giảm xuống 0% [6]. Kết quả này phù hợp với nhiều nghiên cứu, cho thấy việc đạt được đáp ứng SVR12 không chỉ giảm về tải lượng virus viêm gan C mà còn góp phần cải thiện rõ rệt các triệu chứng lâm sàng, bao gồm cả triệu chứng cơ năng và thực thể, giúp nâng cao chất lượng sống cho NB.

2. Kết quả điều trị thay đổi chỉ số cận lâm sàng và tải lượng virus

Đánh giá kết quả điều trị các chỉ số khi kết thúc điều trị (T_{12}) và ở tuần thứ 12 sau khi kết thúc điều trị (T_{24}) cho thấy giảm tỷ lệ tăng enzyme gan. Ở tuần thứ 12 sau khi kết thúc điều trị, chỉ còn 10% AST, 12,5% ALT cao hơn mức bình thường. Sự cải thiện nhóm triệu chứng cận lâm sàng enzyme gan thay đổi có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Kết quả nghiên cứu của tác giả Q Xu (2021) trong nghiên cứu tiến cứu, đa trung tâm tuyển chọn các NB từ 10 địa điểm ở Tây Bắc Trung Quốc cho thấy nồng độ Bilirubin toàn phần, ALT, AST trong huyết thanh giảm (tất cả $p < 0,05$), cũng như tăng albumin và số lượng tiểu cầu (tất cả $p < 0,001$) ở tuần thứ 12 sau khi kết thúc điều trị [7]. Do đó việc điều trị phác đồ thuốc kháng virus đạt kết quả tốt, các triệu chứng lâm sàng của NB đều thuyên giảm sau khi kết thúc điều trị.

Theo kết quả nghiên cứu của chúng tôi, ở tuần thứ 12 và tuần thứ 24 điều trị, tất cả 40 NB đều có tải lượng virus dưới ngưỡng phát hiện (100%), đạt đáp ứng virus bền vững ở tất cả các kiểu gene. Tác giả Trần Tú Oanh (2018) nghiên cứu kết quả điều trị viêm gan virus C bằng phác đồ Sofosbuvir/Ledipavir trong 12 tuần cho kết quả ghi nhận SVR12 đạt 100% [8]. Nghiên cứu của Q Xu (2021) cũng báo cáo tương tự với

100% đạt SVR12 ở tuần thứ 12 sau điều trị [7]. Hai tác giả trên chỉ nghiên cứu về kết quả điều trị đáp ứng virus bền vững ở tuần thứ 12 sau điều trị. Việc đạt được SVR12 có ý nghĩa virus không còn phát hiện được trong máu, nguy cơ tái phát bệnh rất thấp và nguy cơ biến chứng xơ gan, ung thư gan cũng giảm đáng kể.

3. Kết quả một số tác dụng không mong muốn

Nghiên cứu của chúng tôi theo dõi một số tác dụng không mong muốn của phác đồ điều trị nhằm có các phương án dự phòng kịp thời. Kết quả cho thấy trong quá trình điều trị, có 10% gặp triệu chứng đầy bụng, 5% đau đầu và mệt mỏi, 2,5% chóng mặt và mất ngủ. Các tác dụng không mong muốn này đều là các triệu chứng nhẹ, ít gây ảnh hưởng tới quá trình điều trị bệnh và chúng tôi ghi nhận không có tác dụng phụ nghiêm trọng nào khiến NB phải dừng thuốc. Việc hạn chế tối đa các tác dụng không mong muốn bằng biện pháp dự phòng giúp NB có thể tuân thủ điều trị và duy trì điều trị đạt hiệu quả tối đa.

KẾT LUẬN

NB viêm gan virus C mạn tính điều trị phác đồ SOF kết hợp VEL có biểu hiện lâm sàng cải thiện tốt ở thời điểm kết thúc điều trị và tuần 12 sau điều trị. Tỷ lệ khỏi bệnh đáp ứng virus bền vững ở tuần thứ 12 đạt 100% sau khi kết thúc

điều trị. Không ghi nhận tác dụng không mong muốn nghiêm trọng phải dừng thuốc.

Lời cảm ơn: Chúng tôi chân thành cảm ơn Ban Giám đốc Bệnh viện Quân y 103 và Bệnh viện Trung ương Quân đội 108, cùng các đồng nghiệp đã giúp đỡ trong quá trình thu thập số liệu và những NB đã tham gia nghiên cứu.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Ayman Geddawy, Yasmine F Ibrahim, Nabil M Elbahie, et al. Direct Acting Anti-hepatitis C Virus Drugs: Clinical pharmacology and future direction. *Journal of Translational Internal Medicine*. Mar 2017; 5(1):8-17.
2. Sergio M Borgia, Janet Dearden, Eric M Yoshida, et al. Sofosbuvir/velpatasvir for 12 weeks in hepatitis C virus-infected patients with end-stage renal disease undergoing dialysis. *Journal of Hepatology*. 2019; 71(4):660-665.
3. Radha K Dhiman, Gagandeep S. Grover, Madhumita Premkumar, et al. Outcomes of real-world integrated HCV microelimination for people who inject drugs: An expansion of the punjab model. *eClinicalMedicine*. 2021 Oct 17; 41:101148.
4. JK Rockstroh, S Bhagani, RH Hyland, et al. Ledipasvir-sofosbuvir for 6 weeks to treat acute hepatitis C virus genotype 1 or 4 infection in patients with HIV coinfection: An open-label, single-arm trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2017; 2(5):347-353.
5. Bộ Y tế. Hướng dẫn chẩn đoán, điều trị bệnh Viêm gan virus C. Quyết định số: 2065/QĐ-BYT, của Bộ Y tế ngày 29 tháng 4 năm 2021. 2021:1-22.
6. Phạm Việt Vinh. Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng trước và sau điều trị bệnh nhân viêm gan virus C có đồng nhiễm viêm gan virus B. *Luận văn Thạc sĩ Y học*. Đại học Y Hà Nội. 2023.
7. Q Xu, W Zhang, YX Ma, et al. Twelve-week of sofosbuvir/velpatasvir therapeutic regimen for chronic hepatitis C patients in northwest region of China: A real-world multicenter clinical study. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi*. 2021; 29(11):1046-1052.
8. Trần Tú Oanh. Đánh giá đáp ứng điều trị của thuốc Sofosbuvir kết hợp Ledipasvir trong điều trị viêm gan virus C mạn tính. *Luận văn Thạc sĩ Y học*. Đại học Y Hà Nội. 2018.

NGHIÊN CỨU CÁC YẾU TỐ LIÊN QUAN ĐẾN BIỂU HIỆN TRẦM CẢM Ở NGƯỜI BỆNH GÚT

Vũ Đức Anh^{1*}, Nguyễn Đức Công²

Tóm tắt

Mục tiêu: Xác định tỷ lệ trầm cảm theo thang điểm PHQ-9 và tìm hiểu mối liên quan giữa tỷ lệ trầm cảm với một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng ở người bệnh (NB) gút. **Phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả, cắt ngang trên 110 NB gút được thăm khám lâm sàng, chẩn đoán, điều trị ngoại trú và sử dụng thang điểm PHQ-9 tại Khoa Tim mạch - Khớp - Nội tiết, Bệnh viện Quân y 175 từ tháng 8/2024 - 3/2025. **Kết quả:** Có mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa tỷ lệ trầm cảm theo thang điểm PHQ-9 với giới tính, học vấn, tình trạng kinh tế, thời gian mắc bệnh, số đợt tái phát, mức độ đau và sự hiện diện của hạt tophi ở NB gút. Không có mối liên quan giữa tỷ lệ trầm cảm với tuổi, tình trạng hôn nhân và tăng acid uric. **Kết luận:** Cần có biện pháp dự phòng, chẩn đoán sớm, điều trị hiệu quả ở NB gút mắc trầm cảm.

Từ khóa: Bệnh Gút; Trầm cảm; Thang điểm PHQ-9.

RESEARCH ON FACTORS RELATED TO DEPRESSION IN GOUT PATIENTS

Abstract

Objectives: To determine the rate of depression according to the PHQ-9 scale and study the relationship between the rate of depression and some clinical and paraclinical characteristics in gout patients. **Methods:** A cross-sectional descriptive study was conducted on 110 gout patients diagnosed and treated as outpatients, using clinical examination and the PHQ-9 scale, at the Department of Cardiology - Rheumatology - Endocrinology, Military Hospital 175 from August 2024 to March 2025. **Results:** There was a significant relationship between the rate of depression according to the PHQ-9 scale and gender, education, economic status,

¹Phân hiệu phía Nam, Học viện Quân y

²Trường Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch

*Tác giả liên hệ: Vũ Đức Anh (Drvuanh2412@gmail.com)

Ngày nhận bài: 17/6/2025

Ngày được chấp nhận đăng: 25/7/2025

<http://doi.org/10.56535/jmpm.v50i7.1401>

duration of illness, number of flares, pain level, and presence of tophi in gout patients. No association was found between the rate of depression and age, marital status, and hyperuricemia. **Conclusion:** There is a need for preventive measures, early diagnosis, and effective treatment in gout patients with depression.

Keywords: Gout; Depression; PHQ-9 scale.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Gút là bệnh viêm khớp vi tinh thể do rối loạn chuyển hóa nhân purin gây ra. Tỷ lệ mắc gút trên toàn cầu đã tăng nhanh chóng, tùy thuộc vào dân số nghiên cứu, tỷ lệ mắc gút dao động từ < 1 - 6,8% [1]. Với 95% là nam giới, trung niên (30 - 40 tuổi), nữ giới thường gặp ở 60 - 70 tuổi [2].

Rối loạn trầm cảm là một trong những bệnh không lây nhiễm, đã và đang dần trở thành bệnh lý phổ biến nhất hiện nay, gây ra khoảng 14% gánh nặng bệnh tật toàn cầu. Tại Việt Nam, ước tính gần 15% dân số đang mắc các rối loạn tâm thần phổ biến, trong đó có bệnh gút [3]. Triệu chứng đau, hạn chế chức năng vận động, hạt tophi dưới da cũng như quá trình điều trị thuốc lâu dài, tác dụng phụ của thuốc, gánh nặng kinh tế và tâm lý lo lắng ở NB gút vừa là nguyên nhân, cũng là yếu tố thúc đẩy trầm cảm.

Nghiên cứu của Ting Fu và CS (2017) cho thấy tỷ lệ trầm cảm trên thang điểm PHQ-9 ở NB gút là 15% [4], theo tác giả Xinyi Hao và Aiping Wang (2024) cho thấy tỷ lệ trầm cảm ở NB gút là 25,16% [5]. Nguyễn Đình Hoàng và

CS (2021) không thấy có mối liên quan giữa các yếu tố như tuổi, giới tính, trình độ học vấn, tình trạng kinh tế, tình trạng hôn nhân hay thời gian mắc bệnh đến trầm cảm ở NB gút mạn tính [6]. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu một số yếu tố liên quan đến rối loạn trầm cảm ở NB gút nhằm: *Tìm hiểu các yếu tố liên quan và dự đoán rối loạn trầm cảm ở nhóm NB này để có thêm cơ sở cho các biện pháp nâng cao chất lượng cuộc sống.*

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

Gồm 110 NB gút được chẩn đoán và điều trị ngoại trú tại Khoa Tim mạch - Khớp - Nội tiết, Bệnh viện Quân y 175 từ tháng 8/2024 - 3/2025.

* *Tiêu chuẩn lựa chọn:* NB đồng ý tham gia nghiên cứu và được chẩn đoán gút bởi các bác sĩ chuyên Khoa Tim mạch - Khớp - Nội tiết, Bệnh viện Quân y 175 dựa theo tiêu chuẩn của ACR/EULAR (2015) [7].

* *Tiêu chuẩn loại trừ:* NB lạm dụng rượu, nghiện rượu, sử dụng ma túy, có các bệnh cơ thể nặng kèm theo làm hạn chế khả năng giao tiếp. NB có bất cứ

một giai đoạn trầm cảm nào trước khi khởi phát gút.

2. Phương pháp nghiên cứu

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

* *Phương pháp chọn mẫu:* Thuận tiện.

* *Thu thập số liệu:* Sử dụng bệnh án nghiên cứu được thiết kế phù hợp với mục tiêu, phỏng vấn, thăm khám lâm sàng, cận lâm sàng và đánh giá rối loạn trầm cảm bằng bộ câu hỏi trong thang điểm PHQ-9.

* *Xử lý số liệu:* Bằng phần mềm STATA 14. Tiến hành phân tích thống

kê mô tả, tính tần suất, so sánh các tỷ lệ, mối liên quan.

3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu được sự chấp thuận của Hội đồng Đạo đức Bệnh viện Quân y 175 theo Giấy chứng nhận số 3486/GCN- HDDĐ ngày 31/7/2024 và được sự tự nguyện hợp tác của NB. Số liệu nghiên cứu 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 và chịu hoàn toàn trách nhiệm nếu có vấn đề xảy ra.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Bảng 1. Đặc điểm chung.

	Đặc điểm	Số BN (n)	Tỷ lệ (%)
Tuổi	< 40	7	6,4
	40 - 59	36	32,7
	≥ 60	67	60,9
Giới tính	Nam	88	80
	Nữ	22	20
Trình độ học vấn	Mù chữ, tiểu học	5	4,5
	Trung học cơ sở	18	16,4
	Trung học phổ thông	15	13,6
	Trung cấp - cao đẳng - đại học - sau đại học	72	65,5

	Đặc điểm	Số BN (n)	Tỷ lệ (%)
Nghề nghiệp	Công nhân - nông dân	14	12,7
	Kinh doanh	15	13,7
	Thất nghiệp	1	0,9
	Cán bộ	13	11,8
	Nghỉ hưu	67	60,9
Tình trạng hôn nhân	Có vợ hoặc chồng	73	66,4
	Chưa kết hôn, ly hôn, ly thân, góa	37	33,6
Tình trạng kinh tế	Khó khăn	12	10,9
	Trung bình	65	59,1
	Khá giả	33	30,0
Khu vực sinh sống	Nông thôn	21	19,1
	Thành thị	89	80,9
Thời gian mắc bệnh	0 - 5 năm	39	35,4
	6 - 10 năm	42	38,2
	> 10 năm	29	26,4
Mức độ đau	Không đau	26	23,6
	Đau nhẹ	20	18,2
	Đau vừa	57	51,8
	Đau nặng	7	6,4

Tuổi trung bình của đối tượng nghiên cứu là $60,9 \pm 13,0$, thấp nhất là 23 tuổi và cao nhất là 86 tuổi. Trong đó, nhóm ≥ 60 tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất (60,9%). Tỷ lệ nam giới chiếm đa số (80,0%), cao

hơn so với nữ giới tham gia nghiên cứu (20,0%). Trong nghiên cứu, tỷ lệ NB có trình độ học vấn trung cấp - cao đẳng - đại học chiếm tỷ lệ cao nhất (65,5%). Đa số NB thuộc nhóm đã nghỉ hưu

(60,9%). NB thất nghiệp chiếm tỷ lệ thấp nhất (0,9%). Tỷ lệ NB thuộc nhóm có vợ hoặc chồng chiếm đa số (66,4%), cao hơn so với tỷ lệ NB chưa kết hôn, ly hôn, ly thân, goá (33,6%). NB trong nghiên cứu có tình trạng kinh tế chủ yếu ở mức trung bình (59,1%), các trường hợp khó khăn chiếm tỷ lệ thấp (10,9%), khá giả chiếm 29,7%. Phân bố NB chủ yếu ở thành thị (80,9%) và chỉ 19,1% NB ở nông thôn. NB có thời gian mắc bệnh gút đa số từ 6 - 10 năm (38,2%). Phần lớn NB có biểu hiện đau vừa theo thang đo VAS (51,8%).

2. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của đối tượng nghiên cứu

Bảng 2. Đặc điểm lâm sàng.

Đặc điểm lâm sàng	$\bar{X} \pm SD$	Min	Max
Số khớp sưng, đau	$1,6 \pm 1,4$	0	6
Số cục tophi	$0,5 \pm 1,0$	0	5
Số lần tái phát trong năm	$2,0 \pm 0,7$	1	4
Acid uric ($\mu\text{mol/L}$)	$493,0 \pm 108,7$	200,4	899,8

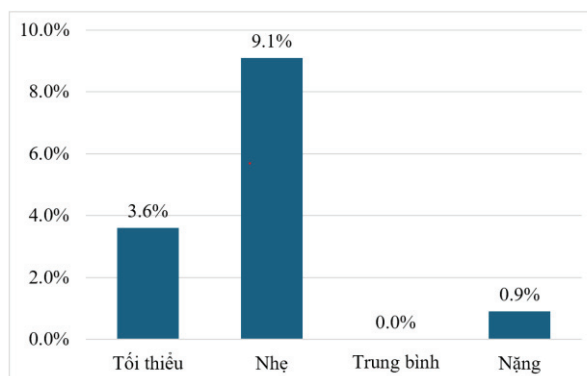
Nhóm NB tham gia nghiên cứu có từ 0 - 6 khớp sưng, đau với trung bình 1,6 khớp/NB. Về số cục tophi, NB có từ 0 - 5 cục với trung bình 0,5 cục/NB. Trong 1 năm, NB tái phát từ 1 - 4 lần, trung bình là 2 lần/NB. Nồng độ acid uric trong máu của NB phân bố trong khoảng từ 200,4 - 899,8 $\mu\text{mol/L}$ với trung bình 493,5 $\mu\text{mol/L/NB}$.

3. Mối liên quan giữa trầm cảm theo thang điểm PHQ-9 với một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng ở đối tượng nghiên cứu

Bảng 3. Tỷ lệ trầm cảm theo thang điểm PHQ-9.

Tỷ lệ trầm cảm	Số BN (n)	Tỷ lệ (%)
Không trầm cảm	95	86,4
Có trầm cảm	15	13,6

Tỷ lệ trầm cảm ở NB gút là 13,6%.



Biểu đồ 1. Mức độ trầm cảm theo thang điểm PHQ-9.

Tỷ lệ NB trầm cảm tối thiểu chiếm đa số (3,6%) và có 0,9% NB gút trầm cảm nặng.

Bảng 4. Các yếu tố liên quan với trầm cảm theo thang điểm PHQ-9.

Các yếu tố	Trầm cảm	Không TC	OR	p
Tuổi ≥ 60	11	56	1,9	0,289**
n (%)	(16,4%)	(83,6%)	(0,5 - 8,8)	
Giới tính (Nam)	15	73	1	0,037*
n (%)	(17,1%)	(82,9%)		
Trình độ HVSTHPT	7	65	0,1	0,038***
n (%)	(9,7%)	(90,3%)	(0,0 - 0,9)	
Tình trạng hôn nhân	9	64	0,7	0,575**
n (%)	(12,3%)	(87,7%)	(0,2 - 2,7)	
Tình trạng kinh tế	8	57	0,2	0,020***
n (%)	(12,3%)	(87,7%)	(0,05 - 0,8)	
Thời gian mắc bệnh	9	20	5,6	0,002*
> 10 năm, n (%)	(31,0%)	(69,0%)	(1,5 - 21,3)	
Số đợt tái phát	8	11	8,7	< 0,001*
≥ 3 lần, n (%)	(42,1%)	(57,9%)	(2,2 - 33,8)	
Có cục tophi	11	16	13,6	< 0,001*
n (%)	(40,7%)	(59,3%)	(3,4 - 63,8)	
Mức độ đau vừa	8	49	-	< 0,001*
n (%)	(53,3%)	(51,6%)		
Tăng acid uric	13	71	2,2	0,312*
n (%)	(15,5%)	(84,5%)	(0,4 - 21,3)	

(* Kiểm định Fisher; ** Kiểm định Chi-square; *** Hồi quy Logistic; HVSTHPT: Học vấn sau trung học phổ thông; TC: Trầm cảm)

Nghiên cứu chưa tìm được mối liên quan giữa tỷ lệ trầm cảm theo thang điểm PHQ-9 với tuổi, tình trạng hôn nhân, tăng acid uric của NB gút ($p > 0,05$). NB là nam giới mắc bệnh gút có nguy cơ trầm cảm cao hơn so với NB là nữ giới mắc bệnh gút với tỷ số chênh là 1 (95%CI: 0,12 - 1). NB có trình độ học vấn từ trung cấp trở lên có nguy cơ trầm cảm thấp hơn NB mù chữ, tiểu học và thấp hơn 0,1 (0,0 - 0,9) lần với $p = 0,038$. NB có kinh tế trung bình có nguy cơ trầm cảm thấp hơn 0,2 (0,05 - 0,8) lần so với NB khó khăn về mặt kinh tế, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p = 0,020$. NB gút mắc bệnh > 10 năm có nguy cơ trầm cảm cao hơn gấp 5,6 (1,5 - 21,3) lần so với NB có thời gian mắc gút ≤ 10 năm, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p = 0,002$. NB có số đợt gút tái phát ≥ 3 lần trong năm có nguy cơ trầm cảm cao hơn gấp 8,7 (2,2 - 33,8) lần so với NB có số đợt tái phát < 3 lần, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$. Có mối liên quan giữa mức độ đau theo thang điểm VAS với tỷ lệ trầm cảm trên NB gút với $p < 0,001$. NB có cục tophi có nguy cơ trầm cảm cao hơn gấp 13,6 (3,4 - 63,8) lần so với NB không có cục tophi, với $p < 0,001$.

BÀN LUẬN

Nghiên cứu được khảo sát trên 110 NB gút cho thấy NB mắc trầm cảm theo thang điểm PHQ-9 là 15 NB (13,6%).

Về mức độ trầm cảm, 10 NB trầm cảm mức độ nhẹ (9,1%), 4 NB trầm cảm tối thiểu (3,6%) và 1 NB trầm cảm nặng (0,9%). Như vậy, phần lớn NB gút có biểu hiện trầm cảm ở mức độ nhẹ đến tối thiểu, cho thấy tình trạng rối loạn khí sắc tồn tại nhưng chưa tiến triển nặng nề ở nhóm nghiên cứu. Tuy nhiên, việc ghi nhận tỷ lệ trầm cảm nặng, dù thấp (0,9%), vẫn rất quan trọng vì đây là nhóm có nguy cơ ảnh hưởng nghiêm trọng đến chất lượng sống, cần được can thiệp tâm lý và điều trị chuyên khoa kịp thời.

Tỷ lệ nam giới tham gia nghiên cứu chiếm đa số (80%). Các yếu tố liên quan như giới tính, học vấn, kinh tế, thời gian mắc bệnh, số đợt tái phát, mức độ đau, có cục tophi... với tỷ lệ trầm cảm được đưa ra tại bảng 4 cho thấy có mối liên quan với ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Tuy nhiên, nghiên cứu chưa tìm được mối liên quan giữa tỷ lệ trầm cảm với tuổi, tình trạng hôn nhân và tăng acid uric. Kết quả nghiên cứu có sự tương đồng và khác biệt với một số nghiên cứu trên thế giới. Nghiên cứu của Zhou (2019) trên 186 NB Gút cho thấy tỷ lệ trầm cảm không liên quan đến tuổi với $p = 0,82$; giới tính với $p = 0,991$; thời gian mắc bệnh với $p = 0,178$; tuy nhiên, lại tìm thấy mối liên quan giữa số đợt cấp bùng phát gút với tỷ lệ trầm cảm ($p < 0,05$) [8]. Theo tác giả Esteban Sánchez-Moreno và CS (2024) nghiên

cứu trên 887 người Tây Ban Nha cho thấy tỷ lệ mắc chứng trầm cảm thấp hơn đáng kể ở những người có trình độ đại học (16,4%, $p < 0,001$) và những người không đủ khả năng về mặt tài chính phải đối mặt với nguy cơ mắc chứng trầm cảm cao hơn (41,2%, $p < 0,001$), tuy nhiên, tỷ lệ trầm cảm và tình trạng hôn nhân lại không có ý nghĩa thống kê với $p = 0,568$ [9]. Nguy cơ trầm cảm thấp ở NB có trình độ học vấn từ trung cấp trở lên có thể liên quan đến tình trạng kinh tế từ trung bình đến khá giả do dễ dàng tiếp cận các phương pháp điều trị tốt, bên cạnh đó, họ có nhận thức tốt về bệnh, thực hiện đúng đủ y lệnh của bác sĩ điều trị về quá trình sử dụng thuốc, chế độ ăn uống và tái khám định kỳ. Bệnh gút là bệnh mạn tính cần điều trị lâu dài cùng với chi phí điều trị tăng lên mỗi năm, đây là khoản chi phí lớn và gây áp lực đối với NB, là gánh nặng đáng kể đối với những người có thu nhập thấp. Khi không đảm bảo được điều kiện điều trị tối ưu, NB dễ rơi vào trạng thái lo lắng, bất an, hoặc cảm thấy bất lực trong việc kiểm soát bệnh, từ đó làm tăng nguy cơ mắc trầm cảm. Sự tương đồng này cũng có tính khách quan và độ tin cậy của kết quả nghiên cứu, đồng thời phản ánh thực tế trầm cảm là rối loạn tâm thần thường gặp ở NB mắc bệnh lý mạn tính, trong đó có bệnh gút, đặc biệt trong bối cảnh bệnh kéo dài, có biểu hiện tái phát thường

xuyên, gây ảnh hưởng đến khả năng vận động, sinh hoạt và chất lượng sống. Điều này cũng gợi ý cần có nhiều nghiên cứu với cỡ mẫu lớn để tìm hiểu sự tác động qua lại của các yếu tố liên quan đến rối loạn trầm cảm ở NB gút.

KẾT LUẬN

Có mối liên quan giữa trầm cảm theo thang điểm PHQ-9 với giới tính, học vấn, tình trạng kinh tế, thời gian mắc bệnh, số đợt tái phát, mức độ đau, số cục tophi. Không thấy mối liên quan giữa trầm cảm theo thang điểm PHQ-9 với tuổi, tình trạng hôn nhân, tăng acid uric ($p > 0,05$).

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Punjiwani S, Jani C, Li W, et al. Burden of gout among different WHO regions, 1990 - 2019: Estimates from the global burden of disease study. *Sci Rep*. 2024; 14(1):15953.
2. Nguyễn Vĩnh Ngọc. Bệnh Gút. *Bệnh học cơ xương khớp nội khoa*, lần xuất bản thứ 4, Nhà xuất bản giáo dục Việt Nam. 2015; 2:187- 210.
3. Trần Hữu Bình. *Bệnh trầm cảm cơ thể*. Nhà xuất bản y học. 2016; 60.
4. Ting Fu, Haixia Cao, Rulan Yin, et al. Associated factors with functional disability and health-related quality of life in Chinese patients with gout: A case-control study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2017; 18(1):429.

5. Hao X and A Wang. Development and validation of a prediction nomogram for depressive symptoms in gout patients. *Front Public Health*. 2024; 12.
6. Nguyễn Đình Hoàng. Một số yếu tố liên quan đến rối loạn trầm cảm ở người bệnh gút mạn tính tại Bệnh viện Bạch Mai. *Tạp chí Y học Việt Nam*. 2021; 227-230.
7. Neogi T, Jansen TL, Dalbeth N, et al. Gout classification criteria: An American College of Rheumatology/ European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheumatol*. 2015; 67(10):2557-2568.
8. Qiang Zhou, Yi-chuan, Zheng-qigan, et al. Lower vitamin D levels are associated with depression in patients with gout. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2019; 15:227-231.
9. Esteban Sánchez-M, Lorena GP, Ana Barrón LR, et al. Socioeconomic status, loneliness, and depression among older adults: A cross-sectional study in Spain. *BMC Geriatr*. 2024; 24(1):361.

KHẢO SÁT TỶ LỆ ĐỒNG MẮC SUY DINH DƯỠNG VÀ THIỂU CƠ TRÊN PHỤ NỮ CAO TUỔI

Võ Hoàng Thuận^{1*}, Nguyễn Thanh Huân^{1,2}, Nguyễn Đức Công^{2,3}

Tóm tắt

Mục tiêu: Khảo sát đặc điểm đồng mắc thiếu cơ, suy dinh dưỡng và các yếu tố liên quan trên phụ nữ cao tuổi. **Phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang trên 353 bệnh nhân (BN) nữ cao tuổi đến khám tại Phòng khám Nội Cơ Xương Khớp và phòng khám Lão khoa, Bệnh viện Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh từ tháng 9/2024 - 3/2025. **Kết quả:** Tỷ lệ nguy cơ thiếu cơ, suy dinh dưỡng và đồng mắc suy dinh dưỡng - thiếu cơ ở phụ nữ cao tuổi lần lượt là 23,8%, 31,2% và 15,0%. Phân tích hồi quy logistic đa biến cho thấy: BMI (OR = 1,66; p = 0,005), hoạt động thể lực (OR = 0,18; p < 0,001), tiền căn gãy xương (OR = 3,35; p = 0,05) và số bệnh nền (OR = 1,33; p = 0,041) là các yếu tố độc lập liên quan đến đồng mắc suy dinh dưỡng - thiếu cơ ở phụ nữ cao tuổi. **Kết luận:** Tỷ lệ nguy cơ thiếu cơ, suy dinh dưỡng và đồng mắc thiếu cơ - suy dinh dưỡng ở phụ nữ cao tuổi là đáng chú ý. Việc tầm soát sớm, can thiệp dinh dưỡng phù hợp và duy trì vận động thể lực nên được ưu tiên trong chăm sóc sức khỏe phụ nữ cao tuổi.

Từ khóa: Suy dinh dưỡng; Thiếu cơ; Phụ nữ cao tuổi.

SURVEY ON THE PREVALENCE OF COEXISTING MALNUTRITION AND SARCOPENIA AMONG ELDERLY WOMEN

Abstract

Objectives: To investigate the prevalence and characteristics of coexisting sarcopenia and malnutrition, as well as associated factors, in elderly women. **Methods:** A cross-sectional descriptive study was conducted on 353 elderly female outpatients attending

¹Bộ môn Lão khoa, Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh

²Bệnh viện Thống Nhất

³Bộ môn Lão khoa, Trường Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch

*Tác giả liên hệ: Võ Hoàng Thuận (vhthuan.nt22@ump.edu.vn)

Ngày nhận bài: 06/6/2025

Ngày được chấp nhận đăng: 23/7/2025

<http://doi.org/10.56535/jmpm.v50i7.1389>

the Musculoskeletal Medicine and Geriatrics Department at the University Medical Center in Ho Chi Minh City from September 2024 to March 2025.

Results: The prevalence of sarcopenia risk, malnutrition, and coexisting sarcopenia-malnutrition in older women was 23.8%, 31.2%, and 15.0%, respectively. Multivariate logistic regression analysis identified BMI (OR = 1.66; $p = 0.005$), physical activity (OR = 0.18; $p < 0.001$), history of fractures (OR = 3.35; $p = 0.05$), and number of comorbidities (OR = 1.33; $p = 0.041$) as independent factors associated with the coexistence of sarcopenia and malnutrition in elderly women. **Conclusion:** Our study highlights a substantial prevalence of sarcopenia, malnutrition, and their coexistence among older women. Early screening, appropriate nutritional interventions, and promotion of physical activity should be prioritized in the healthcare management of elderly women.

Keywords: Malnutrition; Sarcopenia; Elderly women.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Dân số già hóa nhanh chóng đang đặt ra nhiều thách thức cho hệ thống y tế, đặc biệt là trong chăm sóc sức khỏe cho người cao tuổi. Trong đó, thiếu cơ và suy dinh dưỡng là hai hội chứng lão hóa phổ biến, có ảnh hưởng sâu rộng đến chức năng vận động, khả năng tự chăm sóc, chất lượng cuộc sống và tiên lượng sức khỏe tổng thể ở người cao tuổi, đặc biệt là phụ nữ cao tuổi [1]. Mặc dù suy dinh dưỡng và thiếu cơ có thể xuất hiện riêng lẻ, nhưng ngày càng có nhiều bằng chứng cho thấy hai tình trạng này thường đồng mắc và tác động cộng hưởng lẫn nhau, làm gia tăng nguy cơ biến cố bất lợi, bao gồm té ngã, gãy xương, tàn tật, tái nhập viện và tử vong [2]. Tại Việt Nam, một số nghiên cứu đã đánh giá tình trạng đồng mắc suy dinh dưỡng và thiếu cơ ở người cao tuổi [3]. Tuy nhiên, chưa có nghiên cứu đánh giá trên đối tượng phụ nữ cao tuổi, tuổi vốn

là đối tượng dễ bị tác động bởi cả hai tình trạng này do ảnh hưởng của thay đổi nội tiết tố và viêm mạn tính sau mãn kinh [4]. Tuy nhiên, việc sử dụng các công cụ chẩn đoán suy dinh dưỡng và thiếu cơ còn nhiều hạn chế do tính phức tạp, thời gian thực hiện và yêu cầu kỹ thuật trên lâm sàng. Do đó, các bộ công cụ tầm soát thường được ưu tiên hơn trong quản lý BN ngoại trú. Vì vậy chúng tôi thực hiện nghiên cứu nhằm: *Khảo sát đặc điểm thiếu cơ, suy dinh dưỡng và các yếu tố liên quan trên phụ nữ cao tuổi.*

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

Gồm 353 BN nữ cao tuổi (≥ 60 tuổi) đến khám tại Phòng khám Nội Cơ Xương Khớp và Phòng khám Lão khoa, Bệnh viện Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh.

* *Tiêu chuẩn lựa chọn*: BN nữ ≥ 60 tuổi, đồng ý tham gia nghiên cứu.

* *Tiêu chuẩn loại trừ*: BN có rối loạn tâm thần, sa sút trí tuệ nặng, hoặc không thể giao tiếp, không hợp tác; BN đang có bệnh lý cấp tính, đợt cấp của bệnh mạn tính hoặc đang nhiễm trùng.

* *Địa điểm và thời gian nghiên cứu*: Tại Phòng khám Nội Cơ Xương Khớp và Phòng khám Lão khoa, Bệnh viện Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh từ tháng 9/2024 - 3/2025.

2. Phương pháp nghiên cứu

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

* *Phương pháp chọn mẫu*: Chọn mẫu liên tục. Cỡ mẫu được tính theo công thức ước lượng một tỷ lệ.

Chúng tôi chưa ghi nhận các nghiên cứu trên phụ nữ cao tuổi tương tự trước đây nên quyết định lựa chọn $p = 0,5$ để đạt cỡ mẫu tối đa. Với $p = 0,5$; $\alpha = 0,05$; $d = 0,06$; chúng tôi tính được cỡ mẫu tối thiểu cần đạt được là 267. Thực tế, chúng tôi thu thập được 353 BN.

* *Công cụ nghiên cứu và kỹ thuật thu thập thông tin*: BN đến khám tại Phòng khám Nội Cơ Xương Khớp và Phòng khám Lão khoa sẽ được thu thập thông tin thông qua phỏng vấn trực tiếp, ghi nhận vào phiếu thu thập số liệu. Đo chiều cao, cân nặng, ghi nhận kết quả xét nghiệm sinh hóa, mật độ xương.

Thiếu cơ: Khi thang điểm SARC-F ≥ 4 điểm [5].

Suy dinh dưỡng: Khi thang điểm MNA-SF từ 0 - 7 điểm [6].

Nguy cơ suy dinh dưỡng: Khi thang điểm MNA-SF từ 8 - 11 điểm [6].

Đồng mắc thiếu cơ và suy dinh dưỡng: Khi mắc đồng thời thiếu cơ và nguy cơ suy dinh dưỡng hoặc suy dinh dưỡng.

Hoạt động thể lực được định nghĩa “Có” khi có hoạt động thể lực cường độ trung bình đều đặn với tối thiểu 5 ngày trong tuần, mỗi ngày 30 phút [7].

Các yếu tố liên quan gồm tuổi, chiều cao, cân nặng, chỉ số khối cơ thể (Body mass index - BMI), hoạt động thể lực, tuổi mãn kinh, tiền căn gãy xương, bệnh nền, đa bệnh (≥ 2 bệnh nền), số thuốc đang sử dụng, đa thuốc (≥ 5 thuốc đang sử dụng), phụ thuộc hoạt động chức năng cơ bản (Activities of daily living - ADL, chẩn đoán khi thang điểm Katz < 6), phụ thuộc hoạt động chức năng sinh hoạt (Instrumental activities of daily living - IADL, chẩn đoán khi thang điểm Lawton < 8), suy yếu theo thang điểm suy yếu lâm sàng (Clinical Frailty Scale - CFS) ≥ 5 điểm.

* *Xử lý số liệu*: Lưu trữ bằng phần mềm excel và xử lý bằng phần mềm SPSS.

3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu được thông qua bởi Hội đồng Đạo đức trong nghiên cứu Y sinh

học của Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh theo Quyết định số 1834/ĐHYD-HĐDD ngày 06/8/2024. Số liệu nghiên cứu được Bệnh viện Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh 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

Nghiên cứu thu nhận được 353 BN nữ ≥ 60 tuổi thỏa mãn điều kiện tham gia nghiên cứu.

Bảng 1. Đặc điểm dân số nghiên cứu.

Đặc điểm	Số BN (n)	Tỷ lệ (%)
Tuổi (năm) ^a	69,0 ± 6,5	-
Chiều cao (cm) ^a	153,5 ± 4,7	-
Cân nặng (kg) ^a	56,0 ± 9,2	-
BMI (kg/m ²) ^a	23,7 ± 3,7	-
Hoạt động thể lực	154	43,6
Mãn kinh > 50 tuổi	201	57,1
Tiền căn gãy xương	24	6,8
Tăng huyết áp	226	64,0
Rối loạn mỡ máu	217	61,5
Đái tháo đường type 2	147	41,6
Bệnh tim thiếu máu cục bộ	58	16,4
Thoái hóa khớp	218	61,8
Loãng xương	179	50,7
Số bệnh nền ^a	4,8 ± 2,0	-
Đa bệnh	344	97,5
Số thuốc sử dụng ^a	7,5 ± 3,0	-
Đa thuốc	297	84,1
Phụ thuộc ADL	26	7,4
Phụ thuộc IADL	126	35,7
Suy yếu	33	9,3

(a: $\bar{X} \pm SD$)

Dân số nghiên cứu có tuổi trung bình là 69,0. Tỷ lệ có hoạt động thể lực là 43,6%, mãn kinh > 50 tuổi chiếm 57,1%. Các bệnh mạn tính phổ biến gồm tăng huyết áp (64,0%), rối loạn mỡ máu (61,5%), thoái hóa khớp (61,8%) và loãng xương (50,7%). Tỷ lệ đa bệnh và đa thuốc lần lượt là 97,5% và 84,1%, với số bệnh nền trung bình là 4,8 và số thuốc trung bình là 7,5. Tỷ lệ phụ thuộc ADL và IADL lần lượt là 7,4% và 35,7%. Tỷ lệ suy yếu chiếm 9,3% dân số nghiên cứu.

Bảng 2. Đặc điểm thiếu cơ, suy dinh dưỡng, đồng mắc suy dinh dưỡng - thiếu cơ.

Đặc điểm	Số BN (n)	Tỷ lệ (%)
Thiếu cơ theo SARC-F	84	23,8
Tình trạng dinh dưỡng theo MNA-SF		
Bình thường	243	68,8
Nguy cơ suy dinh dưỡng	87	24,6
Suy dinh dưỡng	23	6,6
MNA-SF < 12	110	31,2
Đồng mắc suy dinh dưỡng - thiếu cơ	53	15,0

Tỷ lệ thiếu cơ theo SARC-F là 23,8%. Về tình trạng dinh dưỡng, 31,2% có MNA-SF < 12, trong đó 24,6% có nguy cơ suy dinh dưỡng và 6,6% suy dinh dưỡng rõ. Tỷ lệ đồng mắc suy dinh dưỡng - thiếu cơ là 15,0%.

Bảng 3. Mối liên quan giữa thiếu cơ và suy dinh dưỡng.

Đặc điểm	Số BN	Thiếu cơ		P
	(n = 353)	Có (n = 84)	Không (n = 269)	
Tình trạng dinh dưỡng				
Bình thường	243 (68,8)	31 (36,9)	212 (78,8)	< 0,001 [†]
Nguy cơ suy dinh dưỡng	87 (24,6)	37 (44,1)	50 (18,6)	< 0,001 [†]
Suy dinh dưỡng	23 (6,6)	16 (19,0)	7 (2,6)	< 0,001 [†]
MNA-SF < 12	110 (31,2)	53 (63,1)	57 (21,2)	< 0,001 [†]

([†]: Kiểm định Chi-square)

Nhóm thiếu cơ có tỷ lệ nguy cơ suy dinh dưỡng, suy dinh dưỡng, MNA-SF < 12 cao hơn so với nhóm không thiếu cơ (p < 0,001).

Bảng 4. Đồng mắc suy dinh dưỡng - thiếu cơ và các yếu tố liên quan.

Chỉ tiêu nghiên cứu	Hồi quy logistic đơn biến		Hồi quy logistic đa biến	
	OR	p	OR	p
Tuổi	1.12 (1,07 - 1,17)	< 0,001	1,05 (0,99 - 1,11)	0,072
Cân nặng	0,91 (0,88 - 0,95)	< 0,001	1,06 (0,95 - 1,18)	0,298
BMI	0,76 (0,69 - 0,85))	< 0,001	0,66 (0,49 - 0,88)	0,005
Mãn kinh > 50 tuổi	0,58 (0,31 - 1,08)	0,087	0,66 (0,31 - 1,40)	0,281
Hoạt động thể lực	0,16 (0,07 - 0,36)	< 0,001	0,18 (0,07 - 0,45)	< 0,001
Tiền căn gãy xương	3,16 (1,28 - 7,80)	0,013	3,35(1,01 - 11,42)	0,05
ĐTĐ type 2	1,70 (0,95 - 3,06)	0,075	1,50 (0,65 - 3,43)	0,341
Tăng huyết áp	1,68 (0,88 - 3,24)	0,118	0,87 (0,34 - 2,22)	0,773
BTTMCB	2,09 (1,05 - 4,16)	0,036	0,76 (0,27 - 2,11)	0,599
Loãng xương	2,33 (1,25 - 4,32)	0,008	1,60 (0,75 - 3,44)	0,227
Số bệnh đồng mắc	1,31 (1,14 - 1,51)	< 0,001	1,33 (1,01 - 1,75)	0,041
Số thuốc sử dụng	1,12 (1,02 - 1,23)	< 0,021	1,02 (0,84 - 1,23)	0,855
Đa thuốc	2,57 (0,89 - 7,43)	0,082	0,96 (0,25 - 3,74)	0,957

(BTTMCT: Bệnh tim thiếu máu cục bộ; ĐTĐ type 2: Đái tháo đường type 2; Các đặc điểm khác trong nghiên cứu bị loại khỏi mô hình do số lượng ít, khoảng tin cậy rộng hoặc không có ý nghĩa khi khảo sát đơn biến)

Phân tích hồi quy logistic đa biến cho thấy: BMI (OR = 1,66; p = 0,005), có hoạt động thể lực (OR = 0,18; p < 0,001), tiền căn gãy xương (OR = 3,35; p = 0,05) và số bệnh đồng mắc (OR = 1,33; p = 0,041) là các yếu tố độc lập liên quan đến đồng mắc suy dinh dưỡng - thiếu cơ ở phụ nữ cao tuổi.

BÀN LUẬN

Nghiên cứu thu thập được 353 BN nữ ≥ 60 tuổi. Dân số nghiên cứu có độ tuổi trung bình là 69,0. Trong đó, tỷ lệ nguy cơ thiếu cơ theo SARC-F chiếm 23,8%, nguy cơ suy dinh dưỡng và suy dinh dưỡng theo MNA-SF lần lượt là 24,6% và 6,6%. Đồng mắc thiếu cơ - suy dinh dưỡng được xác định khi BN đồng thời

có thiếu cơ (theo tiêu chí SARC-F ≥ 4 điểm) và có nguy cơ suy dinh dưỡng hoặc suy dinh dưỡng (điểm MNA-SF < 12 điểm). Việc gộp cả hai nhóm này là phù hợp với mục tiêu tầm soát, bởi vì MNA-SF chỉ là công cụ sàng lọc tình trạng suy dinh dưỡng. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ đồng mắc thiếu cơ - suy dinh dưỡng trong nghiên cứu là 15,0%,

một con số đáng lưu ý ở phụ nữ cao tuổi. Tỷ lệ này cao hơn so với một số nghiên cứu trước: 12% theo nghiên cứu của Phạm Thị Kiều Chinh [3] và 10,5% theo nghiên cứu của Ballesteros-Pomar [8]. Sự khác biệt này có thể một phần do công cụ sàng lọc - nghiên cứu của chúng tôi sử dụng thang điểm SARC-F và MNA-SF, vốn có độ nhạy cao trong phát hiện sớm những đối tượng có nguy cơ. Ngược lại, tỷ lệ đồng mắc trong nghiên cứu của chúng tôi (15,0%) thấp hơn nghiên cứu của Verstraeten (23,0%) [9] và Shinta Nishioka (23,5%) [10]. Sự khác biệt này có thể xuất phát từ đối tượng nghiên cứu của chúng tôi là BN nữ điều trị ngoại trú và có độ tuổi trung bình thấp hơn.

Chúng tôi đã tiến hành phân tích hồi quy logistic đơn biến và đa biến nhằm đánh giá mối liên quan giữa tình trạng đồng mắc suy dinh dưỡng - thiếu cơ và các yếu tố liên quan ở phụ nữ cao tuổi. Kết quả cho thấy BMI, hoạt động thể lực, tiền căn gãy xương và số bệnh nền là những yếu tố có liên quan độc lập với đồng mắc suy dinh dưỡng - thiếu cơ. Cụ thể, BMI thấp có liên quan đến nguy cơ đồng mắc cao hơn ($OR = 0,66$), phản ánh vai trò của BMI như chỉ dấu gián tiếp cho khối cơ và dự trữ năng lượng thấp (hai yếu tố trung tâm trong sinh bệnh học của cả suy dinh dưỡng và thiếu cơ). Hoạt động thể lực cho thấy mối liên quan bảo vệ mạnh mẽ ($OR = 0,18$), phù hợp với cơ chế sinh lý

học cho thấy vận động giúp duy trì khối cơ, sức mạnh cơ và hạn chế tiến trình dị hóa do tuổi tác. Đáng chú ý, tiền căn gãy xương làm tăng nguy cơ đồng mắc lên gấp hơn ba lần ($OR = 3,35$), điều này có thể được lý giải bởi hậu quả của bất động kéo dài, đau mãn tính và giảm khẩu phần dinh dưỡng sau chấn thương. Ngoài ra, số bệnh nền cũng là yếu tố nguy cơ độc lập ($OR = 1,33$), phù hợp với giả thuyết bệnh mạn tính thường đi kèm với tình trạng viêm, giảm hoạt động thể chất, sụt cân và việc sử dụng đa thuốc, tất cả đều góp phần vào giảm khối cơ và tình trạng dinh dưỡng kém. Những phát hiện này nhấn mạnh tầm quan trọng của việc đánh giá và can thiệp sớm các yếu tố nguy cơ nhằm phòng ngừa thiếu cơ ở phụ nữ cao tuổi.

Hạn chế cần lưu ý của nghiên cứu là tình trạng thiếu cơ được đánh giá thông qua công cụ sàng lọc, thay vì chẩn đoán xác định theo các tiêu chuẩn chẩn đoán hiện hành. Điều này có thể ảnh hưởng đến độ chính xác trong xác định tỷ lệ đồng mắc và mối liên quan giữa thiếu cơ và suy dinh dưỡng ở nhóm đối tượng nghiên cứu. Tuy nhiên, việc sử dụng công cụ sàng lọc đã được chuẩn hóa và áp dụng rộng rãi trong cộng đồng và có thể xem là bước tiếp cận ban đầu phù hợp.

KẾT LUẬN

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tỷ lệ nguy cơ thiếu cơ, suy dinh dưỡng và đồng mắc thiếu cơ - suy dinh dưỡng ở

phụ nữ cao tuổi là đáng kể. Phân tích hồi quy cho thấy BMI, hoạt động thể lực, tiền căn gãy xương và số bệnh nền là những yếu tố độc lập liên quan đến thiếu cơ. Kết quả này nhấn mạnh mối liên hệ chặt chẽ giữa tình trạng dinh dưỡng, chức năng vận động và sức khỏe cơ xương ở phụ nữ cao tuổi.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Larsson L, Degens H, Li M, et al. Sarcopenia: Aging-related loss of muscle mass and function. *Physiol Rev.* 2019; 99(1):427-511.
2. Carretero Gómez J, Galeano Fernández TF, Vidal Ríos AS, et al. Malnutrition and sarcopenia worsen short- and long-term outcomes in internal medicine inpatients. *Postgrad Med J.* 2023; 99(1168):56-62.
3. Pham Thi Kieu Chinh, Tran Khanh Thu, Phạm Thi Dung, et al. Nutritional status and prevalence of sarcopenia using the different classification scales among the elderly in a rural commune in Thai Binh province. *Tạp chí Dinh dưỡng và Thực phẩm.* 2025; 21(2E): 118-126.
4. Da Costa Teixeira LA, de Carvalho Bastone A, Soares LA, et al. Physical and inflammatory aspects associated to respiratory sarcopenia in community-dwelling older women. *Sci Rep.* 2025; 15(1):18310.
5. Chen LK, Woo J, Assantachai P, et al. Asian working group for sarcopenia: 2019 consensus update on sarcopenia diagnosis and treatment. *J Am Med Dir Assoc.* 2020; 21(3):300-307.e2.
6. Montejano Lozoya R, Martínez-Alzamora N, Clemente Marín G, et al. Predictive ability of the Mini Nutritional Assessment Short Form (MNA-SF) in a free-living elderly population: A cross-sectional study. *PeerJ.* 2017; 5:e3345.
7. American Heart Association. American heart association recommendations for physical activity in adults. Updated January 19, 2024. Accessed June 13, 2025. <https://www.heart.org/en/healthy-living/fitness/fitness-basics/aha-recs-for-physical-activity-in-adults>.
8. Ballesteros-Pomar MD, Gajete-Martín LM, Pintor-de-la-Maza B, et al. Disease-related malnutrition and sarcopenia predict worse outcome in medical inpatients: A cohort study. *Nutrients.* 2021; 13(9):3153.
9. Verstraeten LMG, van Wijngaarden JP, Pacifico J, et al. Association between malnutrition and stages of sarcopenia in geriatric rehabilitation inpatients: RESORT. *Clin Nutr.* 2021; 40(6):4090-4096.
10. Nishioka S, Matsushita T, Yamanouchi A, et al. Prevalence and associated factors of coexistence of malnutrition and sarcopenia in geriatric rehabilitation. *Nutrients.* 2021; 13(11):4046.

NGHIÊN CỨU HIỆU QUẢ ĐIỀU TRỊ TÂM THẦN PHÂN LIỆT BẰNG LIỆU PHÁP KÍCH THÍCH ĐIỆN TRỰC TIẾP XUYÊN SỌ

Đỗ Xuân Tĩnh¹, Nguyễn Văn Linh¹, Nguyễn Trọng Đạo¹, Lê Văn Quân^{1*}

Tóm tắt

Mục tiêu: Đánh giá hiệu quả của liệu pháp kích thích điện trực tiếp xuyên sọ (transcranial direct current stimulation - tDCS) trong cải thiện triệu chứng lâm sàng ở bệnh nhân (BN) tâm thần phân liệt (TTPL). **Phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu can thiệp, theo dõi dọc và thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên không có đối chứng trên 70 BN được chẩn đoán TTPL theo DSM-5, điều trị tại Khoa Tâm thần, Bệnh viện Quân y 103 từ tháng 6/2024 - 3/2025. Tất cả BN được điều trị bằng Olanzapine kết hợp với tDCS trong 3 tuần. Nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng không đối chứng theo dõi các thay đổi về triệu chứng thông qua thang điểm PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale) và các đánh giá lâm sàng trước và sau điều trị. **Kết quả:** Sau điều trị, các triệu chứng cảm xúc, ảo giác, hoang tưởng và vận động cải thiện rõ rệt. Tỷ lệ ảo thanh bình phẩm giảm từ 45,7% xuống 2,9%; hoang tưởng bị hại giảm từ 45,7% xuống 2,9% ($p < 0,001$). Tổng điểm PANSS trung bình giảm từ $104,18 \pm 50,07$ xuống $41,75 \pm 24,54$ ($p < 0,001$). **Kết luận:** Liệu pháp tDCS kết hợp thuốc chống loạn thần giúp cải thiện toàn diện các triệu chứng loạn thần, đặc biệt là ảo giác và hoang tưởng, và là liệu pháp bổ trợ tiềm năng, an toàn, hiệu quả trong điều trị TTPL.

Từ khóa: Tâm thần phân liệt; Kích thích điện trực tiếp xuyên sọ; PANSS; Điều trị hỗ trợ.

INVESTIGATION ON THE EFFECTS OF TRANSCRANIAL DIRECT CURRENT STIMULATION IN PATIENTS WITH SCHIZOPHRENIA

Abstract

Objectives: To evaluate the effectiveness of transcranial direct current stimulation (tDCS) in improving clinical symptoms in patients with schizophrenia.

¹Bệnh viện Quân y 103, Học viện Quân y

*Tác giả liên hệ: Lê Văn Quân (levanquanc9@vmmu.edu.vn)

Ngày nhận bài: 13/5/2025

Ngày được chấp nhận đăng: 22/7/2025

<http://doi.org/10.56535/jmpm.v50i7.1351>

Methods: An interventional, longitudinal, randomized clinical trial without a control group was conducted on 70 patients diagnosed with schizophrenia based on DSM-5 criteria and treated at the Department of Psychiatry, Military Hospital 103 from June 2024 to March 2025. All patients were administered Olanzapine combined with tDCS over a three-week course. A non-controlled clinical study observed changes in clinical symptoms and PANSS scores assessed at baseline and post-treatment. **Results:** Significant reductions were observed in emotional disturbances, hallucinations, delusions, and motor symptoms. In particular, auditory hallucinations (commentary type) decreased from 45.7% to 2.9%, and persecutory delusions decreased from 45.7% to 2.9% ($p < 0.001$). The mean PANSS total score decreased from 104.18 ± 50.07 to 41.75 ± 24.54 ($p < 0.001$). **Conclusion:** tDCS, in combination with antipsychotic medication, is effective in alleviating psychotic symptoms, particularly hallucinations and delusions. It represents a safe and promising adjunctive therapy in schizophrenia treatment.

Keywords: Schizophrenia; Transcranial direct current stimulation; PANSS; Adjunctive treatment.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Tâm thần phân liệt là bệnh loạn thần nặng, tiến triển mạn tính kéo dài suốt đời, gây ảnh hưởng nặng đến chức năng xã hội, nghề nghiệp và chất lượng cuộc sống của người bệnh [1]. Hiện nay, điều trị chủ yếu là dựa vào thuốc chống loạn thần. Tuy nhiên, có khoảng 30% BN không đáp ứng hoặc chỉ đáp ứng một phần với điều trị dược lý [2]. Trong khi, điều trị kéo dài có thể gây ra nhiều tác dụng phụ do thuốc, đặc biệt trên phụ nữ có thai.

Kích thích điện trực tiếp xuyên sọ là phương pháp kích thích não không xâm lấn bằng dòng điện trực tiếp đi qua não thông qua cặp điện cực gắn trên da đầu làm thay đổi hoạt động của điện thế nghỉ

của tế bào thần kinh qua đó làm thay đổi tính kích thích của tế bào thần kinh [3]. Với BN TTPL, vị trí đặt điện cực dương là ở da đầu tương ứng phía trước của nhân lưng bên của thùy trán trước bên trái nhằm hoạt hóa thùy trán và cải thiện các triệu chứng âm tính như cùn mòn cảm xúc, mất ý chí và ngôn ngữ nghèo nàn. Ngược lại, điện cực âm ở vị trí da đầu tương ứng với vị trí của vùng đỉnh thái dương bên trái nhằm ức chế các triệu chứng dương tính như hoang tưởng và ảo giác [4, 5]. Do đó, phương pháp này có tác dụng cải thiện rõ rệt các triệu chứng lâm sàng trên BN TTPL [6]. Tuy nhiên tại Việt Nam, tDCS chưa được áp dụng điều trị trong TTPL. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này

nhằm: *Đánh giá hiệu quả của tDCS trên BN TTPL bằng cách phân tích sự thay đổi của triệu chứng lâm sàng trước và sau điều trị.*

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

70 BN được điều trị kích thích điện trực tiếp xuyên sọ kết hợp với điều trị thuốc Olanzapine tại Khoa Tâm thần, Bệnh viện Quân y 103 từ tháng 6/2024 - 3/2025.

* *Tiêu chuẩn lựa chọn:* BN được chẩn đoán TTPL theo tiêu chuẩn chẩn đoán của DSM-5 (2013).

* *Tiêu chuẩn loại trừ:* BN mắc các bệnh thực tổn của não hay có di chứng các bệnh não - màng não, BN động kinh, chậm phát triển tâm thần và BN không đồng ý tham gia nghiên cứu.

2. Phương pháp nghiên cứu

* *Thiết kế nghiên cứu:* Nghiên cứu can thiệp, thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên không có đối chứng. Nhóm nghiên cứu tiến hành theo dõi dọc: Thu thập các triệu chứng lâm sàng, kết quả thang đánh giá tình trạng loạn thần PANSS lúc ban đầu và sau 3 tuần điều trị.

* *Tiến hành kỹ thuật kích thích điện trực tiếp xuyên sọ:*

Bước 1: Kiểm tra hồ sơ, lựa chọn vùng não kích thích. Bước 2: Giải thích mục đích và quy trình kỹ thuật cho

người bệnh hiểu để họ hợp tác tốt, tạo sự tin tưởng và làm người bệnh thư giãn. Người bệnh được đặt nằm trên giường hay ngồi trên ghế, trong tư thế thoải mái, vững chắc và ổn định. Bước 3: Chuẩn bị, đảm bảo thiết bị hoạt động, các điện cực kích thích, gel điện cực. Bước 4: Đặt các điện cực vào vùng điều trị theo sơ đồ quốc tế 10 - 20%. Đối với người thuận tay phải: Điện cực dương đặt ở vị trí F3 và điện cực âm đặt ở vị trí giữa T3 và P3. Đối với người thuận tay trái: Điện cực dương đặt ở vị trí F4 và điện cực âm đặt ở vị trí giữa T4 và P4. Bước 5: Kích thích điện với cường độ 1 - 2mA với 20 - 30 phút mỗi lần, ngày một lần trong thời gian 5 ngày liên tục và có thể lặp lại một liệu trình lần thứ hai cho 5 ngày kế tiếp để đạt được kết quả tối đa. Bước 6: Hết thời gian điều trị, tắt máy, tháo điện cực. Bước 7: Theo dõi các tai biến, biến chứng và xử trí (nếu có).

* *Xử lý số liệu:* So sánh kết quả của các biến rời rạc bằng thuật toán kiểm định χ^2 hoặc Fisher's exact test nếu có 1 ô có giá trị < 5 . Sự khác biệt về kết quả giữa các nhóm được coi là có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu đã được Hội đồng Đạo đức Bệnh viện Quân y 103 thông qua (chứng nhận chấp thuận đề cương nghiên cứu số 42/CNchT-HĐĐĐ ngày

18/01/2023). Số liệu được Bệnh viện Quân y 103 cho phép cho phép sử dụng và công bố. Tất cả BN và người giám hộ được giải thích rõ về nội dung nghiên cứu và đồng ý tham gia nghiên cứu thông qua Phiếu chấp thuận nghiên cứu. Nhóm tác giả cam kết không có xung đột lợi trong nghiên cứu.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

1. Đặc điểm chung của nhóm nghiên cứu

Bảng 1. Đặc điểm chung của nhóm nghiên cứu.

	Đặc điểm	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
Nhóm tuổi (tuổi)	< 20	11	15,7
	20 - 40	40	57,1
	40 - 60	18	25,7
	> 60	1	1,4
	Tổng	70	100
	Trung bình	32,13 ± 11,89	
Giới tính	Nam	36	51,4
	Nữ	34	48,6
	Tổng	70	100
Trình độ học vấn	Không biết chữ	0	0,0
	Tiểu học	1	1,4
	THCS	12	17,1
	PTTH	37	52,9
	THCN-CĐ-ĐH-SĐH	19	27,1
	Tổng	70	100

(THCS: Trung học cơ sở; PTTH: Phổ thông trung học; THCN-CĐ-ĐH-SĐH: Trung học chuyên nghiệp - Cao đẳng - Đại học - Sau đại học)

Nhóm tuổi gặp nhiều nhất là từ 20 - 40 (62,9%). Độ tuổi trung bình của nhóm nghiên cứu là 32,13 ± 11,89. Tỷ lệ hai giới ở nhóm nghiên cứu là tương đồng nhau với 51,4% nam và 48,6% nữ. Trình độ học vấn PTTH chiếm tỷ lệ cao nhất ở nhóm nghiên cứu với 52,9%, không gặp BN nào ở nhóm không biết chữ và chỉ có 1,4% ở nhóm trình độ học vấn tiểu học.

2. Các triệu chứng lâm sàng trước và sau điều trị của nhóm nghiên cứu**Bảng 2.** Thay đổi rối loạn cảm xúc và vận động trước và sau điều trị.

Triệu chứng	Trước ĐT n (%)	Sau ĐT n (%)	p
Rối loạn cảm xúc			
Hưng phấn cảm xúc	6 (8,6)	1 (1,4)	> 0,05
Ức chế cảm xúc	19 (27,1)	0 (4,3)	< 0,001
Vô cảm	4 (5,7)	3 (4,3)	> 0,05
Cảm xúc cùn mòn	20 (28,6)	6 (8,6)	> 0,05
Cảm xúc không thích hợp	24 (34,3)	0 (4,3)	< 0,001
Cảm xúc bị chi phối do hoang tưởng	43 (61,4)	1 (1,4)	< 0,001
Cảm xúc bị chi phối do ảo giác	38 (54,3)	3 (4,3)	< 0,001
Rối loạn vận động			
Kích động vận động	12 (17,1)	1 (1,4)	<0,01
Động tác dị thường	3 (4,3)	0 (4,3)	> 0,05
Hành vi thụ động	24 (34,3)	3 (4,3)	< 0,001
Tự phục vụ	51 (72,9)	16 (22,9)	< 0,05
Mất ý chí	31 (44,3)	8 (11,4)	< 0,05
Bị chi phối do hoang tưởng	41 (58,6)	2 (2,9)	< 0,001
Bị chi phối do ảo giác	42 (60,0)	1 (1,4)	< 0,001

(ĐT: Điều trị)

Triệu chứng ức chế cảm xúc, cảm xúc không thích hợp, bị chi phối do hoang tưởng/ảo giác giảm rõ rệt sau điều trị và có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$). Các triệu chứng như vô cảm, hưng phấn cảm xúc hay cảm xúc hai chiều trái ngược tuy có xu hướng giảm nhưng không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Đa số các rối loạn vận động giảm rõ rệt sau điều trị và có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Trong đó triệu chứng hành vi thụ động, bị chi phối do hoang tưởng/ảo giác giảm mạnh sau điều trị, có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$.

Bảng 3. Tiến triển ảo giác trước và sau điều trị.

Triệu chứng	Trước ĐT n (%)	Sau ĐT n (%)	p
Ảo thanh bình phẩm	32 (45,7)	2 (2,9)	< 0,001
Ảo thanh đàm thoại	22 (31,4)	3 (4,3)	< 0,001
Ảo thanh xui khiến, ra lệnh	16 (22,9)	0 (0)	< 0,001
Ảo thanh là tiếng người trò chuyện với BN	12 (17,1)	1 (1,4)	< 0,01

(ĐT: Điều trị)

Sau điều trị bằng liệu pháp tDCS, tỷ lệ các loại ảo thanh đều giảm rõ rệt. Cụ thể, tỷ lệ ảo thanh bình phẩm giảm từ 45,7% xuống còn 2,9%; ảo thanh đàm thoại giảm còn 4,3%; ảo thanh xui khiến hoàn toàn biến mất (0%), và ảo thanh dạng trò chuyện giảm còn 1,4%. Sự khác biệt về tỷ lệ các loại ảo giác giữa trước và sau điều trị là có ý nghĩa thống kê ($p < 0,01$ và $p < 0,001$).

Bảng 4. Tiến triển hoang tưởng trước và sau điều trị.

Triệu chứng	Trước ĐT n (%)	Sau ĐT n (%)	p
Hoang tưởng liên hệ	17 (24,3)	1 (1,4)	< 0,001
Hoang tưởng bị hại	32 (45,7)	2 (2,9)	< 0,001
Hoang tưởng bị theo dõi	33 (47,1)	5 (7,1)	< 0,001
Hoang tưởng bị chi phối	5 (7,1)	1 (1,4)	> 0,05

(ĐT: Điều trị)

Các loại hoang tưởng phổ biến như bị hại, bị theo dõi và liên hệ giảm có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$). Hoang tưởng bị chi phối khác biệt không có ý nghĩa thống kê do tần suất xuất hiện quá thấp, không đủ cơ sở thống kê để kết luận hiệu quả.

3. Thay đổi điểm PANSS trước và sau điều trị của nhóm nghiên cứu

Bảng 5. Thang điểm PANSS ở nhóm BN nghiên cứu.

Thời gian	PANSS dương tính ($\bar{X} \pm SD$)	PANSS âm tính ($\bar{X} \pm SD$)	PANSS triệu chứng chung ($\bar{X} \pm SD$)	Tổng điểm PANSS ($\bar{X} \pm SD$)
Trước ĐT	23,06 $\pm$ 10,75	25,99 $\pm$ 12,72	55,13 $\pm$ 26,59	104,18 $\pm$ 50,06
Sau 01 tuần ĐT	18,33 $\pm$ 8,23	21,33 $\pm$ 9,86	44,33 $\pm$ 20,27	83,99 $\pm$ 38,37
Sau 02 tuần ĐT	12,27 $\pm$ 5,97	15,12 $\pm$ 7,53	32,00 $\pm$ 16,92	59,39 $\pm$ 30,43
Sau 03 tuần ĐT	7,70 $\pm$ 4,19	10,63 $\pm$ 5,90	23,42 $\pm$ 14,44	41,75 $\pm$ 24,54
p	< 0,001	< 0,05 < 0,001	< 0,05 < 0,01	> 0,05 < 0,001

Điểm PANSS trung bình ở tất cả các thang đo đều giảm dần theo thời gian điều trị bằng tDCS. Cụ thể, điểm PANSS dương tính giảm từ 23,06 $\pm$ 10,76 trước điều trị xuống còn 7,70 $\pm$ 4,20 sau 3 tuần. Điểm PANSS âm tính giảm từ 25,99 $\pm$ 12,72 xuống còn 10,63 $\pm$ 5,90. Điểm triệu chứng chung giảm từ 55,13 $\pm$ 26,59 xuống còn 23,42 $\pm$ 14,45. Tổng điểm PANSS cũng giảm mạnh từ 104,18 $\pm$ 50,07 còn 41,75 $\pm$ 24,54. Sự khác biệt giữa các nhóm là có ý nghĩa thống kê.

BÀN LUẬN

1. Đặc điểm chung của nhóm nghiên cứu

Trong nghiên cứu này, nhóm tuổi phổ biến nhất là từ 20 - 40 (62,9%), với độ tuổi trung bình là 32,13 $\pm$ 11,89. Tỷ lệ giới tính cân đối giữa nam (51,4%) và nữ (48,6%). Về nghề nghiệp, phần lớn BN là công nhân (35,7%), tiếp theo là học sinh - sinh viên (21,4%) và người thất nghiệp (15,7%). Trình độ học vấn phổ biến nhất là phổ thông trung học (52,9%). Các đặc điểm nhân khẩu học này phù hợp với đặc điểm dịch tễ học

của bệnh TTPL trên toàn cầu [1]. Điều này góp phần khẳng định tính đại diện của mẫu nghiên cứu và tăng độ tin cậy cho các phân tích tiếp theo.

2. Các triệu chứng lâm sàng trước và sau điều trị của nhóm nghiên cứu

Kết quả cho thấy các triệu chứng rối loạn cảm xúc giảm đáng kể sau điều trị. Đặc biệt, các biểu hiện như ức chế cảm xúc, cảm xúc không thích hợp, bị chi phối do hoang tưởng và do ảo giác đều giảm rõ rệt với $p < 0,001$. Những kết quả này phù hợp với cơ chế tác động của tDCS lên vỏ não trước trán - vùng

liên quan đến điều hòa cảm xúc và tương tác cảm giác - thực tại. Tác giả Brunelin và CS (2012) đã chứng minh tDCS làm giảm hoạt động quá mức ở vùng não liên quan đến ảo giác và cảm xúc lệch lạc [6]. Ngoài ra, các triệu chứng cảm xúc phức tạp như cảm xúc hai chiều, vô cảm có xu hướng giảm nhưng chưa đạt ngưỡng ý nghĩa thống kê, có thể do thời gian điều trị ngắn hoặc mức độ rối loạn thấp ở nhóm nghiên cứu.

Các triệu chứng vận động như hành vi thụ động, kích động, mất ý chí, khó tự phục vụ, bị chi phối do hoang tưởng/ảo giác cũng đều giảm rõ rệt. Điều này cho thấy hiệu quả của tDCS không chỉ giới hạn ở kiểm soát ảo giác mà còn giúp cải thiện cả các triệu chứng vận động và triệu chứng âm tính. Cơ chế này có thể liên quan đến tác dụng điều hòa của tDCS lên các mạch thần kinh vỏ - dưới vỏ liên quan đến hành vi có mục đích. Tác giả Bose và CS (2018) cũng ghi nhận kết quả tương tự [7].

Kết quả nghiên cứu cho thấy liệu pháp tDCS có hiệu quả rõ rệt trong việc cải thiện triệu chứng loạn thần ở BN TTPL. Tỷ lệ các loại ảo thanh và hoang tưởng phổ biến như ảo thanh bình phẩm, hoang tưởng bị hại, bị theo dõi giảm rõ rệt sau điều trị với $p < 0,001$. Điều này phù hợp với nhiều nghiên cứu trên thế giới [6, 7].

3. Thay đổi điểm PANSS trước và sau điều trị của nhóm nghiên cứu

Đặc biệt, đánh giá trên thang PANSS trong nghiên cứu này cho thấy điểm số các triệu chứng dương tính, âm tính, triệu chứng chung và tổng điểm đều giảm mạnh theo thời gian. Cụ thể, điểm PANSS dương tính giảm từ $23,06 \pm 10,76$ trước điều trị xuống còn $7,70 \pm 4,20$ sau 3 tuần, điểm PANSS âm tính giảm từ $25,99 \pm 12,72$ xuống còn $10,63 \pm 5,90$, điểm triệu chứng chung giảm từ $55,13 \pm 26,59$ xuống còn $23,42 \pm 14,45$, tổng điểm PANSS cũng giảm mạnh từ $104,18 \pm 50,07$ còn $41,75 \pm 24,54$, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$ tới $p < 0,001$. Điều này phản ánh hiệu quả điều trị toàn diện.

KẾT LUẬN

Liệu pháp tDCS kết hợp với điều trị thuốc đã cải thiện rõ rệt các triệu chứng lâm sàng và điểm số PANSS ở BN TTPL. Cụ thể, tỷ lệ ảo thanh bình phẩm giảm từ 45,7% xuống còn 2,9%; ảo thanh đàm thoại giảm còn 4,3%; ảo thanh xui khiến hoàn toàn biến mất (0%) và ảo thanh dạng trò chuyện giảm còn 1,4%, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$ và $p < 0,01$. Tỷ lệ hoang tưởng liên hệ giảm từ 24,3% còn 1,4%, hoang tưởng bị theo dõi giảm từ 47,1% xuống còn 7,1% và hoang tưởng bị hại từ 45,7% xuống 2,9%, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$. Tỷ lệ các

rối loạn cảm xúc và rối loạn vận động cũng giảm rõ rệt sau điều trị, cụ thể cảm xúc bị chi phối bởi hoang tưởng giảm từ 61,4% còn 1,4% và cảm xúc bị chi phối do ảo giác giảm từ 54,3% còn 4,3%; tỷ lệ rối loạn vận động bị chi phối do hoang tưởng giảm từ 58,6% xuống còn 2,9% và rối loạn vận động bị chi phối do ảo giác giảm từ 60,0% xuống 1,4%.

Tuy nhiên, nghiên cứu vẫn còn một số hạn chế như chưa có nhóm chứng, thời gian theo dõi còn ngắn, chưa đánh giá tái phát và duy trì hiệu quả lâu dài.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. World Health Organization. *Schizophrenia Fact Sheet*. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/schizophrenia>. 2020.

2. Kane JM, Kishimoto T, Correll CU. Non-adherence to medication in patients with schizophrenia: Epidemiology, contributing factors and management strategies. *World Psychiatry*. 2019; 18(1):54-66.

3. Woods AJ, Antal A, Bikson M, et al. A technical guide to tDCS, and related non-invasive brain stimulation

tools. *Clinical Neurophysiology*. 2016; 127(2):1031-1048.

4. Bose A, Shivakumar V, Narayanaswamy JC, et al. Insight facilitation with add-on tDCS in schizophrenia. *Schizophrenia Research*. 2014; 156(1-3):63-65.

5. Mondino M, Haesebaert F, Poulet E, et al. Fronto-temporal transcranial direct current stimulation (tDCS) reduces source-monitoring deficits and auditory hallucinations in patients with schizophrenia. *Schizophrenia Research*. 2015; 161(2-3):515-516.

6. Brunelin J, Mondino M, Gassab L, et al. Examining transcranial direct-current stimulation as a treatment for hallucinations in schizophrenia: A double-blind randomized placebo-controlled study. *Schizophrenia Research*. 2012; 156(2-3):230-236.

7. Bose A, Shivakumar V, Agarwal SM, et al. Efficacy of fronto-temporal transcranial direct current stimulation for refractory auditory verbal hallucinations in schizophrenia: A randomized, double-blind, sham-controlled study. *Schizophrenia Research*. 2018; 195:475-480.

GIÁ TRỊ DỰ BÁO BIẾN CỐ TIM MẠCH CHÍNH CỦA SỨC CĂNG NHĨ TRÁI Ở BỆNH NHÂN NHỒI MÁU CƠ TIM CẤP ĐƯỢC CAN THIỆP ĐỘNG MẠCH VÀNH QUA DA

Lê Thị Ngọc Hân¹, Trần Đức Hùng¹, Lương Công Thức^{1}*

Tóm tắt

Mục tiêu: Đánh giá giá trị của sức căng nhĩ trái (NT) trong dự báo biến cố tim mạch chính (major adverse cardiac event - MACE) ở bệnh nhân (BN) nhồi máu cơ tim (NMCT) cấp được can thiệp động mạch vành (ĐMV) qua da. **Phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu tiền cứu, theo dõi dọc trên 120 BN NMCT cấp được can thiệp ĐMV qua da. Siêu âm tim đánh giá sức căng NT trong vòng 24 giờ đầu sau nhập viện. BN được theo dõi 12 tháng, ghi nhận MACE. **Kết quả:** Sức căng dự trữ (LASr), sức căng dẫn máu (LAScd), sức căng nhĩ co (LASct) thấp hơn ở nhóm có MACE so với nhóm không có MACE. LASr (HR 0,94, [95%CI: 0,90 - 0,99], $p = 0,038$) và LAScd (HR 0,89, [95%CI: 0,81 - 0,99], $p = 0,032$) là những yếu tố dự báo độc lập MACE ở BN NMCT cấp. LASr (AUC = 0,697) và LAScd (AUC = 0,705) có giá trị dự báo MACE tốt hơn phân suất tổng máu của thất trái (left ventricular ejection fraction - LVEF) với AUC = 0,674. Ngưỡng tối ưu của LASr là 21,1%, LAScd là 12,2% và LASct là 8,7%, phân biệt nhóm nguy cơ cao và nhóm nguy cơ thấp đối với MACE. **Kết luận:** Sức căng NT là yếu tố dự báo độc lập MACE ở BN NMCT cấp. LASr và LAScd có giá trị dự báo MACE tốt hơn LVEF.

Từ khoá: Nhồi máu cơ tim cấp; Sức căng nhĩ trái; Giá trị tiên lượng; Biến cố tim mạch chính.

PREDICTIVE VALUE OF LEFT ATRIAL STRAIN FOR MAJOR ADVERSE CARDIAC EVENT IN PATIENTS WITH ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION UNDERGOING PERCUTANEOUS CORONARY INTERVENTION

Abstract

Objectives: To evaluate the value of left atrial (LA) strain in predicting major adverse cardiac event (MACE) in patients with acute myocardial infarction (AMI)

¹Trung tâm Tim mạch, Bệnh viện Quân y 103, Học viện Quân y

*Tác giả liên hệ: Lương Công Thức (lcthuc@gmail.com)

Ngày nhận bài: 12/5/2025

Ngày được chấp nhận đăng: 22/7/2025

<http://doi.org/10.56535/jmpm.v50i7.1346>

undergoing percutaneous coronary intervention (PCI). **Methods:** A prospective, longitudinal study was conducted on 120 patients with AMI undergoing PCI. Speckle tracking echocardiography (STE) with LA strain measurements was performed within 24 hours of admission. Patients were followed for 12 months, with MACE recorded. **Results:** Left atrial strain reservoir (LASr), left atrial strain conduit (LAScd), and left atrial strain contraction (LASct) in the group with MACE were significantly lower than those in the group without MACE. Multivariate Cox regression analysis showed that LASr (HR 0.94, [95%CI: 0.90 - 0.99], $p = 0.038$) and LAScd (HR 0.89, [95%CI: 0.81 - 0.99], $p = 0.032$) were independent predictors of MACE in patients with AMI. LASr (AUC = 0.697) and LAScd with AUC = 0.705 had better predictive value for MACE than left ventricular ejection fraction (LVEF) (AUC = 0.674). The optimal cut-off values of LASr were 21.1%, LAScd was 12.2%, and LASct was 8.7% to differentiate the high-risk and low-risk groups for MACE. **Conclusion:** LA strain is an independent predictor of MACE in patients with AMI. LASr and LAScd have better predictive value for MACE than LVEF.

Keywords: Acute myocardial infarction; Left atrial strain; Prognostic value; Major adverse cardiac event.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Nhĩ trái đóng vai trò đặc biệt quan trọng trong việc đảm bảo thực hiện đúng chức năng của thất trái (TT), đóng góp tới $\frac{1}{3}$ cung lượng tim và là một dấu ấn sinh học quan trọng của bệnh tim mạch. Ở BN NMCT, các thông số chức năng NT đã được chứng minh là yếu tố dự báo độc lập về tử vong do mọi nguyên nhân, tái NMCT và nhập viện do suy tim. Gần đây phân tích sức căng NT bằng siêu âm (SÂ) đánh dấu mô cơ tim đã được sử dụng để đánh giá chức năng NT. Sức căng NT cho phép đánh giá đầy đủ ba chức năng của NT bao gồm

chức năng dự trữ NT (trong thì tâm thu), chức năng dẫn máu và co bóp (trong thì tâm trương). Một số nghiên cứu trên thế giới cho thấy sức căng NT là yếu tố dự báo độc lập các biến cố tim mạch chính (tử vong do mọi nguyên nhân, nhập viện do suy tim, tái NMCT, đột quỵ não) ở BN NMCT cấp. Ở Việt Nam, chưa có nghiên cứu nào về sức căng NT ở BN NMCT sau can thiệp ĐMV qua da. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm mục tiêu: *Đánh giá giá trị của sức căng NT bằng SÂ đánh dấu mô cơ tim trong dự báo MACE ở BN NMCT cấp được can thiệp ĐMV qua da.*

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

Gồm 120 BN NMCT cấp được can thiệp ĐMV qua da điều trị tại Trung tâm Tim mạch, Bệnh viện Quân y 103 từ tháng 8/2021 - 12/2024.

* *Tiêu chuẩn lựa chọn*: BN được chẩn đoán NMCT cấp theo Định nghĩa Toàn cầu lần thứ IV (2018) và đồng ý tham gia nghiên cứu. NMCT là tình trạng tổn thương cơ tim cấp với bằng chứng lâm sàng của thiếu máu cơ tim cục bộ cấp và sự tăng và/hoặc giảm Troponin với ít nhất một giá trị trên bách phân vị thứ 99, kèm theo ít nhất một trong các yếu tố sau: Triệu chứng cơ năng của thiếu máu cơ tim cục bộ (đau thắt ngực); thay đổi điện tâm đồ kiểu thiếu máu cục bộ mới; có sóng Q bệnh lý; có bằng chứng hình ảnh mới của cơ tim mất chức năng sống hoặc rối loạn vận động vùng trong bệnh cảnh phù hợp với thiếu máu cục bộ; có huyết khối động mạch vành khi chụp ĐMV hoặc khi khám nghiệm tử thi.

* *Tiêu chuẩn loại trừ*: BN có rung nhĩ, block nhĩ thất độ II trở lên, bệnh cơ tim, bệnh tim bẩm sinh, hẹp hoặc hở van tim vừa - nặng; BN không đồng ý tham gia nghiên cứu.

2. Phương pháp nghiên cứu

* *Thiết kế nghiên cứu*: Nghiên cứu tiền cứu, theo dõi dọc.

* *Cỡ mẫu*: 120 BN NMCT cấp. Chọn mẫu thuận tiện.

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

Bệnh nhân được khai thác bệnh sử, khám lâm sàng, làm xét nghiệm enzyme tim, điện tim, SÂ tim đánh giá sức căng NT trong vòng 24 giờ đầu sau nhập viện, điều trị thuốc theo phác đồ, chụp và can thiệp ĐMV. BN được theo dõi 12 tháng tại các lần khám định kỳ, ghi nhận các MACE (tử vong do mọi nguyên nhân, nhập viện do suy tim, tái NMCT, tái hẹp ĐMV, bắc cầu nối chủ vành, đột quỵ não).

Siêu âm đánh dấu mô cơ tim 2D đánh giá sức căng NT: Các thông số sức căng NT gồm LASr, LAScd, LASct được xác định tự động bằng phần mềm “LA strain” của máy SÂ tim Philips EPIQ7 sau khi bác sỹ đánh dấu 3 điểm (2 điểm ở hai bên vòng van hai lá, 1 điểm ở trần NT) trên mặt cắt 4 buồng từ mỏm tim để thu được đường viền nội mạc NT.

* *Xử lý số liệu*: Sử dụng phần mềm SPSS 22.0; $p < 0,05$ có ý nghĩa thống kê.

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. Nhóm tác giả cam kết không có xung đột lợi ích trong nghiên cứu.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 1. Đặc điểm chung của BN NMCT.

Chỉ số	Tất cả BN (n = 120)	Có MACE (n = 22)	Không MACE (n = 98)	p [*]
Tuổi	66,5 ± 10,2	67,2 ± 12,5	66,3 ± 9,7	> 0,05
Nam giới, n (%)	92 (76,7)	15 (68,2)	77 (78,6)	> 0,05
Đái tháo đường, n (%)	29 (24,2)	11 (50)	18 (18,4)	0,002
NMCT có ST chênh lên, n (%)	101 (84,2)	22 (100)	79 (80,6)	0,022
Killip ≥ 2, n (%)	8 (6,6)	4 (18,2)	4 (4,1)	0,037
Điểm TIMI	4,2 ± 1,9	5,2 ± 1,6	4,1 ± 1,9	0,005

(*p: so sánh 2 nhóm có MACE và không MACE)

Nhóm có MACE có tỷ lệ đái tháo đường, NMCT có ST chênh lên, Killip ≥ 2, điểm nguy cơ TIMI cao hơn so với nhóm không MACE.

Bảng 2. Đặc điểm sức căng NT ở BN NMCT.

Chỉ số	Tất cả BN (n = 120)	Có MACE (n = 22)	Không MACE (n = 98)	p [*]
LASr (%)	28,9 ± 16,4	20,1 ± 9,4	30,9 ± 17	< 0,001
LAScd (%)	14,2 ± 8,7	9,2 ± 6	15,3 ± 8,9	< 0,001
LASct (%)	14,9 ± 10	10,9 ± 8,1	15,9 ± 10,2	0,019

(*p: so sánh 2 nhóm có MACE và không MACE)

Sức căng NT thấp hơn ở nhóm có MACE so với nhóm không MACE.

Phân tích hồi quy Cox đơn biến, sức căng NT có giá trị tiên lượng biến cố tim mạch: LASr (HR 0,95, [95%CI: 0,91 - 0,98], p = 0,007), LAScd (HR 0,90, [95%CI: 0,84 - 0,97], p = 0,005), LASct (HR 0,93, [95%CI: 0,88 - 0,99], p = 0,025).

Bảng 3. Phân tích hồi quy Cox đa biến cho LASr và LAScd để dự đoán MACE.

Chỉ số	Hồi quy Cox đa biến cho LASr		Hồi quy Cox đa biến cho LAScd	
	HR	p	HR	p
Hút thuốc	0,210 (0,057 - 0,775)	0,019	0,238 (0,066 - 0,853)	0,028
Tần số tim	0,995 (0,962 - 1,029)	0,761	0,997 (0,964 - 1,032)	0,872
Killip ≥ 2	0,998 (0,234 - 4,258)	0,997	0,849 (0,189 - 3,808)	0,831
NLR	1,035 (0,977 - 1,095)	0,24	1,022 (0,964 - 1,084)	0,463
Log TnI	1,224 (0,676 - 2,218)	0,505	1,299 (0,723 - 2,335)	0,382
Log ProBNP	0,674 (0,318 - 1,430)	0,304	0,599 (0,268 - 1,340)	0,212
LV EDV	1,027 (0,961 - 1,097)	0,433	1,018 (0,953 - 1,087)	0,604
LV ESV	0,961 (0,862 - 1,073)	0,482	0,979 (0,879 - 1,091)	0,702
LVEF	0,918 (0,793 - 1,062)	0,249	0,941 (0,818 - 1,082)	0,392
LASr	0,948 (0,902 - 0,997)	0,038		
LAScd			0,895 (0,809 - 0,990)	0,032

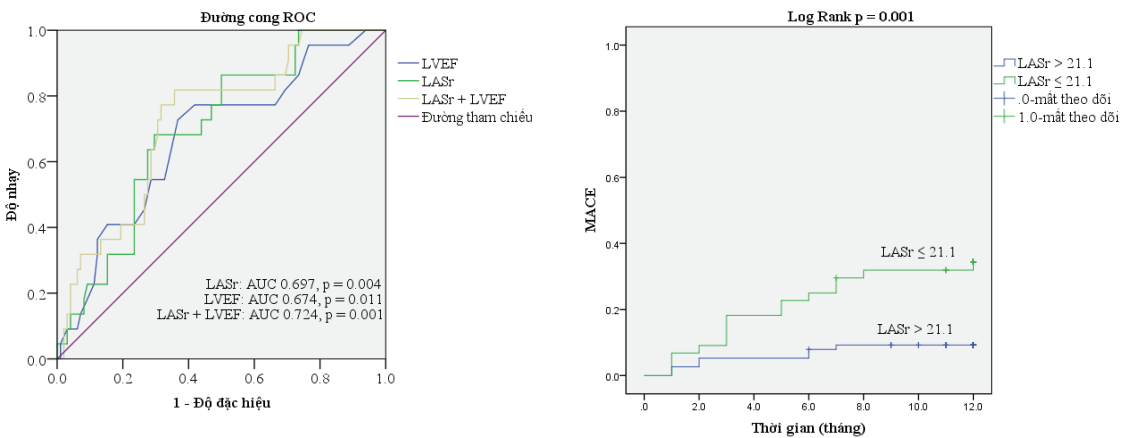
(LV EDV: Thể tích thất trái cuối tâm trương; LV ESV: Thể tích thất trái cuối tâm thu; LVEF: Phân suất tống máu thất trái; NLR: Tỷ lệ bạch cầu trung tính/bạch cầu lympho)

Trong phân tích hồi quy Cox đa biến chỉ có LASr và LAScd là những yếu tố dự báo độc lập các MACE ở BN NMCT cấp.

Bảng 4. Giá trị dự báo MACE của sức căng NT.

Giá trị	LASr	LAScd	LASct
AUC	0,697	0,705	0,657
95%CI	0,587 - 0,807	0,584 - 0,825	0,525 - 0,789
p	0,004	0,003	0,022
Giá trị ngưỡng (%)	21,1	12,2	8,7

Phân tích Kaplan - Meier cho thấy BN NMCT có LASr $\leq 21,1\%$ có tỷ lệ xuất hiện MACE cao hơn so với BN có LASr $> 21,1\%$; BN NMCT có LAScd $\leq 12,2\%$ có tỷ lệ xuất hiện MACE cao hơn so với BN có LAScd $> 12,2\%$; BN NMCT có LASct $\leq 8,7\%$ có tỷ lệ xuất hiện MACE cao hơn so với BN có LASct $> 8,7\%$.



Biểu đồ 1. Giá trị dự báo MACE của LASr.

LASr có giá trị dự báo MACE tốt hơn LVEF. Thêm LASr vào LVEF (AUC = 0,724) cho thấy giá trị tiên lượng MACE tốt hơn LASr hoặc LVEF đơn độc.

BÀN LUẬN

Nghiên cứu bao gồm 120 BN NMCT cấp, trong đó 103 BN theo dõi đủ 12 tháng và 17 BN theo dõi được ít nhất 6 tháng. Đến thời điểm kết thúc nghiên cứu, MACE gặp ở 22 BN, chiếm tỷ lệ 18,3%, tương tự nghiên cứu của Iwahashi và CS, Jiang và CS, Leng và CS, Nayyar và CS [2 - 5].

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy sức căng NT (LASr, LAScd, LASct) giảm ở nhóm BN NMCT có MACE so với nhóm không có MACE. Kết quả của chúng tôi tương tự như các nghiên cứu trước đây. Tác giả Iwahashi và CS nhận thấy LASr, LASct thấp hơn ở nhóm BN NMCT có MACE so với nhóm không có MACE ($p < 0,0001$) [2]. Các nghiên cứu của Tangen và CS (NMCT cấp) [9], Pedersson và CS (hội chứng vành cấp) [6] cho thấy LASr, LAScd, LASct thấp hơn ở nhóm tử vong sau thời gian theo

dõi (4,3 năm và 5,7 năm). Nghiên cứu của Scarlatescu và CS [7], Leng và CS, Nayyar và CS, Schuster và CS cũng cho thấy sức căng NT thấp hơn ở nhóm BN NMCT có MACE so với nhóm không có MACE [4, 5, 8].

Trong tình trạng thiếu máu cục bộ cấp tính, độ cứng của buồng TT và áp lực đổ đầy TT tăng lên, dẫn đến tăng áp lực NT. Do đó, chức năng dự trữ NT được bảo tồn để có thể chịu được tác động của tăng áp lực NT là rất quan trọng nhằm duy trì đổ đầy TT. Ngược lại, NT không đàn hồi và chức năng dự trữ NT giảm, làm giảm đổ đầy TT, dẫn đến tăng nguy cơ suy tim và tử vong. Một số nghiên cứu trên thế giới cho thấy sức căng NT là yếu tố dự báo kết cục bất lợi sau NMCT cấp. Tác giả Antoni và CS nhận thấy LASr là yếu tố dự báo độc lập về tử vong, tái NMCT và nhập viện do suy tim (HR 0,94, [95%CI: 0,89

- 0,99], $p = 0,02$). Tỷ lệ biến cố sau 3 năm là 26% ở BN có $\text{LASr} < 19\%$ so với 12% ở BN có $\text{LASr} \geq 19\%$ ($p = 0,001$). Tác giả Chu và CS nhận $\text{LASr} < 23,8\%$ là yếu tố dự báo độc lập MACE ở BN NMCT với độ nhạy 88,1% và độ đặc hiệu 65,2% [1]. Ở BN NMCT cấp, giảm thư giãn NT do mất tế bào và tăng áp lực đổ đầy thất trái làm hạn chế sự giãn nở của NT, dẫn đến giảm đổ đầy TT cùng với giảm co bóp TT do thiếu máu cơ tim cấp tính, đã làm tăng nguy cơ tái cấu trúc TT và các biến cố bất lợi. Trong nghiên cứu của chúng tôi, phân tích hồi quy Cox đơn biến cho thấy cả 3 chỉ số sức căng NT đều có giá trị dự báo MACE. Phân tích hồi quy Cox đa biến cho thấy, LASr (HR 0,94, [95%CI: 0,90 - 0,99], $p = 0,038$) và LAScd (HR 0,89, [95%CI: 0,81 - 0,99], $p = 0,032$) là những yếu tố dự báo độc lập MACE ở BN NMCT cấp. Kết quả của chúng tôi tương tự như Leng và CS, các biến liên quan đến MACE là LASr (HR 0,84, [95%CI: 0,77 - 0,91], $p < 0,001$) và LAScd (HR 0,81, [95%CI:

0,73 - 0,89], $p < 0,001$) [4]. Tác giả Nayyar và CS, Scarlatescu và CS nhận thấy LASr và LASct là những yếu tố dự báo MACE ở BN NMCT cấp [5, 7].

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy sức căng NT có khả năng dự báo tốt đối với MACE trong phân tích ROC: LASr (AUC = 0,697, 95%CI, $p = 0,004$); LAScd (AUC = 0,705, 95%CI, $p = 0,003$) và LASct (AUC = 0,657, 95%CI, $p = 0,022$). Chúng tôi nhận thấy sức căng NT có giá trị dự báo MACE tốt hơn LVEF, cụ thể LASr và LAScd cho thấy diện tích dưới đường cong lớn hơn LVEF (AUC = 0,674). Thêm LASr vào LVEF (AUC = 0,724) cho thấy giá trị tiên lượng MACE tốt hơn so với LASr hoặc LVEF đơn độc. Đây là phát hiện quan trọng bởi cho đến nay, LVEF vẫn là yếu tố dự báo nguy cơ được sử dụng rộng rãi nhất để hướng dẫn điều trị suy tim sau NMCT cấp. Kết quả của chúng tôi tương tự như các nghiên cứu trước đây.

Bảng 5. Sức căng NT dự báo MACE trong các nghiên cứu.

Tác giả	LASr	LAScd	LASct	$\text{LASr} + \text{LVEF}$
Schuster (2019)	AUC = 0,70	AUC = 0,66	AUC = 0,64	AUC = 0,73
Leng (2020)	AUC = 0,75	AUC = 0,75		
Nayyar (2021)	AUC = 0,76		AUC = 0,68	AUC = 0,77
Scarlatescu (2023)*	AUC = 0,89	AUC = 0,88	AUC = 0,85	
Chúng tôi (2025)	AUC = 0,69	AUC = 0,71	AUC = 0,65	AUC = 0,72

(*: Siêu âm đánh dấu mô cơ tim 3D)

Chúng tôi tìm thấy giá trị ngưỡng tối ưu cho LASr là 21,1%, LAScd là 12,2% và LASct là 8,7% khi phân tích ROC theo thời gian. Phân tích Kaplan - Meier cho thấy BN NMCT có LASr $\leq$ 21,1% có tỷ lệ xuất hiện MACE cao hơn so BN có LASr $>$ 21,1% ($p = 0,001$), BN có LAScd $\leq$ 12,2% có tỷ lệ xuất hiện MACE cao hơn so với BN có LAScd $>$ 12,2% ($p = 0,006$) và BN có LASrct $\leq$ 8,7% có tỷ lệ xuất hiện MACE cao hơn so với BN có LASct $>$ 8,7% ($p = 0,001$). Điều này là do nếu ban đầu chức năng NT bảo tồn nhằm bù đắp cho tình trạng tăng độ cứng buồng thất trái và tăng áp lực đổ đầy TT sau NMCT, thì nguy cơ xảy ra các kết cục bất lợi sẽ thấp hơn, còn khi mất cơ chế bù trừ này do NT không đàn hồi sẽ dẫn đến giảm đổ đầy

TT và làm tăng nguy cơ xảy ra các kết cục bất lợi. Suy chức năng NT ngoài mối liên quan với tiên lượng xấu còn có vai trò quan trọng đối với các phương pháp điều trị sau NMCT. Nếu các cơ chế bù trừ nội sinh đã bị cạn kiệt, những BN nguy cơ cao (giảm chức năng NT mặc dù LVEF được bảo tồn) nên được điều trị suy tim sớm và tích cực. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự nghiên cứu của Scarlatescu và CS, giá trị ngưỡng cho LASr 3D là 17,5% (độ nhạy 91,7%, độ đặc hiệu 86,7%), LASct 3D là 10,5% (độ nhạy 75%, độ đặc hiệu 86,7%) và LAScd 3D là 9,05% (độ nhạy 75%, độ đặc hiệu 91,7%). LASr 3D $\leq$ 17,5% và LASct 3D $\leq$ 10,5% dự báo tăng gấp 2 lần các biến cố bất lợi sau NMCT cấp [7].

Bảng 6. Ngưỡng giá trị sức căng NT dự báo MACE trong các nghiên cứu.

Tác giả	LASr (%)	LAScd (%)	LASct (%)	Công cụ
Schuster (2019)	18,8	10,1	10,3	Tomtec (CMR)
Leng (2020)	22	10		Achieva TX (CMR)
Nayyar (2021)	19,2		9,7	CVI42 (CMR)
Scarlatescu (2023)	17,5	9,05	10,5	GE (4D Auto LAQ)
Tangen (2024)*	16,3	-	-	GE (EchoPac)
Chúng tôi (2025)	21,1	12,2	8,7	Philips (QLAB)

(*: Bao gồm cả các BN NMCT có rung nhĩ)

Nghiên cứu của chúng tôi có một số hạn chế, cỡ mẫu tương đối nhỏ (120 BN), trong đó MACE gặp ở 22 trường hợp. Nghiên cứu của chúng tôi không có nhóm xác nhận độc lập (validation cohort). Tuy nhiên, nghiên cứu đã chứng minh giá trị tiên lượng của sức căng NT ở BN NMCT cấp. Trong tương lai, cần những nghiên cứu với cỡ mẫu lớn hơn, thời gian theo dõi dài hơn và có nhóm xác nhận độc lập để làm rõ hơn nữa vấn đề này.

KẾT LUẬN

Sức căng NT là yếu tố dự báo độc lập các MACE ở BN NMCT cấp. LASr, LAScd có giá trị dự báo biến cố tim mạch tốt hơn LVEF. Sức căng NT có thể được sử dụng dễ dàng và thuận tiện trong thực hành lâm sàng hàng ngày để sàng lọc nhóm nguy cơ cao và theo dõi BN NMCT.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Chu AA, Wu TT, Zhang L, et al. The prognostic value of left atrial and left ventricular strain in patients after ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. *Cardiology Journal*. 2021; 28:678-689.

2. Iwahashi N, Gohbara M, Kirigaya J, et al. Prognostic significance of the combination of left atrial reservoir strain and global longitudinal strain immediately after onset of ST-Elevation acute myocardial infarction. *Circulation Journal: Official Journal of the Japanese Circulation Society*. 2022; 86:1499-1508.

3. Jiang L, Jin J, He X, et al. The association between serum uric acid/serum creatinine ratio and in-hospital outcomes in elderly patients with acute myocardial infarction. *BMC Cardiovasc Disord*. 2024; 24:52.

4. Leng S, Ge H, He J, et al. Long-term prognostic value of cardiac MRI left atrial strain in ST-Segment elevation myocardial infarction. *Radiology*. 2020; 296:299-309.

5. Nayyar D, Nguyen T, Pathan F, et al. Cardiac magnetic resonance derived left atrial strain after ST-elevation myocardial infarction: An independent prognostic indicator. *Cardiovascular Diagnosis and Therapy*, 2021; 11:383-393.

6. Pedersson PR, Skaarup KG, Lassen MCH, et al. Left atrial strain is associated with long-term mortality in acute coronary syndrome patients. *The International Journal of*

Cardiovascular Imaging. 2024; 40:841-851.

7. Scarlatescu AI, Micheu MM, Popa-Fotea NM, et al. The prognostic role of left atrial strain in young patients after ST elevation myocardial infarction: A 3D echocardiographic study. *European Heart Journal*. 2023; 44.

8. Schuster A, Backhaus SJ, Stiermaier T, et al. Left atrial function

with MRI enables prediction of cardiovascular events after myocardial infarction: Insights from the AIDA STEMI and TATORT NSTEMI Trials. *Radiology*. 2019; 293:292-302.

9. Tangen J, Nguyen TM, Melichova D, et al. The prognostic value of left atrial function in patients with acute myocardial infarction. *Diagnostics (Basel)*. 2024;14.

SỰ TÁC ĐỘNG LÊN THAY ĐỔI ĐIỆN NÃO ĐỒ TRONG GÂY MÊ CỦA MỘT SỐ THUỐC MÊ THƯỜNG DÙNG

Nguyễn Đăng Thứ^{1}, Trần Đắc Tiếp¹, Trần Hoài Nam¹
Võ Văn Hiến², Đỗ Văn Lợi³*

Tóm tắt

Theo dõi độ sâu gây mê bằng điện não đồ (Electroencephalography - EEG) ngày càng trở nên phổ biến do phản ánh trung thực tình trạng sinh lý não trong quá trình gây mê. Thông tin hiển thị thường bao gồm chỉ số độ mê số hóa, điện não quang phổ hóa và điện não nguyên bản. Chỉ số độ mê số hóa giúp đơn giản, nhanh chóng trong xác định độ mê. Với cùng một giá trị hiển thị, độ mê thường được hiểu là như nhau mặc dù sử dụng thuốc mê khác nhau. Trên thực tế, mỗi thuốc mê có cơ chế và đích tác động khác nhau, tạo ra những kiểu sóng EEG đặc trưng và trạng thái sinh lý thần kinh khác nhau. Bài viết này nhằm tổng hợp các hiểu biết hiện tại về cơ chế tác dụng, đặc điểm EEG nguyên bản và quang phổ đặc trưng của một số thuốc mê thường dùng và mối liên quan đến những biểu hiện trên lâm sàng. Tài liệu phù hợp từ cơ sở dữ liệu PubMed, ScienceDirect và Google Scholar thông qua các từ khóa liên quan đến dược lý học thuốc mê và sự thay đổi EEG được tổng hợp và phân tích.

Từ khóa: Thuốc mê; Cơ chế tác dụng; Điện não đồ; Quang phổ.

EFFECTS OF COMMONLY USED ANESTHETIC AGENTS ON ELECTROENCEPHALOGRAM CHANGES DURING ANESTHESIA

Abstract

Monitoring the depth of anesthesia using an electroencephalogram (EEG) has become increasingly common due to its reliability in reflecting intraoperative brain states. The displayed information typically includes EEG-derived indices, a spectrogram,

¹Bộ môn - Khoa Gây mê, Bệnh viện Quân y 103, Học viện Quân y

²Khoa Gây mê, Bệnh viện Bổng Quốc gia Lê Hữu Trác, Học viện Quân y

³Trung tâm Gây mê hồi sức, Bệnh viện Đại học Phenikaa

*Tác giả liên hệ: Nguyễn Đăng Thứ (nguyendangthu@vmmu.edu.vn)

Ngày nhận bài: 06/4/2025

Ngày được chấp nhận đăng: 22/7/2025

<http://doi.org/10.56535/jmpm.v50i7.1291>

and the raw EEG signal. The EEG-derived indices provide a simplified means of assessing anesthetic depth. It is often assumed that similar index values imply equivalent levels of unconsciousness across different anesthetics. However, anesthetic agents modulate distinct molecular targets and neural circuits, resulting in characteristic EEG patterns and divergent neurophysiological states. This review synthesizes current knowledge of molecular mechanisms, neural pathways, raw EEG signatures, spectrogram features, and behavioral manifestations associated with commonly used anesthetics. Relevant literature was systematically identified through PubMed, ScienceDirect, and Google Scholar searches using predefined keywords related to anesthetic pharmacology and EEG dynamics, and was included for qualitative analysis.

Keywords: Anesthetic agent; Molecular mechanism; Electroencephalogram; Spectrogram.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Sử dụng các thiết bị theo dõi EEG để đánh giá độ mê ngày càng trở nên phổ biến do những ưu việt mà chúng mang lại giúp đánh giá độ mê được chính xác [1, 2]. Hoạt động điện não thường liên quan trực tiếp tới tình trạng chuyển hóa và tưới máu não. EEG phản ánh hoạt động điện của vỏ não cũng như mối liên quan với các cấu trúc dưới vỏ. Do vậy theo dõi EEG trong gây mê giúp đánh giá chính xác tình trạng sinh lý của não dưới tác động của thuốc mê [3]. Từ đó có cơ sở điều chỉnh liều lượng thuốc mê nhằm duy trì độ mê ổn định giúp tránh được nguy cơ thức tỉnh trong phẫu thuật do gây mê nông, cũng như rối loạn do gây mê quá sâu.

Đa số các máy theo dõi độ mê hiện nay đều hiển thị thông tin ở dạng EEG nguyên bản, quang phổ hóa hoặc số hóa. Trong khi chỉ số độ mê số hóa là dạng thông tin từ tín hiệu EEG đã được

xử lý và hiển thị thành dạng số và đi kèm với thang điểm đối chiếu nhằm lượng giá mức độ mê của bệnh nhân (BN). Với cùng một giá trị được hiển thị, được hiểu rằng mức độ mê và tình trạng sinh lý não như nhau [4]. Tuy nhiên, khi sử dụng thuốc mê có cơ chế và đích tác động khác nhau trên thần kinh trung ương thì sự ảnh hưởng lên hoạt động não khác nhau [5, 6].

Hiểu được sự tác động của các thuốc mê khác nhau lên hoạt động EEG trong gây mê giúp đánh giá độ mê được chính xác và hiệu quả. Nghiên cứu này được thực hiện nhằm: *Khái quát thông tin về cơ chế, đích tác động trên thần kinh trung ương, ảnh hưởng lên sự thay đổi EEG và quang phổ của một số loại thuốc mê thường dùng.*

** Phương pháp tìm kiếm tài liệu:*

Tài liệu cho bài tổng quan được tìm kiếm từ cơ sở dữ liệu PubMed,

ScienceDirect và Google Scholar bằng các từ khóa tiếng Anh (anesthetic agents, molecular mechanisms, depth of anesthesia, electroencephalogram, spectrogram) với toán tử (AND; OR) phù hợp. Giới hạn trong các bài báo bằng tiếng Anh, thuộc lĩnh vực Gây mê, Thần kinh học, và Y học lâm sàng được công bố từ năm 2015 - 2025. Tổng cộng 92 bài báo được xác định qua tìm kiếm ban đầu, lựa chọn 10 tài liệu phù hợp nhất với mục đích nghiên cứu đưa vào phân tích.

Tín hiệu EEG dùng trong bài tổng quan này được phân tích ở điện cực vùng trán.

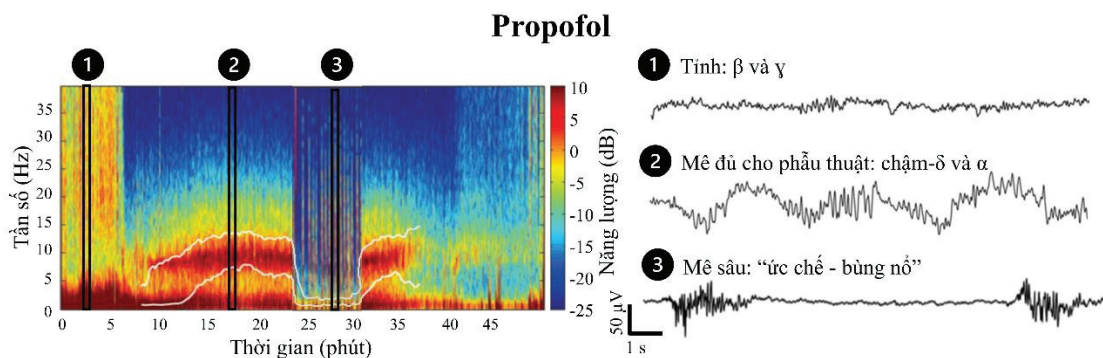
NỘI DUNG TỔNG QUAN

1. Propofol

Propofol là thuốc mê tĩnh mạch được dùng phổ biến trong khởi mê và duy trì mê.

* *Cơ chế*: Propofol gắn với thụ thể GABA_A ở màng sau synap gây mở kênh, tăng dịch chuyển Cl⁻ từ ngoại bào vào nội bào, tăng phân cực ở màng sau synap, gây ức chế neuron. Propofol tăng cường hiệu quả của các neuron ức chế. Do

propofol tan trong mỡ và neuron ức chế phân bố ở khắp các cấu trúc thần kinh trung ương nên propofol tác động lên toàn bộ các cấu trúc này. Ở vỏ não, propofol tăng cường hoạt động ức chế của các neuron ức chế tới neuron chức năng (neuron hình tháp). Nhân lưới đồi thị là vùng chứa chủ yếu neuron ức chế có chức năng kiểm soát dẫn truyền thông tin từ đồi thị lên vỏ não, propofol tăng hoạt động ức chế của vùng này tới đồi thị, làm giảm dẫn truyền tín hiệu kích thích từ đồi thị lên vỏ não. Ở thân não, propofol tăng cường hoạt tính ức chế của các neuron từ nhân trước thị (có vai trò điều hòa thân nhiệt, giấc ngủ và hormone) của vùng dưới đồi đến các trung khu thức tỉnh cholinergic, monoaminergic, và orexinergic [5]. Kết quả cho thấy giảm các xung động kích thích từ đồi thị, thân não lên vỏ não góp phần giảm tính hưng phấn của neuron hình tháp ở vỏ não, gây ra dịch chuyển sóng β sang sóng α và xuất hiện sóng chậm- δ . Chúng thể hiện mất hoạt tính đồng bộ về thời gian và không gian của các cấu trúc não.



Hình 1. EEG và quang phổ đặc trưng của propofol [5].

** Hình thái EEG:*

Giai đoạn an thần và trạng thái kích thích nghịch thường: EEG đặc trưng là sóng β - γ đi cùng với sóng chậm- δ , có biên độ lớn hơn sóng γ ở trạng thái thức tỉnh. Sóng β thấy trong giai đoạn kích thích nghịch thường (BN được an thần nhưng có biểu hiện khó chịu, vật vã và những cử động, lời nói vô thức), cơ chế được cho là (1) Thông thường nhân cầu nhát kiểm soát hoạt động của đồi thị, propofol tác động đầu tiên gây ức chế nhân cầu nhát này, từ đó giải phóng ức chế của cầu nhát lên đồi thị làm tăng kích thích dẫn truyền từ đồi thị lên vỏ não; (2) Liều thấp propofol ức chế tạm thời kênh kali chậm trên neuron vỏ não.

Giai đoạn khởi mê: Hình thái EEG phụ thuộc vào nhiều yếu tố, trong đó tốc độ truyền thuốc đóng vai trò quan trọng. Khi tiêm bolus, EEG thay đổi nhanh chóng từ sóng γ , β tần số cao biên độ thấp sang sóng chậm- δ biên độ cao, (biên độ lớn gấp 5 - 20 lần so với biên độ sóng β khi tỉnh). Trên quang phổ thấy tăng năng lượng các sóng chậm- δ , đi cùng với lâm sàng chuyển nhanh từ tỉnh sang gây mê (10 - 30 giây), mất đáp ứng với kích thích lời nói, mất phản xạ nhãn cầu, ngừng thở và giảm trương lực cơ. Mất ý thức do propofol tăng cường xung ức chế từ nhân trước thùy tới trung khu thức tỉnh ở thân não và dưới đồi, kết quả là xuất hiện các sóng chậm- δ . Mất phản xạ nhãn cầu do ức chế các nhân

dây vận nhãn số III, IV và VI ở não giữa và cầu não. Ngừng thở do ức chế trung khu hô hấp và giảm trương lực cơ do ức chế nhân lưới ở hành cầu não. Tiêm bolus liều cao propofol, đặc biệt ở BN cao tuổi, EEG có thể chuyển sang hình thái dạng “ức chế - bùng nổ” với các đoạn đẳng điện xen kẽ phức hợp α - β . Khi tác dụng của liều bolus thoái lui, EEG chuyển từ phức hợp sóng chậm hoặc “ức chế - bùng nổ” sang phức hợp chậm- δ đi kèm α . Thời gian chuyển đổi này phụ thuộc vào mức độ tác động của liều khởi mê và đáp ứng của từng BN.

Duy trì mê: EEG ở dạng phức hợp chậm- δ và α . Sự thay đổi tương quan giữa sóng α và sóng chậm cũng phản ánh độ sâu của gây mê. Khi mới chuyển từ tỉnh sang mê, sóng α biên độ lớn chồng lấn lên cung đáy của sóng chậm. Khi mức mê sâu hơn, sóng α này chồng lấn lên cung đỉnh của sóng chậm. Ở trạng thái mê sâu, xuất hiện sóng “ức chế - bùng nổ”. Tăng liều thuốc mê, tỷ lệ đoạn EEG “ức chế” càng tăng và cuối cùng EEG hoàn toàn ở dạng đẳng điện. Cơ chế được cho là do sự thay đổi bất thường thoáng qua của nồng độ calci ngoại bào gây suy giảm chức năng dẫn truyền của synap, làm mất sự đồng bộ giữa các vùng của vỏ não.

Giai đoạn hồi tỉnh: Khi ngừng propofol, hồi tỉnh về ý thức đi cùng với sự thay thế dần các sóng chậm và α biên độ cao bởi các sóng γ và β biên độ thấp.

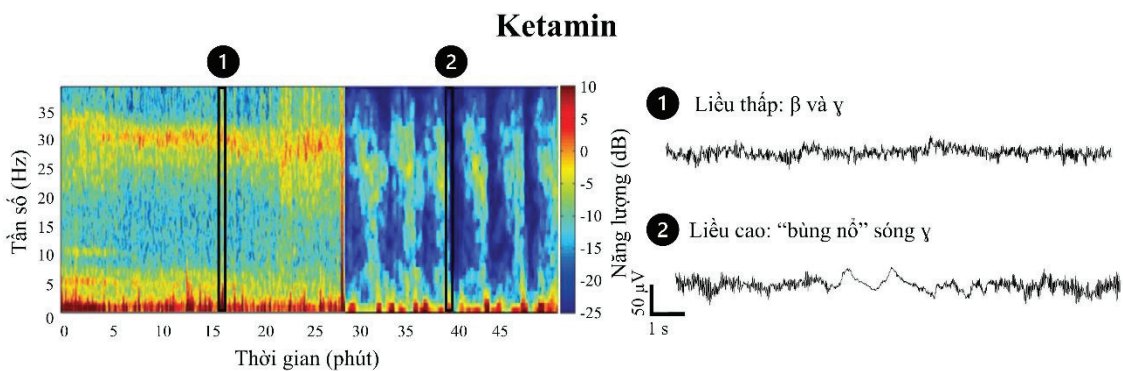
Ban đầu là dịch chuyển sóng α chồng lấn từ cung đỉnh sang chồng lấn lên cung đáy của sóng chậm. Sóng α mất dần ở thùy trước trán và dần xuất hiện ở thùy chẩm. Kết nối giữa các vùng của vỏ não và chức năng các trung khu ở thân não, đồi thị não dần được hồi phục.

2. Ketamin

Ketamin được dùng trong gây mê và có tác dụng giảm đau.

* *Cơ chế*: Ketamin gắn kết và phong bế thụ thể NMDA (N-methyl-d-aspartate) ở não và tủy sống gây ức chế các kênh vận chuyển. Thông thường, các kênh này trên neuron ức chế hoạt động mạnh hơn so với các kênh trên neuron hình tháp, do vậy, khi dùng ketamin ở liều thấp đến trung bình, chúng ưu thế tác động lên neuron ức chế, làm tăng hoạt

động của neuron hình tháp. Điều này giải thích cho hiện tượng tăng chuyển hóa ở não, trạng thái phân ly, hoang tưởng, ảo giác trên lâm sàng. Hoạt động của vỏ não, hồi hải mã và hạnh nhân vẫn còn mối liên kết tuy nhiên mất sự điều khiển và kiểm soát bởi neuron ức chế, mất đồng bộ về không gian và thời gian trong xử lý thông tin. Ảo giác bị gây ra bởi rối loạn dẫn truyền hệ dopaminergic ở vỏ não trước trán do tăng hoạt tính của glutamat ở thụ thể non-NMDA glutamat. Hiệu quả giảm đau do ức chế dẫn truyền glutamat thông qua thụ thể glutamat NMDA trên synap ở hạch rễ sau tủy sống (là synap đầu tiên của đường dẫn truyền cảm giác đau). Liều cao ketamin gây ức chế cả tế bào hình tháp, BN vào trạng thái mê [7].



Hình 2. EEG và quang phổ đặc trưng của ketamin [5].

* *Hình thái EEG*:

Liều thấp ketamin: EEG giống như ở trạng thái thức với các sóng β tần số cao và γ chậm (25 - 32Hz). Những sóng này xuất hiện sau khi tiêm ketamin 2 phút.

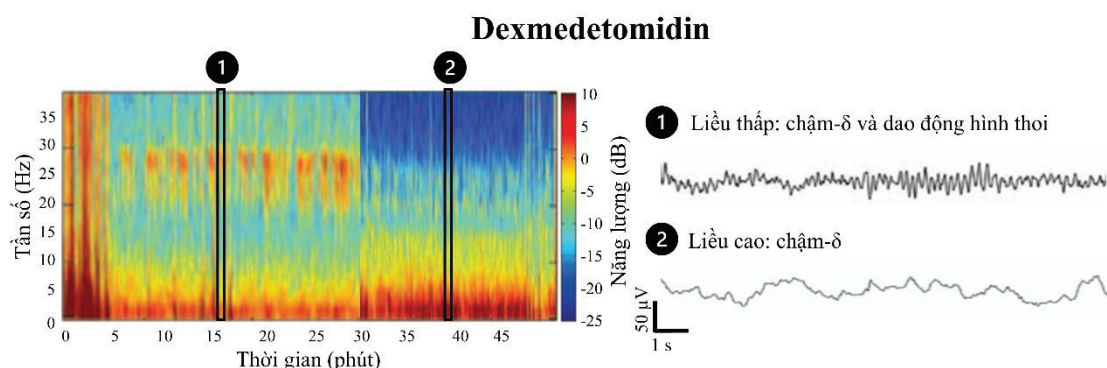
Liều cao ketamin: EEG có thể gặp sóng θ biên độ cao, sóng δ ngắt quãng. Các sóng chậm gây ra bởi ketamin không đồng đều bằng propofol. Sóng điện não đăng điện không gặp khi gây mê bằng ketamin.

3. Dexmedetomidin

Dexmedetomidin có tác dụng an thần, ít gây ức chế hô hấp, BN dễ dàng bị đánh thức, được sử dụng phổ biến cho an thần trong gây mê và hồi sức.

* *Cơ chế*: Dexmedetomidin gắn với thụ thể α_2 -adrenergic màng trước synap của neuron ở nhân lục (locus coeruleus), gây tăng phân cực neuron và giảm tiết norepinephrin. Các neuron ở nhân lục chủ yếu là neuron ức chế, do đó tăng phân cực các neuron này làm giảm ức chế tới nhân trước thị của vùng dưới

đồi. Thông thường nhân trước thị ức chế các trung khu thức tỉnh ở thân não, cầu não và đồi thị. Do đó giảm ức chế từ nhân lục tới nhân trước thị gây tăng ức chế từ nhân trước thị đến các trung khu thức tỉnh gây trạng thái an thần. Biểu hiện giống như giấc ngủ sinh lý giai đoạn non-REM. Bên cạnh đó, giảm giải phóng norepinephrin, làm giảm kích thích từ nhân lục đến hạch nền não trước, nhân trong đồi thị và vỏ não. Cũng như giảm liên kết giữa đồi thị và vỏ não gây tăng thêm tác dụng an thần [8].



Hình 3. EEG và quang phổ đặc trưng của dexmedetomidin [5].

* *Hình thái EEG*:

Liều thấp dexmedetomidin: EEG ở dạng phức hợp δ -chậm với các cụm sóng hình thoi (spindle oscillation) khoảng 1 - 2 giây, với tần số 9 - 15Hz. Các sóng hình thoi này có dải tần số giống sóng α khi gây mê bằng propofol nhưng biên độ và năng lượng sóng thấp hơn nhiều. Có thể đánh thức được BN bằng lời nói hoặc các kích thích đau.

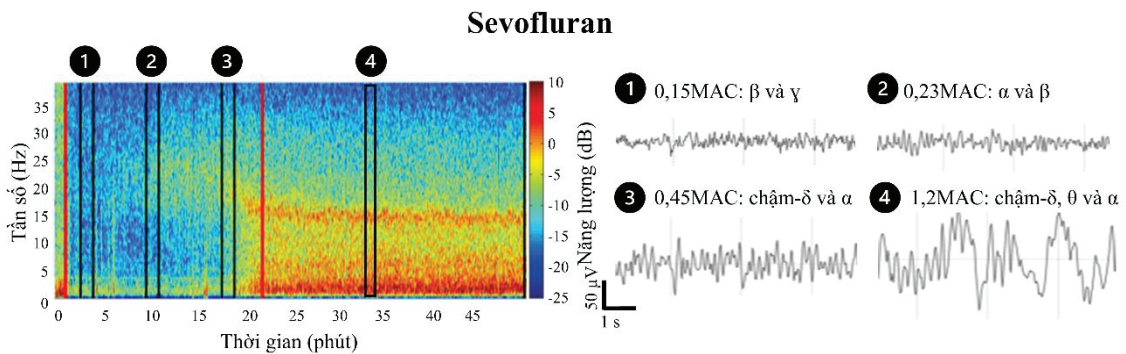
Liều cao dexmedetomidin: Cụm sóng hình thoi biến mất, đi cùng với tăng biên độ của sóng δ -chậm. EEG giống trong giấc ngủ non-REM giai đoạn III hoặc giấc ngủ sóng chậm. Năng lượng của các sóng chậm ở liều cao dexmedetomidin cao hơn rõ rệt khi dùng liều thấp. BN có thể vẫn đáp ứng với kích thích đau nhưng không đáp ứng với lời nói.

4. Các thuốc mê bay hơi

* *Các halogen*: Isofluran, sevofluran, và desfluran là các thuốc mê halogen được dùng phổ biến trên lâm sàng.

* *Cơ chế*: Các thuốc mê bốc hơi có cơ chế tác động tương tự nhau, chúng tác động lên nhiều vị trí bao gồm: (1) Gắn với thụ thể GABAA làm tăng hoạt tính ức chế của GABA của các neuron ức chế lên các neuron hình tháp; (2)

Phong bế kênh K2P và kênh HCN làm thay đổi sự vận chuyển ion kali và các ion khác qua màng tế bào, gây tăng phân cực và giảm tính hưng phấn của các neuron hình tháp; (3) Gắn thụ thể NMDA, ức chế dẫn truyền thần kinh bằng glutamat. Thuốc mê thể khí tác động lên các thụ thể trên ở não gây ra trạng thái mê, tác động lên thụ thể trên ở tủy sống gây giảm trương lực cơ [9].



Hình 4. EEG và quang phổ đặc trưng của sevofluran [5].

* *Hình thái EEG*: Hình thái thay đổi EEG với isofluran và desfluran tương tự như với sevofluran.

Ở nồng độ thấp hơn 1MAC: EEG ở dạng ưu thế là sóng chậm- δ và sóng α , giống như gây mê với propofol. Điều này gợi ý cơ chế tác dụng chủ yếu thông qua thụ thể GABAA trên neuron ức chế [10].

Ở nồng độ 1MAC hoặc cao hơn: Sóng θ xuất hiện với phổ đặc trưng phân bố từ dải sóng chậm đến dải α với mức năng lượng bằng năng lượng của sóng

chậm và sóng α . Sóng θ này phản ánh ngoài cơ chế liên quan đến thụ thể GABAA còn cơ chế khác tham gia vào tác dụng gây ngủ của các thuốc mê bốc hơi. Khi giảm nồng độ sevofluran, sóng θ dần biến mất.

Giai đoạn thoát mê: Sóng chậm- δ và α dần biến mất được thay thế bằng β và γ .

* *Nitrous Oxide*: N_2O có tác dụng an thần, thường được dùng kết hợp với các thuốc mê bay hơi khác trong gây mê. Dùng đơn độc N_2O để đạt hiệu quả gây

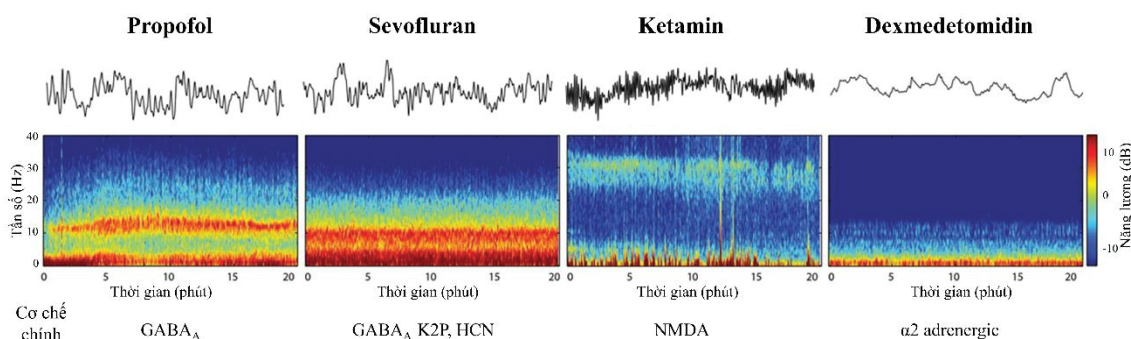
mê đủ sâu cho phẫu thuật cần phải dùng ở liều cao, chúng gây phản ứng nôn và buồn nôn mạnh. Cơ chế tác dụng thông qua gắn lên thụ thể NMDA.

* *Hình thái EEG*: Khác với propofol và thuốc mê thể khí khác, trong trạng thái mê gây ra bởi N₂O, EEG ở dạng ưu thế là sóng β và γ , giảm sóng α và δ .

Một số tác giả chuyển duy trì mê bằng thuốc mê bốc hơi hoặc propofol sang N₂O nồng độ cao ở giai đoạn cuối

cuộc phẫu thuật thấy rằng thời gian hồi tỉnh nhanh hơn. Trên EEG thấy sự chuyển đổi nhanh chóng từ các sóng chậm- δ và α sang sóng β và γ .

* *Thuốc khác*: Midazolam thuộc nhóm benzodiazepin, có tác dụng ngắn. Cơ chế tác dụng thông qua thụ thể GABAA giống như propofol. Hình thái EEG khi dùng midazolam giống như khi an thần với liều thấp propofol, làm tăng biên độ sóng β .



Hình 5. EEG, quang phổ, và cơ chế tác dụng của một số thuốc mê [5].

KẾT LUẬN

Dưới tác dụng của các thuốc mê, BN chuyển từ tỉnh táo sang mê, EEG chuyển dần từ sóng tần số cao, biên độ thấp sang sóng tần số thấp, biên độ cao. Ở trạng thái mê, propofol và benzodiazepin đặc trưng bởi sóng chậm- δ và α ; ketamin là sóng β , γ , đôi khi có sóng θ biên độ cao và δ rời rạc; dexmedetomidin là sóng chậm- δ và sóng hình thoi; các thuốc mê bay hơi có thể xuất hiện sóng θ . Ở trạng thái mê sâu, EEG xuất hiện đoạn đẳng điện với hầu hết các thuốc mê, ngoại trừ ketamin.

Đạo đức nghiên cứu: Bài tổng quan nhằm nâng cao chất lượng điều trị, tuân thủ chặt chẽ các quy định về mặt y đức, không chứa bất kỳ thông tin của BN nào. Nhóm tác giả cam kết không có xung đột lợi ích trong nghiên cứu.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Laferrière-Langlois P, Morisson L, Jeffries S, Duclos C, Espitalier F, Richebé P. Depth of anesthesia and nociception monitoring: Current state and vision for 2050. *Anesth Analg*. 2024; 138(2):295-307.

2. Manohara N, Ferrari A, Greenblatt A, Berardino A, Peixoto C, Duarte F, et al. Electroencephalogram monitoring during anesthesia and critical care: A guide for the clinician. *J Clin Monit Comput.* 2025; 39(2):315-348.
3. Hight DF, Kaiser HA, Sleight JW, Avidan MS. Continuing professional development module: An updated introduction to electroencephalogram-based brain monitoring during intended general anesthesia. *Can J Anaesth.* 2020; 67(12):1858-1878.
4. Schnetz MP, Reon BJ, Ibinson JW, Kaynar M, Mahajan A, Vogt KM. Bispectral index changes following boluses of commonly used intravenous medications during volatile anesthesia identified from retrospective data. *Anesth Analg.* 2024; 138(3):635-644.
5. Purdon PL, Sampson A, Pavone KJ, Brown EN. Clinical electroencephalography for anesthesiologists: Part I: Background and basic signatures. *Anesthesiology.* 2015; 123(4):937-60.
6. Choi BM. Characteristics of electroencephalogram signatures in sedated patients induced by various anesthetic agents. *J Dent Anesth Pain Med.* 2017; 17(4):241-251.
7. Schüler SS, Petersen CL, West NC, Ansermino JM, Merchant RN, Görges M. The effect of ketamine on depth of hypnosis indices during total intravenous anesthesia-a comparative study using a novel electroencephalography case replay system. *J Clin Monit Comput.* 2021; 35(5):1027-1036.
8. Seo KH, Kim K, Lee SK, Cho J, Hong JH. Changes in electroencephalographic power and bicoherence spectra according to depth of dexmedetomidine sedation in patients undergoing spinal anesthesia. *Int J Med Sci.* 2021; 18(10):2117-2127.
9. Guessous K, Touchard C, Glezeron B, Levé C, Sabbagh D, Mebazaa A, et al. Intraoperative electroencephalography alpha-band power is a better proxy for preoperative low MoCA under propofol compared with sevoflurane. *Anesth Analg.* 2023; 137(5):1084-1092.
10. de Heer IJ, Raab HAC, Krul S, Karaöz-Bulut G, Stolker RJ, Weber F. Electroencephalographic density spectral array monitoring during propofol/sevoflurane coadministration in children, an exploratory observational study. *Anaesth Crit Care Pain Med.* 2024; 43(2):101342.

KẾT QUẢ BƯỚC ĐẦU ĐIỀU TRỊ NÚT MẠCH PHÌ ĐẠI LÀNH TÍNH TUYẾN TIỀN LIỆT BẰNG KEO SINH HỌC PHA LOÃNG

Nguyễn Ngọc Cương^{1,2*}, Đoàn Tiến Lưu^{1,2}

Tóm tắt

Mục tiêu: Mô tả kết quả bước đầu điều trị can thiệp nút mạch tuyến tiền liệt (TTL) sử dụng keo sinh học n-butyl cyanoacrylate (NBCA) pha loãng. **Phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang trên 30 bệnh nhân (BN) được nút mạch TTL bằng keo sinh học pha loãng với tỷ lệ 1:10 tại Bệnh viện Đại học Y Hà Nội từ tháng 3/2024 - 3/2025. **Kết quả:** Độ tuổi trung bình của BN là $71,3 \pm 8,7$. Triệu chứng phổ biến nhất là tiểu khó (53,3%), tiếp theo là tiểu đêm (36,7%). Thời gian can thiệp trung bình là $79,8 \pm 27,9$ phút. 100% BN không gặp phải tai biến trong khi can thiệp. Các BN có tình trạng đau thoáng qua trong quá trình bơm keo sinh học bao gồm đau dương vật (56,7%), đau búi (6,7%). Toàn bộ BN không gặp các tai biến lớn nào liên quan đến can thiệp. **Kết luận:** Phương pháp nút mạch TTL sử dụng keo sinh học pha loãng theo kỹ thuật PLUG - AND - PUSH là phương pháp an toàn để điều trị tăng sinh lành tính TTL (TSLTTTL).

Từ khoá: Tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt; Nút mạch; Keo sinh học.

INITIAL OUTCOMES OF PROSTATIC ARTERY EMBOLIZATION USING LOW POLYMERIZATION GLUE

Objectives: To describe the preliminary results of prostate artery embolization (PAE) using diluted n-butyl cyanoacrylate (NBCA) glue. **Methods:** A cross-sectional descriptive study was conducted on 30 patients who underwent PAE with NBCA diluted at a 1:10 ratio at Hanoi Medical University Hospital from March 2024 to March 2025. **Results:** The average age of patients was 71.3 ± 8.7 years.

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: 22/3/2025

Ngày được chấp nhận đăng: 30/7/2025

<http://doi.org/10.56535/jmpm.v50i7.1268>

during the procedure. Transient pain during NBCA injection was observed in the penis (56.7%) and scrotum (6.7%). No major complications related to the The most common symptoms were dysuria (53.3%) and nocturia (36.7%). The average procedure time was 79.8 ± 27.9 minutes. No patients experienced complications intervention were recorded. **Conclusion:** Prostate artery embolization using diluted NBCA with the PLUG-AND-PUSH technique is a safe method for treating benign prostatic hyperplasia (BPH).

Keywords: Benign prostatic hyperplasia, Arterial embolization; Glue.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Tăng sinh lành tính TTL là bệnh thường gặp ở nam giới, là nguyên nhân phổ biến gây ra các triệu chứng đường tiết niệu dưới (lower urinary tract symptoms - LUTS) và làm giảm chất lượng cuộc sống [1, 2].

Cùng với sự tiến bộ của khoa học, ngày càng có nhiều phương pháp điều trị TSLTTTL, trong đó có phương pháp nút mạch TTL làm vùng tăng sinh không được nuôi dưỡng và nhỏ đi, giảm hoặc mất các triệu chứng lâm sàng, giúp cải thiện và nâng cao chất lượng cuộc sống cho BN. Mặc dù từ trước tới nay, phẫu thuật nội soi TTL qua đường niệu đạo (Transurethral resection of the prostate - TURP) vẫn được coi là phương pháp điều trị vàng, tuy nhiên, nó có tỷ lệ biến chứng như chảy máu, tiểu không tự chủ, xuất tinh ngược, rối loạn cương dương [3]. Nút động mạch

TTL (Prostatic Artery Embolization - PAE) là phương pháp ít xâm lấn đã và đang trở thành lựa chọn điều trị cho những BN TSLTTTL những năm gần đây. Vật liệu nút mạch vẫn đang dùng thường quy cho PAE là hạt vi cầu (Microspheres). Nhược điểm của các hạt cầu này là tỷ lệ tái thông mạch cao, ước tính đến 30% sau 2 năm. Gần đây, keo sinh học NBCA bắt đầu được sử dụng để hạn chế nhược điểm của hạt vi cầu vì keo sinh học gây tắc mạch bền vững các nhánh trong nhu mô và tại gốc của động mạch TTL, ngăn ngừa tuần hoàn bàng hệ [1]. Tuy nhiên, việc áp dụng NBCA 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 can thiệp nút mạch TTL sử dụng vật liệu nút mạch bằng keo sinh học pha loãng tại Bệnh viện Đại học Y Hà Nội.*

ĐỐI TƯỢNG PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

Gồm 30 BN được nút mạch TTL bằng keo sinh học pha loãng 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, chụp cộng hưởng từ TTL không nghi ngờ ung thư.

** Tiêu chuẩn loại trừ:* Bệnh lý ác tính (TTL, bàng quang); bệnh lý bàng quang như túi thừa lớn, sỏi bàng quang, bàng quang thần kinh, xơ cứng cổ bàng quang, bàng quang mất trương lực; BN không đồng ý tham gia nghiên cứu.

** Thời gian và địa điểm nghiên cứu:* Tại Bệnh viện Đại học Y Hà Nội từ tháng 3/2024 - 3/2025. Trong đó, 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.

** Phương pháp chọn cỡ mẫu:* Thuận tiện.

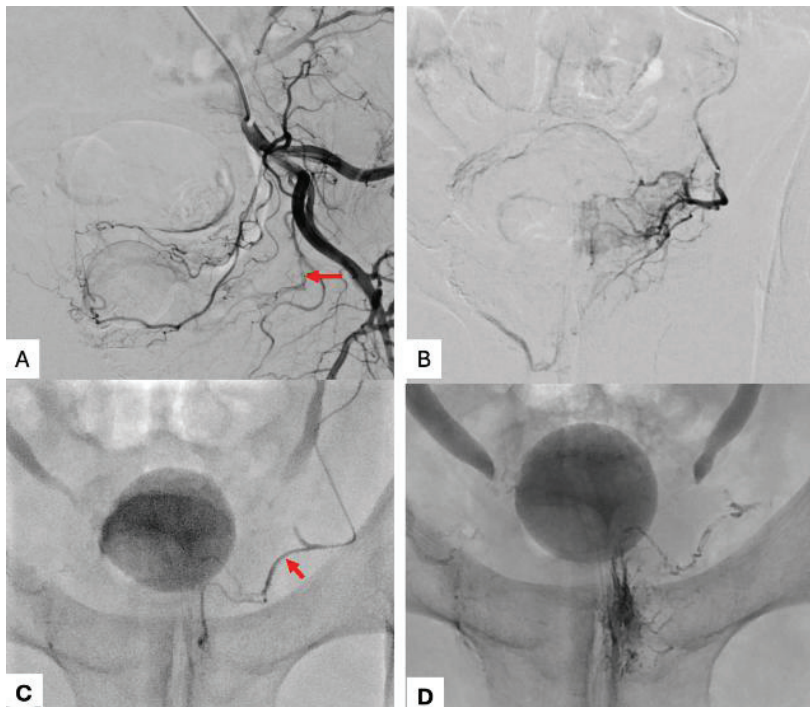
** Kỹ thuật nút mạch TTL sử dụng vật liệu nút mạch keo sinh học theo kỹ thuật PLUG - AND - PUSH [1, 4]:*

Chuẩn bị BN: Đánh giá lâm sàng và cận lâm sàng; vệ sinh đường tiết niệu, sử dụng kháng sinh dự phòng.

Gây tê và tiếp cận động mạch: Gây tê tại chỗ hoặc gây tê tủy sống; đặt catheter qua đường động mạch đùi hoặc động mạch quay dưới hướng dẫn của máy chụp mạch số hóa xóa nền (DSA).

Chụp mạch và lựa chọn nhánh động mạch: Tiêm thuốc cản quang để xác định động mạch cấp máu cho TTL; chọn lọc động mạch TTL hai bên bằng catheter vi mạch.

Bơm keo sinh học: Keo sinh học được sử dụng là NBCA pha loãng với lipiodol tỷ lệ 1:10. Bơm chậm keo vào động mạch TTL dưới hướng dẫn của DSA để tạo tắc mạch. Ban đầu, lượng keo này làm tắc nhánh động mạch TTL đầu vi ống thông rồi trào ngược quanh đầu vi ống thông. Khi trào ngược khoảng 1,5 - 2cm thì dừng lại khoảng 2 phút để keo kết tủa lại quanh đầu ống thông (PLUG). Sau khoảng 2 phút, tiếp tục bơm nhẹ để lượng keo còn lại sẽ tiến về trước đi vào các nhánh nhỏ sâu bên trong nhu mô TTL (PUSH). Tổng thời gian bơm keo có thể kéo dài đến 5 phút mà không lo bị dính vi ống thông vào lòng mạch.



Hình 1. Quy trình nút mạch TTL bằng keo sinh học.

(A: Chụp động mạch chậu trong để xác định vị trí động mạch TTL (mũi tên);

B: Chụp chọn lọc động mạch TTL; C: Luồn sâu nhất có thể vào nhánh

động mạch TTL, bơm keo trào ngược quanh đầu vi ống thông (mũi tên);

D: Sau nút mạch keo động trong các nhánh trong nhu mô TTL)

* *Đánh giá kết quả, các chỉ số và biến số nghiên cứu:*

Thông tin chung: Tuổi, tiền sử bệnh.

Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng:

- Phân độ tắc mạch: Độ 1, độ 2, độ 3

(Hình 1):

+ Độ 1: Keo sinh học dừng lại ở động mạch TTL ngoài nhu mô tuyến.

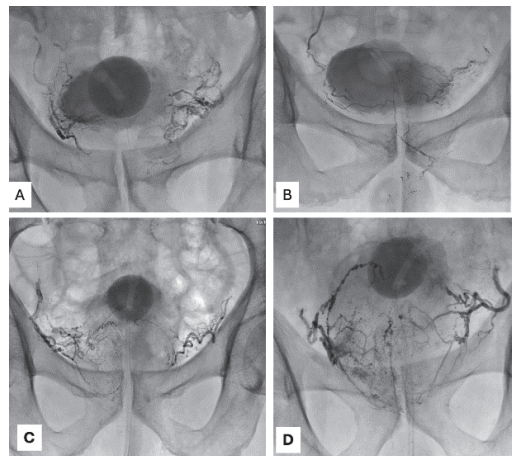
+ Độ 2: Ít nhất 1 bên động mạch TTL có keo sinh học vào đến nhu mô tuyến

nhưng chỉ phân bố < 1/3 nhu mô vùng chuyển tiếp.

+ Độ 3: Ít nhất 1 bên keo sinh học lấp đầy các nhánh động mạch nhu mô vùng chuyển tiếp của TTL.

- Kỹ thuật thực hiện: Phương pháp nút mạch, tổng thời gian can thiệp (phút), tổng thời gian phát tia (phút), tổng liều tia (mGy·cm).

- Biến chứng: Tai biến trong can thiệp, biến chứng sớm sau can thiệp.



Hình 2. Phân độ của tắc động mạch trong nhu mô TTL.

(A: Độ 1 (keo tắc mạch động ở ngoài gốc của động mạch TTL mà không vào trong nhu mô). B: Độ 2 (keo tắc mạch động ở trong nhu mô nhưng phân bố < 1/3 diện tích nhu mô trên mặt phẳng trước - sau). C và D: Độ 3 (keo động trong nhu mô TTL > 1/3 diện tích của tuyến trên mặt phẳng trước - sau))

3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu được thực hiện theo quy định trong nghiên cứu y sinh 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.

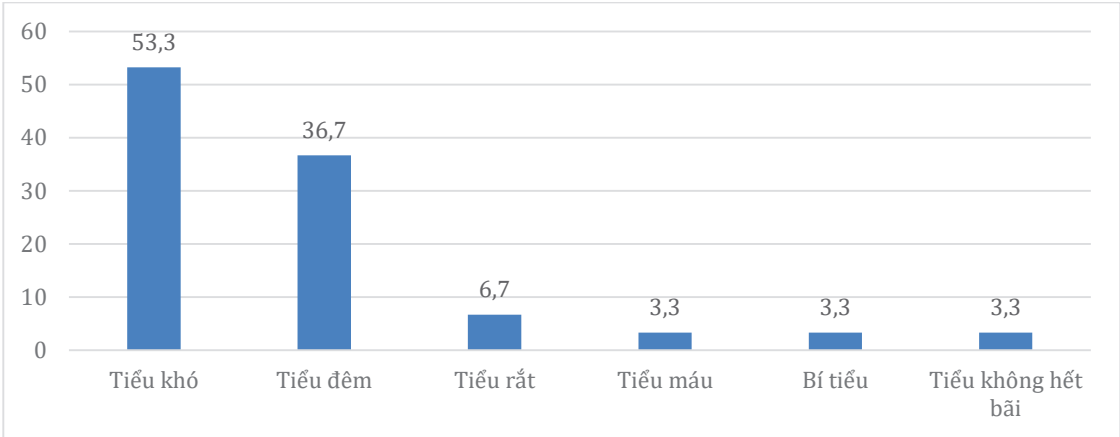
KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu được thực hiện trên 30 BN được nút mạch TTL bằng keo sinh học pha loãng theo tỷ lệ 1:1.

Bảng 1. Thông tin chung.

Chỉ tiêu nghiên cứu		Số BN (n)	Tỷ lệ (%)
Tuổi	< 70	13	43,3
	≥ 70	17	56,7
	$\bar{X} \pm SD$ (Min - Max)	71,3 ± 8,7 (49 - 92)	
Tiền sử điều trị bệnh TSLTTTL	Điều trị nội khoa	5	16,7
	Nút mạch	1	3,3
	Phẫu thuật	1	3,3
	Chưa từng điều trị	23	76,7

Độ tuổi trung bình của 30 BN tham gia nghiên cứu là 71,3 ± 8,7. Đa số BN chưa từng điều trị trước đó (76,7%).



Biểu đồ 1. Triệu chứng lâm sàng.

Triệu chứng phổ biến nhất là tiểu khó (53,3%) và tiểu đêm (36,7%).

Bảng 2. Đặc điểm cận lâm sàng.

Chỉ tiêu nghiên cứu	$\bar{X} \pm SD$	Min - Max
PVR (lượng nước tiểu tồn dư)	85,9 ± 128,8	0 - 440
PSA (kháng nguyên đặc hiệu với TTL)	7,4 ± 6,0	1,08 - 28,8
Thể tích TTL (siêu âm)	84,8 ± 37,5	33 - 187
Thể tích TTL (MRI)	72,6 ± 37,7	28 - 193

PVR trung bình khá cao (85,9 ± 128,8mL), PSA trung bình 7,4 ± 6,0 ng/mL. Thể tích TTL dao động rộng, phản ánh mức độ phì đại khác nhau.

Bảng 3. Phân độ tắc mạch và phương pháp nút mạch.

Chỉ tiêu nghiên cứu		Số BN (n)	Tỷ lệ (%)
Phân độ tắc mạch	Độ 1	9	30,0
	Độ 2	5	16,7
	Độ 3	16	53,5
Phương pháp nút mạch	Nút mạch bằng keo đơn thuần	29	96,7
	Nút bằng bằng keo và hạt	1	3,3

Hơn một nửa BN tắc mạch độ 3 (53,5%). Hầu hết BN được nút mạch tiền TTL sử dụng vật liệu nút mạch keo sinh học đơn thuần (96,7%), chỉ có 3,3% BN được sử dụng kết hợp cả keo và hạt.

Bảng 4. Thời gian thực hiện kỹ thuật.

Thời gian thực hiện	$\bar{X} \pm SD$	Min - Max
Tổng thời gian can thiệp (phút)	79,8 $\pm$ 27,9	25 - 135
Tổng thời gian phát tia (phút)	31,5 $\pm$ 14,9	13 - 67
Tổng liều tia (mGy·cm)	11607,4 $\pm$ 6325,4	3.257 - 23.744

Thời gian can thiệp trung bình là 79,8 $\pm$ 27,9 phút, thời gian phát tia trung bình là 31,5 $\pm$ 14,9 phút.

Bảng 5. Biến chứng.

Biến chứng sớm sau can thiệp	Số BN (n)	Tỷ lệ (%)
Loét trực tràng	0	0,0
Đau dương vật	17	56,7
Đau bìu	2	6,7
Không	11	36,7

100% BN không gặp phải tai biến trong khi can thiệp. Không có biến chứng nghiêm trọng nào xảy ra. Đáng chú ý, với keo sinh học thì có tỷ lệ lớn BN bị đau trong quá trình bơm keo (sau khi bơm keo xong thì tự hết) bao gồm đau dương vật (56,7%), đau bìu (6,7%).

BÀN LUẬN

Nghiên cứu này của chúng tôi đánh giá hiệu quả ban đầu của kỹ thuật nút mạch TTL bằng keo sinh học NBCA pha loãng với lipiodol tỷ lệ 1:10 theo kỹ thuật PLUG - AND - PUSH với nhóm BN có tuổi trung bình là 71,3 $\pm$ 8,7. Kết quả này tương tự như nghiên cứu của Romaric Loffro (2021) với tuổi trung bình BN là 67,6 $\pm$ 7,4 [5] và nghiên cứu của Romaric Loffroy (2024) với tuổi trung bình của BN là 68,4 $\pm$ 6 [1]. Độ tuổi là yếu tố dự báo quan trọng về sự

phát triển của bệnh TSLTTTL, tuổi càng cao thì tỷ lệ mắc bệnh càng lớn.

Các triệu chứng lâm sàng phổ biến nhất ở BN TSLTTTL trong nghiên cứu này là tiểu khó (53,3%) và tiểu đêm (36,7%). Những triệu chứng này phù hợp với mô tả trong nhiều nghiên cứu trước đó. PVR trung bình là 85,9 $\pm$ 128,8mL, 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 84,8 $\pm$ 37,5mL, cao hơn mức 40 - 50mL của BN

TSLTTTL nhẹ đến trung bình. Kết quả đo bằng MRI cũng cho giá trị tương tự ($72,6 \pm 37,7\text{mL}$), cho thấy tính đồng nhất giữa hai phương pháp đo. Theo nghiên cứu của Phan Hoàng Giang và CS (2015) cho thấy nồng độ PSA trung bình là $4,95 \pm 2,32 \text{ ng/mL}$, thấp hơn so với nghiên cứu của chúng tôi [6]. Các đặc điểm cận lâm sàng của BN trong nghiên cứu này phản ánh rõ mức độ TSLTTTL và mức độ ảnh hưởng đến chức năng tiết niệu.

Trước đây, để nút mạch TTL, hạt vi cầu thường được sử dụng do có khả năng nút mạch theo cơ chế vật lý với kích thước phù hợp (thường là $250 - 400\mu\text{m}$). Phương pháp này có một số nhược điểm như thời gian thực hiện thủ thuật thường kéo dài và nguy cơ phơi nhiễm tia X cao, khả năng tái thông mạch cao hơn do hạt microspheres có thể bị phân hủy hoặc di chuyển sau thủ thuật. Do đó, phương pháp nút mạch TTL bằng keo sinh học ra đời giúp giải quyết một số nhược điểm trên. Keo NBCA là chất keo sinh học (cyanoacrylate) lỏng, polymer hóa ngay khi tiếp xúc với môi trường có ion hydroxide trong máu. Sau khi tiêm vào động mạch TTL, NBCA nhanh chóng đông cứng (polymer hóa) tạo nút mạch hiệu quả và lâu dài. Phương pháp này giảm thời gian thủ thuật và nguy cơ phơi nhiễm tia X thấp hơn so với sử dụng microspheres, giảm thiểu nguy cơ tắc mạch ngoài ý muốn nhờ khả năng kiểm

soát tốt hơn; nhưng yêu cầu kỹ thuật viên có kinh nghiệm cao để tránh các biến chứng [5]. Phương pháp nút mạch trong nghiên cứu này chủ yếu sử dụng keo sinh học đơn thuần (96,7%). Tuy nhiên, một điểm đặc biệt trong nghiên cứu này của chúng tôi là sử dụng hỗn hợp keo NBCA và lipiodol theo tỷ lệ 1:10. Các nghiên cứu trên thế giới về sử dụng keo đơn thuần khuyến cáo sử dụng tỷ lệ 1:8. Tỷ lệ pha loãng với lipiodol cao với mục đích keo sẽ trôi xa hơn vào các nhánh nhỏ trong nhu mô TTL, đây là mục đích cao nhất của nút mạch vì hiệu quả nút mạch sẽ đạt tối đa và ngăn chặn hoàn toàn các tuần hoàn bàng hệ hình thành sau nút mạch.

Hiện nay, trong kỹ thuật nút mạch TTL, việc đánh giá mức độ tắc mạch là cần thiết để tiên lượng hiệu quả điều trị. Tuy nhiên, không có một hệ thống phân độ tắc mạch TTL tiêu chuẩn hóa rộng rãi như trong các lĩnh vực khác. Trong đó, phân loại theo số lượng nhánh động mạch TTL được nút mạch là phương pháp thường được áp dụng, phương pháp này không phản ánh mức độ tắc mô tuyến cụ thể, đôi khi khó xác định có hoàn toàn tắc hay không nếu hình ảnh giải phẫu bất thường. Đây là lần đầu tiên chúng tôi đưa ra phân độ trực quan về khả năng lấp đầy của keo sinh học vào nhu mô TTL. Độ 3 được coi là tối ưu vì các nhánh động mạch rất nhỏ trong thủy trung tâm của TTL được lấp tắc bởi keo. Mặc dù chưa có nghiên cứu

đánh giá dài hạn về hiệu quả lâm sàng giữa các mức độ nút tắc của keo trong nhu mô TTL nhưng có thể đây là một hướng khác cần được nghiên cứu trong tương lai.

Liều tia trung bình là $11.607,4 \pm 6.325,4$ mGy·cm và thời gian can thiệp là 79 ± 27 phút của chúng tôi có thấp hơn khi so sánh với các nghiên cứu khác với tổng thời gian can thiệp là 86 ± 34 phút và tổng liều bức xạ là 18.458 ± 16.397 mGy·cm [5]. Nhìn chung, nghiên cứu này có thời gian can thiệp, chiếu tia và tổng liều tia tương đương hoặc thấp hơn so với các nghiên cứu trước đó. Việc sử dụng keo sinh học không làm tăng đáng kể thời gian thực hiện hay liều bức xạ, cho thấy đây là lựa chọn khả thi trong can thiệp nút mạch TTL.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy không có biến chứng nào xảy ra trong quá trình can thiệp, bao gồm không có trường hợp tắc các động mạch tạng khác, không có tình trạng dính vi ống thông vào thành mạch hay loét trực tràng. Kết quả này tương tự với nghiên cứu của João Pisco (2013) [7]. Điều này cho thấy tính an toàn cao của phương pháp nút mạch bằng keo sinh học so với các phương pháp khác để điều trị TSLTTTL.

Sau can thiệp, nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận 56,7% BN bị đau dương vật sau can thiệp, 6,7% bị đau bìu. Đau dương vật sau nút mạch TTL bằng keo

sinh học có thể do keo sinh học polymer hóa gây nên tình trạng sinh nhiệt, giải phóng các sản phẩm phụ hóa học có thể gây kích ứng tại chỗ, gây phản ứng viêm tại chỗ, dẫn đến kích thích thần kinh vùng chậu, gây đau lan xuống dương vật. Đây là biến chứng khá phổ biến ở BN nút mạch TTL bằng keo sinh học. Nghiên cứu của chúng tôi không ghi nhận các biến chứng nghiêm trọng như loét trực tràng hay tổn thương mạch máu, cho thấy tính an toàn của vật liệu keo sinh học so với các phương pháp sử dụng hạt PVA hoặc microspheres. Theo nghiên cứu tổng quan hệ thống của Petra Svarc và CS [8], hội chứng sau nút mạch (Post-PAE Syndrome) với triệu chứng sốt nhẹ, đau vùng chậu hoặc bụng dưới, đái buốt, buồn nôn gặp ở 12 - 46% BN với ít nhất một triệu chứng như đau hoặc đái buốt sau PAE. Trong đó, đau vùng chậu chiếm khoảng 20% và tiểu buốt chiếm khoảng 22% [8]. Một nghiên cứu so sánh PAE sử dụng NBCA và hạt vi cầu cho thấy tỷ lệ biến chứng nhẹ ở nhóm NBCA là khoảng 23,3%, cao hơn so với 12,5% ở nhóm sử dụng hạt vi cầu [9]. Nghiên cứu của Romaric Loffroy (2024) cũng cho thấy có 18,4% BN gặp các tác dụng phụ nhỏ, không xảy ra biến chứng lớn [1]. Nhìn chung, nghiên cứu này cho thấy phương pháp nút mạch TTL bằng keo sinh học có tỷ lệ biến chứng thấp, chủ yếu là đau thoáng qua và không ghi nhận biến chứng nghiêm trọng. Tuy nhiên, đây là

nghiên cứu chỉ có kết quả bước đầu mà chưa có nghiên cứu trung hạn, dài hạn với số lượng BN chưa nhiều.

KẾT LUẬN

Phương pháp nút mạch TTL sử dụng vật liệu nút mạch bằng keo sinh học pha loãng theo kỹ thuật PLUG - AND - PUSH với kết quả ban đầu cho thấy tỷ lệ thành công về kỹ thuật cao và không có biến chứng nguy hiểm; đây có thể là một lựa chọn để bổ sung cho PAE bằng hạt vi cầu.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Loffroy R, Quirantes A, Guillen K, et al. Prostate artery embolization using n-butyl cyanoacrylate glue for symptomatic benign prostatic hyperplasia: A six-month outcome analysis in 103 patients. *Diagn Interv Imaging*. 2024; 105(4):129-136.
2. Lokeshwar SD, Harper BT, Webb E, et al. Epidemiology and treatment modalities for the management of benign prostatic hyperplasia. *Transl Androl Urol*. 2019; 8(5):529-539.
3. Miernik A và Gratzke C. Current treatment for benign prostatic hyperplasia. *Dtsch Arztebl Int*. 2020; 117(49):843-854.
4. Anh Binh Ho, Ngoc Son Nguyen, et al. Preoperative embolization of high-flow peripheral AVMs using plug

and push technique with low-density NBCA/Lipiodol. *J Surg Case Rep*. 2020; 2020(9):316.

5. Loffroy R, Guillen K, Salet E, et al. Prostate artery embolization using N-Butyl cyanoacrylate glue for urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia: A valid alternative to microparticles. *J Clin Med*. 2021; 10(14):3161.

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*. 2022; 19(3).

7. Pisco J, Campos Pinheiro L, Bilhim T, et al. Prostatic arterial embolization for benign prostatic hyperplasia: Short- and intermediate-term results. *Radiology*. 2013; 266(2): 668-677.

8. Svarc P, Taudorf M, Nielsen MB, et al. Postembolization syndrome after prostatic artery embolization: A systematic review. *Diagnostics (Basel)*. 2020; 10(9):659.

9. Salet E, Crombé A, Grenier N, et al. Prostatic artery embolization for benign prostatic obstruction: Single-centre retrospective study comparing microspheres versus n-butyl cyanoacrylate. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2022; 45(6):814-823.

DỰ PHÒNG TỤT HUYẾT ÁP SAU KHỞI MÊ BẰNG PROPOFOL Ở NGƯỜI BỆNH CAO TUỔI

Võ Văn Hiến¹, Lê Ngọc Anh^{1*}, Nguyễn Thị Ngọc Hoa¹

Tóm tắt

Mục tiêu: Đánh giá hiệu quả dự phòng tụt huyết áp (HA) của phenylephrine kết hợp với propofol để khởi mê đặt mask thanh quản (MTQ) trên người bệnh cao tuổi (NBCT) cho phẫu thuật (PT) chuyển vật hoặc PT cắt hoạt tử, ghép da.

Phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu tiền cứu, thử nghiệm lâm sàng, phân nhóm ngẫu nhiên có so sánh trên 60 NBCT (> 60 tuổi) có chỉ định PT dưới gây mê MTQ, phân ngẫu nhiên thành 2 nhóm: Nhóm 1 (n = 30) khởi mê bằng propofol pha với 100mcg phenylephrine, nhóm 2 (n = 30) khởi mê bằng propofol đơn thuần. Theo dõi các chỉ số nhịp tim, HA tâm thu (TT), HA tâm trương (TTr), HA trung bình (TB) trước khởi mê đến sau đặt MTQ 5 phút, lượng thuốc vận mạch ở hai nhóm.

Kết quả: Ngay sau khởi mê cho đến sau đặt MTQ 1 phút, HA cả hai nhóm đều tụt, tỷ lệ tụt HA ở nhóm 1 là 43,3%, nhóm 2 là 83,3% (p = 0,001), tỷ lệ tụt HA cần điều trị ở nhóm 1 là 23,3%, nhóm 2 là 70% (p < 0,001). HA tăng trở lại cho đến thời điểm phút thứ 5 sau đặt MTQ. Lượng phenylephrine TB nhóm 1 là 95,90 ± 43,52mcg, nhóm 2 là 91,67 ± 92,93mcg (p > 0,05). **Kết luận:** Tụt HA là biến chứng hay gặp sau khởi mê bằng propofol trên NBCT. Kết hợp propofol với phenylephrine liều 100mcg có hiệu quả tốt trong dự phòng tụt HA giai đoạn khởi mê ở NBCT.

Từ khóa: Phenylephrine; Tụt huyết áp; Người bệnh cao tuổi; Khởi mê.

PREVENTION OF HYPOTENSION AFTER INDUCTION OF ANESTHESIA WITH PROPOFOL IN ELDERLY PATIENTS

Abstract

Objectives: To evaluate the effectiveness of phenylephrine combined with propofol in preventing hypotension during induction with laryngeal mask airway (LMA)

¹Khoa Gây mê, Bệnh viện Bổng quốc gia Lê Hữu Trác, Học viện Quân y

*Tác giả liên hệ: Lê Ngọc Anh (quangpro911@gmail.com)

Ngày nhận bài: 31/5/2025

Ngày được chấp nhận đăng: 30/7/2025

<http://doi.org/10.56535/jmpm.v50i7.1377>

placement in elderly patients (EP) undergoing flap transfer surgery or necrotic tissue debridement and skin grafting. **Methods:** A prospective, randomized controlled clinical trial was conducted on 60 EP (> 60 years old) indicated for surgery under general anesthesia with LMA, divided into two groups: Group 1 (n = 30) received induction with propofol mixed with 100mcg phenylephrine; group 2 (n = 30) received propofol alone. Heart rate, systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP), and mean arterial pressure (MAP) were monitored from before induction to 5 minutes after LMA insertion, along with the amount of vasopressor used in both groups. **Results:** Immediately after induction until 1 minute after LMA insertion, BP decreased in both groups. The incidence of hypotension in group 1 was 43.3%, compared to 83.3% in group 2 (p = 0.001). The rate of hypotension requiring treatment was 23.3% in group 1 and 70% in group 2 (p < 0.001). Blood pressure values returned to baseline by 5 minutes after LMA insertion. The average phenylephrine dose was 95.90 ± 43.52 mcg in group 1 and 91.67 ± 92.93 mcg in group 2 (p > 0.05). **Conclusion:** Hypotension is a common complication after induction with propofol in elderly patients. Combining 100mcg of phenylephrine with propofol is effective in preventing hypotension during the induction phase in elderly patients.

Keywords: Phenylephrine; Hypotension; Elderly patient; Induction anaesthesia.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Trong những thập kỷ gần đây, những tiến bộ trong chuyên ngành gây mê hồi sức cùng với đổi mới phương pháp PT đã giúp mở rộng chỉ định về độ tuổi PT. Ở Mỹ, ước tính khoảng 53% các ca PT được thực hiện trên người bệnh ≥ 65 tuổi [1]. Tại Bệnh viện Bổng Quốc gia Lê Hữu Trác (Học viện Quân y), 5 tháng đầu năm 2024, tỷ lệ NBCT có chỉ định PT để điều trị các bệnh lý vết thương vết loét chiếm tới 17,62% (375/2128 ca PT). Ngoài những thay đổi về sinh lý do tuổi già, NBCT thường kèm theo các bệnh mạn tính liên quan tới tuổi như đái

tháo đường, tăng HA, rối loạn chuyển hoá, đột quỵ não,... làm tăng nguy cơ biến chứng trong quá trình gây mê, đặc biệt biến chứng tụt HA khi khởi mê [2, 3].

Propofol là thuốc gây mê tĩnh mạch, với ưu điểm bao gồm khởi mê êm, duy trì mê ổn định, người bệnh nhanh chóng hồi phục ý thức sau PT. Tuy nhiên, tác dụng không mong muốn đáng chú ý nhất của propofol là ức chế tim mạch, gây tụt HA với tỷ lệ dao động từ 25 - 67,5% [2, 4]. Phenylephrine là thuốc vận mạch tổng hợp, kích thích chủ yếu lên thụ thể α_1 -adrenergic, gây co mạch ngoại vi, làm tăng HA. Hỗn hợp

phenylephrine - propofol cũng đã được chứng minh là phù hợp về mặt dược lý và hiệu quả dự phòng tụt HA trên lâm sàng [5]. Tuy hiệu quả dự phòng tụt HA của phenylephrine đã được chứng minh nhưng hầu hết các nghiên cứu chưa tập trung vào đối tượng NBCT với phương pháp gây mê bằng MTQ. Do đó, chúng tôi thực hiện nghiên cứu này nhằm: *Đánh giá hiệu quả dự phòng tụt HA của phenylephrine kết hợp với propofol để khởi mê đặt MTQ trên NBCT gây mê cho PT chuyển vạt và PT cắt hoại tử, ghép da.*

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

Gồm 60 NBCT có chỉ định PT chuyển vạt hoặc PT cắt hoại tử, ghép da dưới vô cảm bằng gây mê MTQ.

* *Tiêu chuẩn lựa chọn:* BN ≥ 60 tuổi; ASA I - III.

* *Tiêu chuẩn loại trừ:* Có tiền sử phản vệ với các thuốc dùng trong gây mê (phenylephrine, propofol, fentanyl,...); có bệnh mạch máu ngoại vi hoặc có tiền sử bệnh lý van tim, bệnh mạch vành, các bệnh lý rối loạn nhịp, chưa được điều trị hoặc kiểm soát tốt; có các biến chứng nặng xuất hiện trong quá trình gây mê (sốc phản vệ, suy hô hấp, không đặt được MTQ); thay đổi phương pháp PT hoặc phương pháp vô cảm.

* *Địa điểm và thời gian nghiên cứu:* Tại Khoa Gây mê, Bệnh viện Bông

Quốc gia Lê Hữu Trác từ tháng 01/2024 - 12/2024.

2. Phương pháp nghiên cứu

* *Thiết kế nghiên cứu:* Nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng tiến cứu, phân nhóm ngẫu nhiên có so sánh.

* *Cỡ mẫu và chọn mẫu:* Chọn mẫu thuận tiện, cỡ mẫu 60 người bệnh.

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

60 bệnh nhân (BN) nghiên cứu được chia ngẫu nhiên thành 2 nhóm: Nhóm 1 gồm 30 BN được khởi mê bằng propofol kết hợp với dung dịch phenylephrine với tỷ lệ 100mcg phenylephrine/100mg propofol. Thể tích thuốc mê để khởi mê được tính theo liều propofol là 1,5 mg/kg; nhóm 2 gồm 30 BN được khởi mê bằng propofol với liều 1,5 mg/kg.

* *Các bước tiến hành nghiên cứu:*

BN được khám tiền mê trước PT xác định đủ các tiêu chuẩn lựa chọn vào nghiên cứu, được giải thích về phương pháp vô cảm, giải thích về các thuốc sử dụng trong nghiên cứu và đồng ý tham gia nghiên cứu.

Tại phòng mổ, BN được đặt đường truyền tĩnh mạch ngoại vi, truyền dung dịch natriclorid 0,9%, tốc độ 5 mL/phút; theo dõi điện tim đạo trình DII, HA động mạch không xâm nhập, SpO₂, áp lực CO₂ cuối thì thở ra (etCO₂); thở oxy qua mũi 3 L/phút trong 10 phút trước khởi mê; cho thuốc tiền mê trước khi khởi mê 5 phút: Midazolam 0,05 mg/kg

tiêm tĩnh mạch; atropin 5 $\mu\text{g/kg}$ tiêm tĩnh mạch.

Khởi mê theo phác đồ: Tiêm tĩnh mạch chậm các thuốc fentanyl 1,5 - 2 $\mu\text{g/kg}$, tiếp theo tiêm chậm các thuốc mê: Propofol kết hợp với phenylephrine (nhóm 1) hoặc propofol đơn thuần (nhóm 2). Liều lượng thuốc mê ở 2 nhóm được tính theo liều của propofol là 1,5 mg/kg cân nặng.

Úp mask bóp bóng hỗ trợ hô hấp khi BN ngừng thở. Sau 5 phút, khi mềm cơ, hàm trễ, tiến hành đặt MTQ, bơm bóng chèn MTQ, kiểm tra vị trí và cố định MTQ.

Duy trì mê: Cài đặt chế độ hô hấp kiểm soát thể tích; $f = 12 - 14$ chu kỳ/phút. Duy trì thuốc mê propofol qua bơm tiêm điện tốc độ 5 - 10 mg/kg/giờ (tăng giảm liều theo sự biến đổi của HA). Theo dõi các chỉ số sinh tồn trên monitor 2 phút/lần.

** Chỉ tiêu nghiên cứu:*

Đặc điểm chung của người bệnh: Tuổi, giới tính, tiền sử bệnh lý nền kèm theo.

Sự thay đổi mạch, HATT; HATT_r; HATB tại các thời điểm: T_b: Trước khi khởi mê 5 phút (HA nền), T_s: Ngay sau khi khởi mê; T₀: Ngay trước khi đặt MTQ; T₁, T₃, T₅: Tại các thời điểm phút thứ nhất, phút thứ ba, phút thứ năm sau đặt MTQ.

Tỷ lệ tụt HA sau khởi mê: Tụt HA được định nghĩa là khi HATB giảm hơn 30% so với HATB trước khi khởi mê tại bất cứ thời điểm nào sau tiêm propofol.

Tụt HA cần điều trị là khi HATB < 60mmHg, sử dụng 100mcg phenylephrine tiêm tĩnh mạch để nâng HA. Nếu sau 1 phút HATB chưa tăng > 60mmHg, tiến hành tiêm nhắc lại liều như trên (tổng liều phenylephrin không quá 500 μg). Nếu sau khi tiêm 500 μg phenylephrin mà HATB vẫn < 60mmHg, chuyển sử dụng các thuốc vận mạch khác (ephedrin, noradrenalin). Mạch < 50 chu kỳ/phút sẽ được điều chỉnh bằng atropin 0,5mg tiêm tĩnh mạch chậm.

Lượng phenylephrine, propofol và fentanyl dùng khi khởi mê, lượng phenylephrine bổ sung và tổng lượng phenylephrine sử dụng trong giai đoạn khởi mê (mcg).

** Xử lý số liệu:* Bằng phần mềm SPSS 22.0. Các biến số định lượng được trình bày theo giá trị TB $\pm$ độ lệch chuẩn. Các biến số định tính được trình bày theo tần số và tỷ lệ phần trăm. Giá trị $p < 0,05$ được xem là khác biệt có ý nghĩa thống kê.

3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu được thực hiện theo đề tài cấp Học viện Quân y theo Quyết định số 2237/QĐ-HVQY ngày 14/6/2024. Đối tượng nghiên cứu được giải thích trước khi tự nguyện tham gia nghiên cứu. Các nguyên tắc về y đức được đảm bảo thực hiện nghiêm túc. Số liệu nghiên cứu được Bệnh viện Bổng 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

1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Bảng 1. Đặc điểm chung của BN nghiên cứu.

Chỉ tiêu nghiên cứu	Nhóm 1 (n = 30)	Nhóm 2 (n = 30)	p
Tuổi	78,13 ± 10,63	73,90 ± 9,21	> 0,05
Giới tính (Nam)	15 (50%)	15 (50%)	> 0,05
Cân nặng (kg)	51,37 ± 9,98	52,93 ± 11,59	> 0,05
Bệnh nền kèm theo, n (%)			
Tăng HA	20 (66,67)	16 (53,3)	> 0,05
Đái tháo đường	10 (33,34)	11 (36,67)	> 0,05
Đột quỵ não	10 (33,34)	3 (10)	> 0,05
Phương pháp PT, n (%)			
Chuyển vạt	24 (80)	21 (70)	> 0,05
Cắt hoại tử, ghép da	6 (20)	9 (30)	> 0,05

Khác biệt không có ý nghĩa thống kê về tuổi, giới tính, cân nặng, số BN mắc các bệnh lý nền và phương pháp PT giữa 2 nhóm nghiên cứu ($p > 0,05$).

2. Tỷ lệ tụt HA và tụt HA cần điều trị

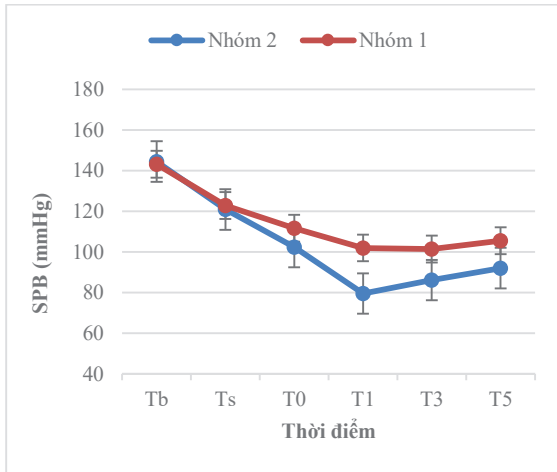
Bảng 2. Số BN tụt HA và tụt HA cần điều trị trong nghiên cứu và lượng propofol, fentanyl, phenylephrine dùng trong khởi mê.

Chỉ tiêu nghiên cứu	Nhóm 1 (n = 30)	Nhóm 2 (n = 30)	p
Số BN tụt HA, n (%)	13 (43,3)	25 (83,3)	< 0,05
Số BN tụt HA cần điều trị, n (%)	7 (23,3)	21 (70)	< 0,05
Lượng propofol khi khởi mê (mg)	75,50 ± 12,48	76,33 ± 18,24	< 0,05
Lượng fentanyl khi khởi mê (mcg)	98,0 ± 21,72	98,0 ± 35,27	> 0,05
Lượng phenylephrine kết hợp với propofol khi khởi mê (mcg)	75,50 ± 12,48		
Lượng phenylephrine bổ sung (mcg)	20,0 ± 40,68	91,67 ± 92,93	< 0,05
Tổng lượng phenylephrine (mcg)	95,90 ± 43,52	91,67 ± 92,93	> 0,05

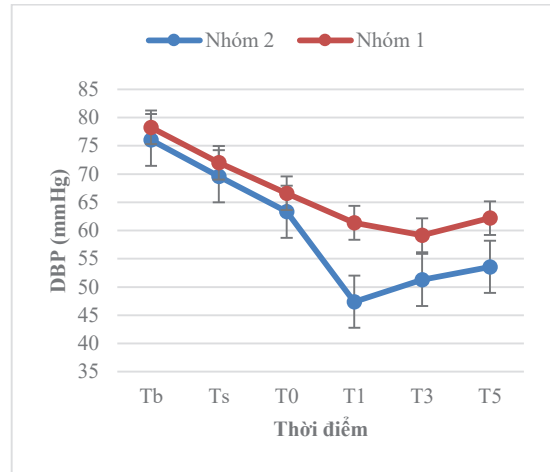
Số BN tụt HA ở nhóm 1 thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng (nhóm 2), với $p = 0,001$. Số BN tụt HA cần điều trị ở nhóm 1 cũng thấp hơn có ý

nghĩa thống kê với $p < 0,001$. Lượng phenylephrine bổ sung ở nhóm 2 nhiều hơn so với nhóm 1 ($p < 0,001$). Lượng phenylephrine tổng, propofol, và fentanyl dùng trong khởi mê giữa 2 nhóm khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

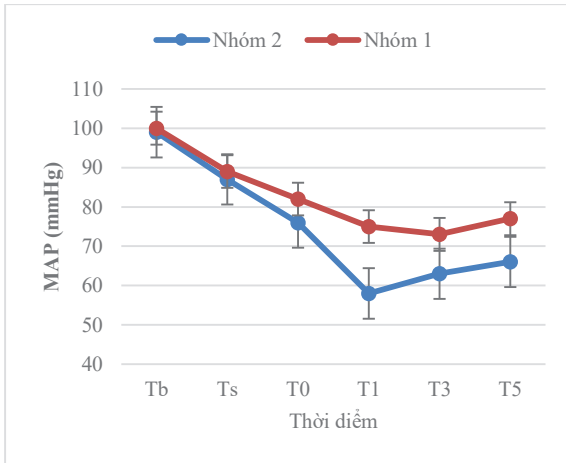
3. Biến đổi nhịp tim và HA trước và sau khởi mê



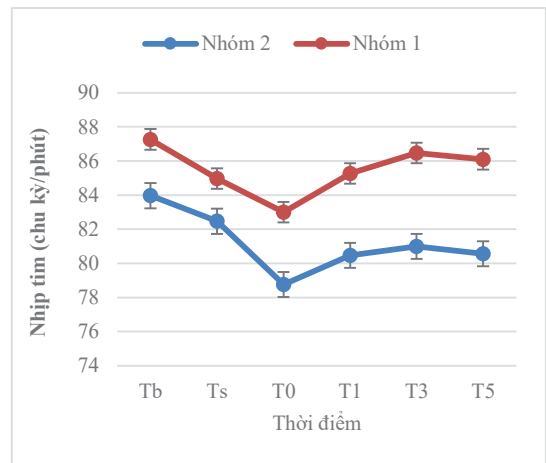
Biểu đồ 1. Biến đổi HATT.



Biểu đồ 2. Biến đổi HATTr.



Biểu đồ 3. Biến đổi HATB.



Biểu đồ 4. Biến đổi nhịp tim.

Khác biệt không có ý nghĩa thống kê về các giá trị HA giữa 2 nhóm ở thời điểm Ts và T0 khi so sánh với giá trị HA nền (Tb) ($p > 0,05$). Tuy nhiên, các giá trị HATT, TTr, và HATB ở nhóm 2 thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm 1 từ thời điểm T0 tới T5 ($p < 0,05$). Không có sự khác biệt về sự thay đổi nhịp tim giữa 2 nhóm ở các thời điểm nghiên cứu ($p > 0,05$).

BÀN LUẬN

Nghiên cứu của chúng tôi thực hiện trên nhóm NBCT (tuổi TB từ 73,90 - 78,13), đa số người bệnh đều mắc các bệnh lý nền kèm theo như tăng HA (53,3 - 66,67%), đái tháo đường (33,34 - 36,67%) và tiền sử đột quỵ não (10 - 33,34%) (*Bảng 1*). Thách thức đặt ra khi khởi mê ở đối tượng này là các thay đổi sinh lý do tuổi tác và bệnh nền gây ảnh hưởng đến mức độ đáp ứng thuốc trong quá trình gây mê. Để dự phòng tụt HA khi khởi mê, ngoài việc kết hợp propofol và phenylephrin, chúng tôi thực hiện tiêm tĩnh mạch thuốc mê propofol như khuyến cáo của các nghiên cứu trước đây. Đồng thời tiêm từng liều nhỏ 20mg propofol (step by step) và quan sát biến đổi tri giác, đáp ứng hô hấp để điều chỉnh liều lượng thuốc phù hợp với từng NB. Thời gian từ lúc tiêm thuốc khởi mê đến lúc đặt MTQ kéo dài từ 5 - 7 phút nhằm đảm bảo NB đủ độ mê, độ mềm cơ, trể hàm để đặt MTQ vừa tránh tụt HA đột ngột.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tỷ lệ tụt HA khi khởi mê bằng propofol ở người cao tuổi khá cao, đặc biệt ở nhóm không phối hợp phenylephrine, với tỷ lệ lên tới 83,3% (*Bảng 2*). Các giá trị HA ở cả nhóm 1 và nhóm 2 đều có sự biến đổi theo thời gian, với xu hướng giảm dần từ HA nền (Tb) và giảm thấp nhất trong khoảng từ

phút thứ nhất (T1) tới phút thứ 3 sau đặt MTQ (T3), sau đó các giá trị HA tăng trở lại ở thời điểm T5 (*Biểu đồ 1, 2, 3*). Thời điểm HA tụt mạnh nhất tương ứng với khoảng thời gian từ phút thứ 5 - 7 sau khi tiêm thuốc khởi mê, đây là giai đoạn chức năng tim mạch bị ảnh hưởng nhiều nhất sau khi khởi mê bằng propofol. Nguyên nhân hạ HA khi sử dụng propofol trong khởi mê là do propofol gây ức chế hệ giao cảm, làm giảm sức cản mạch máu hệ thống, giảm cung lượng tim do kết hợp giãn cả động mạch và tĩnh mạch, suy giảm cơ chế phản xạ áp lực và giảm cung lượng tim. Mức độ tụt HA phụ thuộc vào liều lượng propofol, độ tuổi người bệnh và tình trạng các bệnh lý tim mạch kèm theo, tốc độ tiêm propofol nhanh có thể gây tụt HA đột ngột trong khi tiêm chậm hơn có thể giúp giảm nguy cơ này [6].

Nghiên cứu của chúng tôi cũng cho thấy khi kết hợp phenylephrine (liều 100mcg) với propofol để khởi mê ở NBCT có hiệu quả tốt trong dự phòng tụt HA và ổn định HA. Cụ thể, nhóm 2 có tỷ lệ tụt HA là 83,3%, trong khi đó giá trị này ở nhóm sử dụng kết hợp propofol và phenylephrine chỉ là 43,4%, thấp hơn có ý nghĩa so với nhóm chứng ($p = 0,001$). Đồng thời, kết quả cũng cho thấy tỷ lệ BN tụt HA cần điều trị ở nhóm 2 cao hơn rõ rệt so với nhóm 1 ($p < 0,001$). So sánh các chỉ số HA tại từng thời điểm, chúng tôi nhận thấy các

giá trị HATT, HATTr, và HATB ở nhóm 2 thấp hơn nhóm 1 có ý nghĩa thống kê kể từ thời điểm T1 và kéo dài cho tới thời điểm T5. Tổng lượng phenylephrine sử dụng TB giữa hai nhóm khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$), cho thấy việc sử dụng kết hợp ngay từ đầu giúp hạn chế tụt HA sâu, giảm nhu cầu bổ sung phenylephrine và hạn chế nguy cơ thiếu máu cơ quan. Phenylephrin hydroclorid là thuốc tác dụng giống thần kinh giao cảm $\alpha 1$ ($\alpha 1$ -adrenergic), có tác dụng trực tiếp lên các thụ thể $\alpha 1$ -adrenergic làm co mạch máu và tăng HA. Tác dụng làm tăng HA yếu hơn norepinephrin, nhưng thời gian tác dụng dài hơn. Sau khi tiêm tĩnh mạch, thuốc có tác dụng gần như ngay lập tức với hiệu quả đỉnh điểm sau 1 - 2 phút. Việc pha lẫn hai thuốc vẫn đảm bảo an toàn do propofol đã được chứng minh hoàn toàn phù hợp với dược lý của phenylephrine; do đó, không xảy ra tình trạng kết tủa, giảm hoặc đối kháng tác dụng của các thuốc khi trộn lẫn trong cùng một dung dịch [6]. Tác dụng phụ của phenylephrine đối với hệ tim mạch trong quá trình gây mê cũng đã được một số tác giả đề cập. Một số tác giả cho rằng có thể xảy ra tình trạng nhịp tim chậm khi dùng phenylephrine. Kết quả trong biểu đồ 4 của cả 2 nhóm nghiên cứu không ghi nhận bất cứ tác dụng phụ nào trên nhịp tim của BN. Trong nghiên cứu này,

chúng tôi sử dụng liều thấp và là liều phenylephrine thường được khuyến dùng để điều trị hạ HA, ngoài ra NB đã được tiền mê atropin 5 $\mu\text{g/kg}$ tiêm tĩnh mạch.

So với các nghiên cứu trước đây, tỷ lệ tụt HA trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn, hiệu quả của dung dịch phenylephrine - propofol trong dự phòng tụt HA sau khởi mê thì có sự tương đồng. Tác giả Trần Viết Đức và CS (2020) nghiên cứu trên 103 NPCT có chỉ định gây mê toàn thân chỉ ra tỷ lệ tụt HA ở nhóm kết hợp phenylephrine - propofol là 60,5%, cao hơn nhóm chỉ dùng propofol là 78,1% ($p < 0,05$) và tỷ lệ cần điều trị là 5,2%. Tác giả cũng nhận thấy tụt HA xảy ra chủ yếu vào thời điểm phút thứ 4 và thứ 5 sau khi tiêm propofol [7]. Tác giả Võ Văn Hiến (2023) nghiên cứu PT cắt hoại tử và ghép da ở 100 bệnh nhân bỏng cho thấy tỷ lệ BN tụt HA khi sử dụng phenylephrine liều 100mcg (20%) thấp hơn rõ rệt so với nhóm sử dụng phenylephrine 50mcg (48%) ($p < 0,05$), ngoài ra, HA có xu hướng giảm dần và thấp nhất ở phút thứ 5 [8]. Tác giả Lê Nguyễn An và CS (2025) nghiên cứu trên 200 BN cao tuổi gây mê toàn thân chỉ ra tỷ lệ tụt HA ở nhóm sử dụng phenylephrine là 6%, HA giảm nhiều nhất ở thời điểm phút thứ 5 sau gây mê [9]. Nghiên cứu của Farhan và CS trên 135 BN gây mê toàn thân ghi nhận tỷ lệ

tụt HA ở nhóm propofol - nước muối và propofol - phenylephrin lần lượt là 60% và 31,1%, HA giảm nhiều nhất ở phút thứ 5 sau khởi mê [5]. Tỷ lệ tụt HA cao hơn là do đối tượng nghiên cứu của chúng tôi là NBCT và có tỷ lệ bệnh nền như tăng HA cao hơn, làm thay đổi đáp ứng thuốc và gia tăng nguy cơ tụt HA. Ngoài ra, phương pháp vô cảm trong nghiên cứu của chúng tôi là gây mê bằng MTQ, có những đặc điểm khác biệt so với gây mê nội khí quản trong các nghiên cứu trước đây. Theo tác giả Sang Kyi Lee và CS, quá trình đặt ống nội khí quản có liên quan đến tăng đáng kể HA động mạch ngoại vi, trong khi đặt MTQ lại không có tác dụng này [10].

KẾT LUẬN

Tụt HA là biến chứng hay gặp khi khởi mê bằng propofol để đặt MTQ ở NPCT với tỷ lệ cao (83,3%). Việc sử dụng kết hợp phenylephrine liều 100mcg với propofol cho thấy hiệu quả và an toàn trong dự phòng tụt HA ở NPCT.

Lời cảm ơn: Nhóm tác giả xin chân thành cảm ơn các đồng nghiệp tại Khoa Gây mê và Trung tâm Liền vết thương, Bệnh viện Bông Quốc gia Lê Hữu Trác đã hết lòng hỗ trợ chúng tôi cũng như gia đình các BN đã đồng ý tham gia nghiên cứu. Chúng tôi xin cam đoan công trình này không trùng lặp với bất kỳ nghiên cứu nào khác đã được công bố tại Việt Nam, đồng thời không có

xung đột lợi ích với cá nhân hay tổ chức nào. Nếu có điều gì sai chúng tôi xin hoàn toàn chịu trách nhiệm.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Yang R, Wolfson M, Lewis MC. Unique aspects of the elderly surgical population: An anesthesiologist's perspective. *Geriatr Orthop Surg Rehabil.* 2011; 2(2):56-64.
2. Larsen R, et al. Effects of propofol on cardiovascular dynamics and coronary blood flow in geriatric patients. A comparison with etomidate. *Anaesthesia.* 1988; 43 Suppl:25-31.
3. Amornyotin S. Anesthetic consideration for geriatric patients, in update in geriatrics. *S. Amornyotin, Editor.* 2021; IntechOpen: Rijeka.
4. Claeys MA, Gepts E, Camu F. Haemodynamic changes during anaesthesia induced and maintained with propofol. *Br J Anaesth.* 1988; 60(1):3-9.
5. Farhan M, Hoda MQ, Ullah H. Prevention of hypotension associated with the induction dose of propofol: A randomized controlled trial comparing equipotent doses of phenylephrine and ephedrine. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol.* 2015; 31(4):526-530.
6. Kwok FY and Venugobal S. The effect of prophylactic phenylephrine on systemic hypotension during induction

of anaesthesia with propofol in patients over 55 years old. *Med J Malaysia*. 2016; 71(4):166-170.

7. Trần Việt Đức, Nguyễn Thị Mai, Vũ Hoàng Phương. So sánh hiệu quả dự phòng tụt huyết áp của Phenylephrine với ephedrine khi khởi mê bằng propofol ở người cao tuổi. *Tạp chí Nghiên cứu Y học*. 2020; 134(10):34-41.

8. Võ Văn Hiến. Hiệu quả của phenylephrine trong dự phòng tụt huyết áp sau khởi mê bằng propofol cho phẫu thuật cắt hoại tử bọng và ghép da.

Tạp chí Y Dược học Quân sự. 2023; 48(9):86-94.

9. Lê Nguyễn An và Vũ Hoàng Phương. So sánh hiệu quả dự phòng tụt huyết áp khi khởi mê của hỗn hợp thuốc norepinephrine-propofol với phenylephrine-propofol ở người cao tuổi. *Tạp chí Y học Việt Nam*. 2025; 546(2).

10. Lee SK, Kim JK, Song HS. The effects of laryngeal mask airway placement and tracheal intubation on intraocular pressure. *Korean J Anesthesiol*. 1994; 27(7):816-823.

**ĐẶC ĐIỂM KỸ THUẬT VÀ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ
MỎ LẠI SỎI ĐƯỜNG MẬT BẰNG PHẪU THUẬT NỘI SOI
TẠI BỆNH VIỆN QUÂN Y 103 (2013 - 2024)**

Nguyễn Quang Nam¹, Đỗ Sơn Hải^{1}, Hồ Chí Thanh¹
Lại Bá Thành¹, Nguyễn Văn Thành¹*

Tóm tắt

Mục tiêu: Nhận xét một số đặc điểm kỹ thuật và kết quả điều trị mổ lại sỏi đường mật bằng phẫu thuật nội soi. **Phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu hồi cứu, mô tả, theo dõi dọc, không đối chứng trên 106 bệnh nhân (BN) phẫu thuật nội soi mổ lại sỏi đường mật tại Bệnh viện Quân y 103 trong giai đoạn 2013 - 2024. **Kết quả:** Đối với mổ lại sỏi đường mật, phẫu thuật nội soi có thể thực hiện được và thành công lấy sạch sỏi trong gan tới mức phân thùy. Tỷ lệ tai biến là 3,77%, biến chứng sau mổ là 5,65%. Thời gian phẫu thuật trung bình là $129,21 \pm 11,47$ phút. Lượng máu mất trong mổ trung bình là $36,98 \pm 8,45$ mL. Thời gian nằm viện trung bình là $12,86 \pm 1,43$ ngày. **Kết luận:** Phẫu thuật nội soi là phương pháp khả thi và hiệu quả trong điều trị mổ lại sỏi đường mật.

Từ khóa: Phẫu thuật nội soi; Mổ lại sỏi đường mật; Sỏi trong gan.

**TECHNIQUE CHARACTERISTICS AND RESULTS OF RE-OPERATION
FOR BILIARY STONES BY LAPAROSCOPIC SURGERY
AT MILITARY HOSPITAL 103 (2013 - 2024)**

Abstract

Objectives: To assess the technique characteristics and results of re-operation for biliary stones by laparoscopic surgery. **Methods:** A retrospective, longitudinal, descriptive, non-controlled study was conducted on 106 patients who were treated with laparoscopy surgical treatment of biliary stones at Military Hospital 103 (2013 - 2024). **Results:** Re-operation for biliary stones can be performed by laparoscopic surgery and complete removal of extrahepatic stones at the segmental level. The rate of accidents was 3.77%, and the rate of complications was 5.65%.

¹Trung tâm Phẫu thuật Tiêu hóa, Bệnh viện Quân y 103, Học viện Quân y

*Tác giả liên hệ: Đỗ Sơn Hải (Dosonhai@vmmu.edu.vn)

Ngày nhận bài: 26/5/2025

Ngày được chấp nhận đăng: 23/7/2025

<http://doi.org/10.56535/jmpm.v50i7.1372>

The average amount of time for surgery was 129.21 ± 11.47 minutes; the average amount of blood loss was 36.98 ± 8.45 mL. The average hospital stay after surgery was 12.86 ± 1.43 days. **Conclusion:** Laparoscopic surgery is a relatively effective and safe method in the treatment of re-operation for biliary stones.

Keywords: Laparoscopic surgery; Re-operation for biliary stone; Intrahepatic stone.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Hiện nay, trong nước cũng như trên thế giới đã có nhiều phương pháp điều trị sỏi đường mật nhằm lấy sỏi tối đa (đặc biệt sỏi trong gan). Tuy nhiên, các nghiên cứu đều cho thấy tỷ lệ sỏi tái phát khá cao. Điều trị mổ lại sỏi đường mật là vấn đề đầy thách thức do dính các tạng và sự thay đổi giải phẫu. Nếu thực hiện mổ mở thì vết mổ sẽ lâu liền, ảnh hưởng đến thẩm mỹ, BN đau sau mổ nhiều hơn và thời gian nằm viện kéo dài.

Ngày nay, phẫu thuật nội soi đã chứng minh vai trò quan trọng trong ngoại khoa. Việc áp dụng phẫu thuật nội soi trong điều trị mổ lại sỏi đường mật cũng đã được thực hiện trong thời gian gần đây tại Bệnh viện Quân y 103, bước đầu đã mang lại một số kết quả khả quan. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu nhằm: *Nhận xét đặc điểm kỹ thuật và kết quả phẫu thuật nội soi trong điều trị mổ lại sỏi đường mật trong giai đoạn từ năm 2013 - 2024.*

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

Gồm 106 BN sỏi đường mật được mổ lại bằng phẫu thuật nội soi tại

Bệnh viện Quân y 103 trong giai đoạn từ năm 2013 - 2024.

* *Tiêu chuẩn lựa chọn:* BN sỏi đường mật có tiền sử phẫu thuật sỏi đường mật được thực hiện phẫu thuật nội soi mổ lại.

* *Tiêu chuẩn loại trừ:* BN mổ sỏi lần đầu hoặc được điều trị theo phương pháp khác.

2. Phương pháp nghiên cứu

* *Thiết kế nghiên cứu:* Nghiên cứu mô tả, hồi cứu, theo dõi dọc, không đối chứng.

* *Xử lý số liệu:* Bằng phần mềm SPSS 20.0.

3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu được tiến hành theo đúng quy trình đã được thông qua 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 có xung đột lợi ích trong nghiên cứu.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU VÀ BÀN LUẬN

1. Đặc điểm chung

Tuổi trung bình của BN trong nghiên cứu là $61,85 \pm 1,13$. Tỷ lệ nữ/nam là 60/46 (1,30).

2. Tiền sử bệnh

Bảng 1. Tiền sử số lần phẫu thuật sỏi đường mật.

Số lần mổ cũ	Số BN (n)	Tỷ lệ (%)
1 lần	55	51,89
2 lần	38	35,85
3 lần	9	8,49
4 lần	4	3,77
Tổng	106	100

Đa phần BN có tiền sử mổ 1 lần (51,89%). Ngoài ra, tỷ lệ BN có tiền sử mổ ≥ 3 lần là 12,26%, đây là yếu tố tiên lượng về khó khăn trong phẫu thuật.

3. Phân bố vị trí sỏi trong và ngoài gan

Bảng 2. Phân bố vị trí sỏi trong và ngoài gan.

	Vị trí sỏi	Số BN (n)	Tỷ lệ (%)
Sỏi trong gan đơn thuần	Gan phải	1	0,94
	Gan trái	3	2,83
	Trong gan 2 bên	5	4,72
	Tổng	9	8,49
Sỏi ngoài gan đơn thuần		22	20,75
Sỏi trong gan kết hợp	Gan phải + ngoài gan	14	13,21
	Gan trái + ngoài gan	19	17,92
	Trong gan 2 bên + ngoài gan	42	39,62
	Tổng	75	70,76
Tổng		106	100

Sỏi trong gan đơn thuần chiếm 8,49%, chủ yếu là sỏi trong gan kết hợp (70,76%). Có 20,75% sỏi ngoài gan đơn thuần.

4. Đặc điểm kỹ thuật



Hình 1. Tư thế BN và phẫu thuật viên.

(A: Phẫu thuật viên chính; B và C: Phụ camera; D: Phụ dụng cụ)

Tư thế BN và phẫu thuật viên như trong mô nội soi sỏi mật thông thường: BN nằm ngửa và dãn hai chân. Phẫu thuật viên chính đứng giữa hai chân BN.

5. Đặt trocar trên thành bụng



Hình 2. Vị trí đặt trocar và các dẫn lưu.

Vị trí đặt trocar đầu tiên: 76,42% trường hợp được đặt trocar đầu tiên cách vết mổ cũ khoảng 3cm tại đường trắng giữa dưới rốn. Một số tác giả nhận thấy nếu khoảng cách từ rốn đến vết sẹo dài > 3cm thì tiến hành kỹ thuật Veress, nếu < 3cm thì mở theo kỹ thuật Hasson [1 - 4].

Bảng 3. Vị trí đặt trocar đầu tiên lên thành bụng.

Vị trí đặt trocar đầu tiên	Số BN (n)	Tỷ lệ (%)
Trên rốn	9	8,49
Dưới rốn	81	76,42
Hạ sườn trái	16	15,09
Tổng	106	100

Ngoài ra, đối với các trường hợp BN có vết mổ đường trắng giữa trên và dưới rốn thì việc đặt trocar đầu tiên lên thành bụng qua đường trắng giữa sẽ có nguy cơ tai biến, làm tổn thương tạng do dính lên vết mổ cũ. Để hạn chế tai biến này, chúng tôi có thể đặt trocar đầu tiên ở hạ sườn trái (15,09%).

Đặt trocar nâng gan: Đặt một trocar 5mm ở thượng vị hoặc hạ sườn trái. Việc đặt trocar này nhằm mục đích nâng gan để phẫu tích vào đường mật. Tuy nhiên, ở BN có vết mổ cũ sẽ thấy gan dính lên thành bụng (32/106 BN), gan sẽ được nâng lên trong quá trình bơm hơi vào ổ bụng, do vậy không cần đặt thêm trocar này. Theo kết quả nghiên cứu có 16/32 BN có gan dính lên thành bụng nhưng vẫn phải đặt thêm trocar.

Bảng 4. Đặt trocar nâng gan lên thành bụng.

Gan	Đặt trocar		Không đặt trocar		Tổng	
	n	%	n	%	n	%
Dính lên thành bụng	16	15,09	16	15,09	32	30,18
Không dính lên thành bụng	66	62,26	8	7,55	74	69,82
Tổng	82	77,36	24	22,64	106	100,0



Hình 3. Gan dính lên thành bụng.

6. Đặc điểm kỹ thuật bộc lộ ống mật chủ

Phẫu tích từ bên trái: Phẫu tích theo bờ dưới gan trái vào qua dây chằng tròn đến vùng cuống gan bộc lộ động mạch gan. Đây là mốc để xác định ống mật chủ.

Phẫu tích từ bên phải: Nếu BN còn túi mật, đi dọc theo bờ trong túi mật sát mặt dưới gan từ bên phải hướng sang trái về vùng cuống gan. Nếu BN đã cắt túi mật, phẫu tích tạng dính vào mặt dưới gan; đi từ bên phải hướng về cuống gan.

Sau đó, tiếp tục phẫu tích cuống gan sát theo mặt dưới gan để vào vùng rốn gan đến ngã 3 ống gan chung. Khu vực này ít dính, dễ phẫu tích, giúp bộc lộ ống mật chủ và ống gan chung.

Chọc thăm dò ống mật chủ: Là thao tác bắt buộc, đặc biệt đối với ống mật chủ không giãn. Tiến hành chọc kim vào ống mật chủ và dùng bơm tiêm hút thăm dò xem có ra dịch mật hay không. Tác giả Dixit A và CS đã khuyến cáo nên dùng dụng cụ kẹp cách đầu kim khoảng 5mm để tránh chọc vào tĩnh mạch cửa phía sau ống mật chủ [5].



Hình 4. Chọc kim thăm dò đường mật.

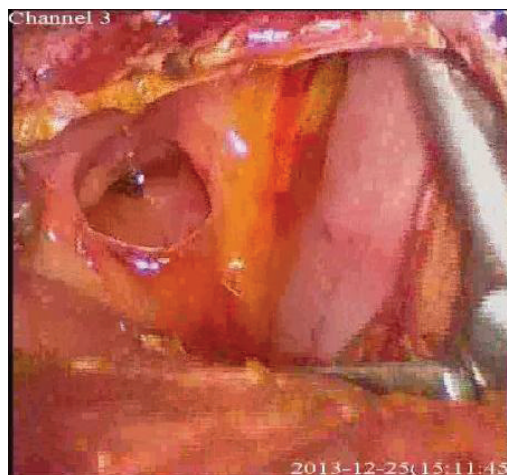
Nghiên cứu cho thấy trong quá trình phẫu tích, với những tạng dính mà không ảnh hưởng đến bộc lộ ống mật chủ thì không cần phải gỡ hoàn toàn. Vùng tạng dính còn có tác dụng che chắn làm hạn chế dịch cũng như sỏi lan ra xung quanh ổ bụng trong quá trình lấy sỏi và bơm rửa đường mật. Đây gọi là quá trình gỡ dính có chọn lọc [6].

7. Một số đặt điểm kỹ thuật khác

Thăm sát đường mật ống gan bằng ống soi cứng: Dùng ống soi cứng để thăm sát tối đa phạm vi đường mật trong gan và có thể lấy được sạch sỏi trong ống gan và các ống phân thùy bằng những dụng cụ nội soi thông thường.



Ống gan trái



Ống gan phải

Hình 5. Ống gan trái và ống gan phải.

Vị trí đặt Kehr: Chúng tôi đặt ống dẫn lưu Kehr dưới bờ sườn bên phải khoảng 4cm trước khi xả khí CO₂ vì sau khi tháo khí thì bờ sườn sẽ hạ khoảng 2 - 3cm. Khi đó, nếu đặt ống sát bờ sườn, BN sẽ đau do ống Kehr cọ vào thành ngực trong quá trình hô hấp [6].

8. Kết quả phẫu thuật

Tỷ lệ sạch sỏi sau phẫu thuật: Tỷ lệ hết sỏi sau phẫu thuật là 42,45%, sót sỏi là 57,55% (chủ yếu sỏi trong gan nhánh hạ phân thùy). Tỷ lệ sạch sỏi trong nghiên cứu của chúng tôi còn khá thấp, nguyên nhân do thời gian mổ kéo dài.

Ngoài ra, đối với các trường hợp sỏi trong gan ở vị trí 2 hạ phân thùy trở lên thì chúng tôi không cố gắng lấy sạch sỏi trong một thì mổ.

Tóm lại, tỷ lệ sạch sỏi hoàn toàn tại đường mật ngoài gan và trong gan mức phân thùy, sót sỏi chủ yếu là sỏi trong gan ở các ống hạ phân thùy.

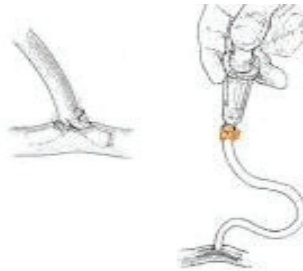
Tai biến, biến chứng phẫu thuật: Tỷ lệ tai biến là 3,77%. Trong đó, 2 trường hợp tổn thương thanh mạc cơ hoành tràng và 2 trường hợp tổn thương thanh mạc cơ đại tràng ngang. Tỷ lệ biến chứng sau mổ là 5,65%.

Bảng 5. Biến chứng sau mổ.

Biến chứng	Số BN (n)	Tỷ lệ (%)
Rò mật	1	0,94
Rò tá tràng	1	0,94
Nhiễm khuẩn huyết	3	2,83
Tuột chân dẫn lưu Kehr	1	0,94
Tổng	6	5,65

Có 1 trường hợp sau mổ ngày thứ 4 có rò tá tràng, ống dẫn lưu dưới gan ra ít dịch tiêu hóa. Chúng tôi cho BN nhịn kết hợp với đặt sonde dạ dày giảm áp và nuôi dưỡng đường tĩnh mạch. Sau đó, BN ổn định và ra viện.

Với 1 trường hợp rò mật sau mổ ngày thứ 2, chúng tôi đã tiến hành đẩy lại ống Kehr vào trong đường mật thì thấy hết rò. Như vậy, có thể sau khi xả CO₂ làm xẹp ổ bụng, chúng tôi đã vô tình rút một phần ống dẫn lưu Kehr ra ngoài làm gập góc ống Kehr.

**Hình 6.** Gập góc ngã ba ống Kehr.

Có 3 trường hợp sốt sau mổ. Chúng tôi đã tiến hành cấy khuẩn và thấy BN có tình trạng nhiễm khuẩn huyết sau mổ. Sau đó, BN được dùng kháng sinh theo kháng sinh đồ.

Có 1 trường hợp tuột dẫn lưu Kehr sau mổ giờ thứ 6, phải tiến hành báo mổ cấp cứu đặt lại dẫn lưu Kehr.

Thời gian phẫu thuật trung bình là $129,21 \pm 11,47$ phút (65 - 240 phút).

Thời gian gỡ dính bộc lộ ống mật chủ trung bình là $67,59 \pm 8,25$ phút. Lượng máu mất trung bình trong mổ là $36,98 \pm 8,45$ mL (5 - 150 mL). Hầu hết trong các nghiên cứu cũng khuyến cáo nên sử dụng dao lưỡng cực hoặc LigaSurge trong quá trình phẫu tích gỡ dính để làm hạn chế chảy máu và rút ngắn thời gian mổ [1]. Thời gian nằm viện trung bình là $12,86 \pm 1,43$ ngày.

Đánh giá kết quả điều trị:

Bảng 6. Phân loại kết quả sau phẫu thuật.

Kết quả	Số BN (n)	Tỷ lệ (%)
Tốt	44	41,51
Khá	57	53,77
Trung bình	5	4,72
Xấu	0	0,00

41,51% đạt kết quả tốt, sau mổ sạch sỏi và không có biến chứng. 53,77% đạt kết quả khá, sau mổ còn sỏi và không có biến chứng. 4,72% đạt kết quả trung bình, sau mổ còn sỏi và có biến chứng.

KẾT LUẬN

Qua kết quả nghiên cứu, chúng tôi nhận thấy 106 BN mổ lại sỏi đường mật được thực hiện hoàn toàn bằng phẫu thuật nội soi, không có ca nào phải chuyển mổ mở. Như vậy, phẫu thuật nội soi là một trong những phương pháp khả thi trong điều trị mổ lại sỏi đường mật. Phương pháp hiệu quả trong lấy sỏi ngoài và trong gan đến mức phân thùy và có tỷ lệ tai biến, biến chứng thấp. Tuy nhiên, phương pháp này có hạn chế khi lấy sỏi trong gan, đặc biệt trong các nhánh hạ phân thùy. Do vậy, cần kết hợp với nội soi tán sỏi trong mổ.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Tian J, et al. The safety and feasibility of reoperation for the treatment of hepatolithiasis by laparoscopic approach. *Surg Endosc.* 2013; 27:1315-1320.
2. Zhu J, Gen Sun G, Hong L, et al. Laparoscopic common bile duct exploration in patients with previous

upper abdominal surgery. *Surgical Endoscopy.* 2018; 1:1-7.

3. Zhang K, et al, Primary closure following laparoscopic common bile duct reexploration for the patients Who underwent prior biliary operation. *Indian J Surg.* 2016; 1-7.

4. Huang Y, Feng Q, Wang K, et al. The safety and feasibility of laparoscopic common bile duct exploration for treatment patients with previous abdominal surgery. *Scientific Reports.* 2017; 7:1-6.

5. Dixit A, et al. Laparoscopic management of difficult recurrent choledocholithiasis. *JSLs.* 2007; 11:161-164.

6. Chen B, et al. Reoperation of biliary tract by laparoscopy: A consecutive series of 26 cases. *Acta chir belg.* 2007; 107:292-296.

7. Pu Q, et al. Reoperation for recurrent hepatolithiasis: Laparotomy versus laparoscopy. *Surg Endosc.* 2014; 1:1-8.

KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ GỠY KÍN ĐẦU DƯỚI HAI XƯƠNG CẰNG CHÂN BẰNG NẴN CHỈNH MỎ, KẾT XƯƠNG BÊN TRONG BẰNG NẸP KHOÁ

Nguyễn Bá Ngọc¹, Lê Quang Đạo^{1}, Thái Ngọc Bình¹*

Tóm tắt

Mục tiêu: Đánh giá kết quả điều trị gãy kín đầu dưới hai xương cẳng chân bằng nắn chỉnh mở, kết xương bên trong bằng nẹp khoá. **Phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu hồi cứu, tiến cứu, mô tả lâm sàng không nhóm chứng trên 47 bệnh nhân (BN) bị gãy kín đầu dưới hai xương cẳng chân điều trị bằng nắn chỉnh mở và kết xương bên trong bằng nẹp khoá tại Bệnh viện Quân y 103 từ tháng 01/2018 - 3/2023. **Kết quả:** Có 32 BN là nam giới (68,1%). Có 28 trường hợp gãy kín đầu dưới hai xương cẳng chân do tai nạn giao thông (59,6%). Gãy đầu dưới xương chày loại A là 28/47 trường hợp (74,5%), gãy loại C chiếm 25,5%. Tất cả BN đều liền xương sau 12 tháng. Kết quả phục hồi chức năng có 70% đạt rất tốt, 22,5% đạt tốt và 7,5% đạt trung bình. Có 02 trường hợp nhiễm khuẩn nông (4,3%), 02 trường hợp bị hoại tử mép vết mổ (4,3%), không có biến chứng nhiễm khuẩn sâu, chậm liền xương và khớp giả. **Kết luận:** Nắn chỉnh mở và kết xương nẹp khoá bên trong mang lại kết quả khả quan, là lựa chọn phù hợp trong điều trị gãy kín đầu dưới hai xương cẳng chân.

Từ khóa: Gãy kín đầu dưới hai xương cẳng chân; Nắn chỉnh mở và kết xương bên trong; Nẹp khoá.

TREATMENT OUTCOMES OF MANAGEMENT OF DISTAL BOTH LEG BONE CLOSED FRACTURES BY OPEN REDUCTION AND INTERNAL FIXATION USING LOCKING PLATE

Abstract

Objectives: To evaluate the treatment results of distal both bone leg closed fractures by open reduction and internal fixation using a locking plate. **Methods:** A retrospective, prospective, and clinical descriptive non-controlled study was conducted on 47 patients

¹Khoa Chấn thương chung và Vi phẫu, Bệnh viện Quân y 103, Học viện Quân y

*Tác giả liên hệ: Lê Quang Đạo (lequangdaovmmu@gmail.com)

Ngày nhận bài: 09/6/2025

Ngày được chấp nhận đăng: 23/7/2025

<http://doi.org/10.56535/jmpm.v50i7.1391>

with closed distal tibia and fibula fractures treated with open reduction and internal fixation using a locking plate at Military Hospital 103 from January 2018 to March 2023. **Results:** 32 patients (68.1%) were male. There were 28 cases of the distal both leg bone closed fractures due to traffic accidents (59.6%). There were 28/47 cases of type A distal tibia fractures (74.5%) and 25.5% of type C fractures. All patients achieved bone union after 12 months; the results of rehabilitation were 70% achieved excellent, 22.5% achieved good, and 7.5% achieved fair. There were 02 cases of superficial infection (4.3%), 02 cases of necrosis of the surgical wound edge (4.3%), and no complications of deep infection, delayed bone healing, or nonunion. **Conclusion:** Open reduction and internal fixation using a locking plate had positive results and was an appropriate choice in the treatment of closed distal tibia and fibula fractures.

Keywords: Distal both bone leg closed fractures; Open reduction and internal fixation; Locking plate.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Gãy kín đầu dưới hai xương cẳng chân chiếm 7 - 10% các thương tổn hai xương cẳng chân [1]. Điều trị gãy kín đầu dưới hai xương cẳng chân gồm bảo tồn và phẫu thuật. Điều trị phẫu thuật gồm mổ ổ gãy, kết hợp xương bên trong; nắn chỉnh kín hoặc mổ ổ gãy kết hợp xương bên ngoài bằng khung cố định ngoại vi, đóng đinh nội tuỷ xương chày; phương pháp kết xương xâm lấn tối thiểu (MIPO). Mỗi phương pháp có những ưu, nhược điểm riêng [2]. Nẹp khoá với hình dạng được thiết kế phù hợp với đầu dưới xương chày, cố định ổ gãy vững chắc, tập vận động sớm phục hồi chức năng. Để rút kinh nghiệm và nâng cao chất lượng phẫu thuật gãy kín đầu dưới hai xương cẳng chân, chúng tôi tiến hành nghiên cứu nhằm:

Đánh giá kết quả điều trị gãy kín đầu dưới hai xương cẳng chân bằng phương pháp nắn chỉnh mổ và kết xương bên trong bằng nẹp khoá.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

Gồm 47 trường hợp gãy kín đầu dưới hai xương cẳng chân được điều trị nắn chỉnh mổ và kết xương bên trong bằng nẹp khoá từ tháng 01/2019 - 3/2024 tại Bệnh viện Quân y 103.

2. Phương pháp nghiên cứu

* *Thiết kế nghiên cứu:* Nghiên cứu hồi cứu, tiến cứu, mô tả lâm sàng không nhóm chứng.

* *Phương pháp chọn mẫu:* Chọn mẫu thuận tiện.

** Quy trình kết xương:*

- Phương pháp vô cảm: Tê tuỷ sống hoặc mê nội khí quản.

- Tiến hành phẫu thuật:

Kỹ thuật kết hợp xương mác: Bộc lộ ổ gãy xương mác; nắn chỉnh và kết hợp xương mác bằng nẹp vít; đóng vết mổ.

Kỹ thuật nắn chỉnh và kết hợp xương chày nẹp khoá (ORIF): Bộc lộ ổ gãy đầu dưới xương chày: Rạch da dọc theo bờ sau trong của xương chày từ đỉnh mắt cá trong lên trên dài khoảng 10 - 12cm; nắn chỉnh các mảnh gãy về vị trí giải phẫu, đối với gãy C1 và C2 theo phân loại AO mặt trần chày được nắn chỉnh và cố định tạm thời bằng đinh Kirschner. Kiểm tra kết quả nắn chỉnh dưới C-arm; đặt nẹp khoá phù hợp theo vị trí ổ gãy, cố định các vít khoá. Kiểm tra dưới C-arm; đặt dẫn lưu, đóng vết mổ.

- Chăm sóc hậu phẫu và tập phục hồi chức năng theo quy trình.

- Khám kiểm tra lại sau phẫu thuật 1, 3, 6, 12 tháng.

** Chỉ tiêu nghiên cứu:*

Đặc điểm đối tượng nghiên cứu: Tuổi, giới tính, nguyên nhân, cơ chế gãy xương.

Đặc điểm tổn thương: Vị trí chân gãy; đặc điểm X-quang: Vị trí gãy xương mác; phân loại gãy đầu dưới xương chày theo AO/ASIF.

Điều trị: Thời điểm phẫu thuật, tình trạng phần mềm vùng cổ chân, kết

xương mác, kết quả gàn (liền vết mổ, biến chứng sớm, kết quả nắn chỉnh ổ gãy theo tiêu chuẩn trên phim X-quang của Larson và Bostman), kết quả xa (tình trạng liền xương, kết quả phục hồi chức năng dựa theo tiêu chuẩn của Johner - Wruhs (1983) [3]), biến chứng.

** Xử lý số liệu:* Bằng phần mềm thống kê SPSS 22.0.

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 nghiên cứu được Bộ môn - Trung tâm Chấn thương chỉnh hình, Bệnh viện Quân y, 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. Đặc điểm đối tượng nghiên cứu

Nghiên cứu hồi cứu trên 31 BN, tiến cứu 16 BN. Tuổi trung bình là $40,4 \pm 7,8$ (từ 18 - 74 tuổi). Nam nhiều hơn nữ với 32/47 trường hợp (68,1%), 15/47 trường hợp (31,9%) là nữ. Tỷ lệ nam/nữ là 2/1.

Nguyên nhân tai nạn giao thông là 28/47 trường hợp (59,6%), tai nạn lao động là 11/47 trường hợp (23,4%), tai nạn sinh hoạt là 08/47 trường hợp (22,5%).

Cơ chế chấn thương: Chấn thương trực tiếp có 40/47 trường hợp (85,1%), cơ chế gián tiếp có 07/47 trường hợp (14,9%).

2. Đặc điểm tổn thương

Vị trí chân gãy: Chân phải với 21/47 trường hợp (44,7%), chân trái với 26/47 trường hợp (55,3%).

Gãy xương mác: 30/47 trường hợp (63,8%) ở gãy xương mác ngang mức ở

gãy xương chày, 17 trường hợp (29,8%) gãy xương mác thấp hơn mức gãy xương chày. 44 BN (93,6%) gãy xương mác được kết xương mác nẹp vít. Không có trường hợp nào doãng mộng chày mác.

Phân loại gãy đầu dưới xương chày theo AO/ASIF:

Bảng 1. Phân loại gãy đầu dưới xương chày theo AO/ASIF (n = 47).

Phân loại		Số BN, n (%)	Tổng	Tỷ lệ (%)
A	A1	19 (40,4)	35	74,5
	A2	13 (27,7)		
	A3	03 (6,4)		
C	C1	05 (10,6)	12	25,5
	C2	03 (6,4)		
	C3	04 (8,5)		
Tổng		47	47	100

Phần lớn gãy loại A với 35/47 BN (74,5%). Trong đó, gãy loại A1 và A2 là chủ yếu. Gãy loại C chiếm 25,5%, trong đó loại C1 gặp 05 BN (10,6%), loại C2 gặp 03 BN (6,4%). Không có trường hợp nào gãy loại B theo AO/ASIF.

3. Điều trị

Thời điểm phẫu thuật sau chấn thương trung bình $5,4 \pm 3,2$ ngày (1 - 22 ngày).

Tình trạng phần mềm vùng cổ chân, 1/3 dưới cẳng chân thời điểm phẫu thuật

với 6 trường hợp (12,8%) còn sưng nề mức độ vừa, 41 trường hợp (87,2%) có tình trạng sưng nề giảm rõ rệt.

Kết quả điều trị:

Kết quả sớm: Liên vết mổ: Vết mổ liền kỳ đầu với 43/47 trường hợp (91,5%), liền thì hai với 04/47 trường hợp (8,5%). Biến chứng sớm: Nhiễm khuẩn nông ở 02/47 trường hợp (4,3%), 02/47 trường hợp (4,3%) bị hoại tử mép vết mổ. Kết quả nắn chỉnh trên X-quang sau mổ.

Bảng 2. Phân loại gãy xương và kết quả nắn chỉnh trên X-quang sau mổ (n = 47).

Phân loại gãy		Kết quả nắn chỉnh			Tổng	p
		Rất tốt	Tốt	Trung bình		
A	A1	17	2	0	19	0,001
	A2	8	4	1	13	
	A3	1	1	1	3	
C	C1	3	2	0	5	
	C2	1	2	0	3	
	C3	0	1	3	4	
Tổng		30	12	5	47	
%		63,8	25,5	10,7	100	

Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa kết quả nắn chỉnh và phân loại gãy đầu dưới xương chày theo AO/ASIF ($p < 0,05$).

Kết quả xa: Đánh giá kết quả xa trên 12 tháng ở 40/47 trường hợp (85,1%). Thời gian theo dõi đánh giá kết quả xa trung bình $25,8 \pm 10,8$ tháng (12 - 50 tháng). Kết quả liền xương: 40/40 trường hợp (100%) đều liền xương sau 12 tháng. Kết quả phục hồi chức năng theo tiêu chuẩn của Johnner - Wruhs (1983). Có 28/40 trường hợp (70,0%) có kết quả phục hồi chức năng đạt rất tốt, tốt chiếm 22,5%, trung bình chiếm 5,0%. Không có trường hợp nào kém.

4. Đánh giá yếu tố liên quan tới kết quả phục hồi chức năng

Bảng 3. Mối liên quan giữa kiểu gãy và kết quả phục hồi chức năng (n = 40).

Kết quả PHCN	Phân loại gãy xương theo AO/ASIF						Tổng (n)	Tỷ lệ (%)	p
	A1	A2	A3	C1	C2	C3			
Rất tốt	13	7	1	5	2	0	28	70,0	0,018
Tốt	3	3	1	0	1	1	9	22,5	
Trung bình	0	1	0	0	0	2	3	7,5	
Tổng (n)	16	11	2	5	3	3	40	100	
Tỷ lệ (%)	40,0	27,5	5,0	12,5	7,5	7,5	100		

Sự khác biệt giữa kiểu gãy xương chày phân loại theo AO/ASIF và kết quả phục hồi chức năng là có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

Bảng 4. Mối liên quan giữa kết quả nắn chỉnh và kết quả phục hồi chức năng (n = 40).

Kết quả PHCN	Kết quả nắn chỉnh			Tổng (n)	Tỷ lệ (%)	p
	Rất tốt	Tốt	Trung bình			
Rất tốt	21	7	0	28	70,0	0,001
Tốt	5	4	0	9	22,5	
Trung bình	0	0	3	3	7,5	
Tổng (n)	26	11	3	40	100	
Tỷ lệ (%)	65,0	27,5	7,5	100		

Sự khác biệt giữa kết quả nắn chỉnh và kết quả phục hồi chức năng là có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

Biến chứng muộn: Có 02 trường hợp thoái hoá khớp cổ chân. Không gặp trường hợp nào bị viêm xương, viêm rò lộ nẹp, chậm liền xương, khớp giả.

BÀN LUẬN

1. Đặc điểm đối tượng nghiên cứu

* *Tuổi, giới tính:* Trong nghiên cứu của chúng tôi, tuổi trung bình của BN là $40,4 \pm 7,8$ (từ 18 - 74 tuổi), BN nam nhiều hơn BN nữ, 32/47 trường hợp (68,1%) là nam giới, 15/47 trường hợp (31,9%) là nữ giới, tỷ lệ nam/nữ là 2/1. Kết quả tương đồng với nghiên cứu của Trần Trọng Nhân (2021) với tuổi trung bình là $44,5 \pm 14,8$, BN nam chiếm 67,86%, cao hơn BN nữ (32,14%) [4]. Nghiên cứu của Kumar MA (2021) với tuổi trung bình của BN là 53 tuổi (34 - 75 tuổi), BN nam cũng chiếm đa số (65%), BN nữ chiếm 35% [5].

* *Đặc điểm tổn thương:* Phân loại gãy xương chày theo AO/ASIF, trong

nghiên của chúng tôi, kiểu gãy A1 và A2 chiếm đa số (68,1%), gãy loại C (C1, C2, C3) chỉ có 12 trường hợp (25%). Nghiên cứu của Trần Trọng Nhân (2021) cho thấy kiểu gãy A1, A2 chiếm 69,64%, gãy phức tạp nhiều mảnh và ổ gãy phạm khớp (A3, C1, C2) chiếm 30,36% [5]. Nghiên cứu của Gupta RK (2010) với 80 ổ gãy, trong đó kiểu gãy loại A (A1, A2, A3) chiếm đa số với 68 ổ gãy (85%), gãy loại C (chỉ có C1, C2) với 4 ổ gãy (5,0%) [6].

2. Điều trị

* *Thời điểm phẫu thuật:* Thời điểm phẫu thuật sau chấn thương trung bình là $5,4 \pm 3,2$ ngày (1 - 22 ngày). Theo nhiều tác giả, thời gian phẫu thuật sau chấn thương gãy kín đầu dưới hai cẳng

chân khoảng từ 7 - 10 ngày, lúc này tình trạng phần mềm vùng cổ chân và 1/3 dưới cẳng chân đã cải thiện, giảm sưng nề (da nhẵn), phỏng huyết thanh đã khô, khi đó sẽ giảm được tỷ lệ biến chứng liên quan đến phần mềm [7].

** Kết xương mác:* Trong nghiên cứu của chúng tôi có 03 trường hợp (6,4%) không gãy xương mác, 44/47 trường hợp (93,6%) gãy xương mác được kết xương nẹp vít. Theo tác giả Bonneville P (2010) và nhiều tác giả khác, kết xương mác trước giúp nắn chỉnh xương chày và phục hồi chiều dài cẳng chân dễ dàng hơn, cố định xương mác cũng làm tăng cường độ vững cho cố định ở gãy xương chày và khớp chày mác dưới [8].

** Kết quả nắn chỉnh:* Trong nghiên cứu có 42 trường hợp (89,4%) có kết quả nắn chỉnh đạt tốt và rất tốt tương đồng với kết quả nghiên cứu của Trần Trọng Nhân (2021) với tỷ lệ nắn chỉnh đạt tốt và rất tốt là 92,86%. Chúng tôi nhận thấy nắn chỉnh mở và kết xương bên trong rất phù hợp với kiểu gãy loại A. Đối với gãy phức tạp nhiều mảnh rời, kết quả nắn chỉnh phục hồi đơn thuần về mặt giải phẫu sẽ kém hơn gãy đơn giản không có hoặc có ít mảnh rời. Đồng thời, nắn chỉnh mở và kết xương bên trong bằng nẹp khóa (ORIF) cần bộc lộ ổ gãy, nắn chỉnh hoàn hảo hơn các di lệch và mảnh rời (đặc biệt là các trường hợp có gãy phạm mặt khớp) so

với nắn chỉnh gián tiếp qua C-arm (MIPO). Tác giả Cheng W và CS (2010) so sánh 15 BN áp dụng phương pháp điều trị ORIF và 15 BN áp dụng phương pháp MIPO cũng nhấn mạnh điều này trong nghiên cứu của mình [9].

** Kết quả phục hồi chức năng:* Đánh giá kết quả xa ở 40/47 trường hợp (85,1%) cho thấy kết quả phục hồi chức năng đạt tốt và rất tốt là 92,5%, đạt kém chiếm 7,5%. Nghiên cứu của Trần Trọng Nhân cho thấy kết quả phục hồi chức năng đạt tốt và rất tốt là 89,29%, trung bình chiếm 10,71%, tác giả Kumar MA báo cáo kết quả phục hồi chức năng đạt tốt và rất tốt là 70%, trung bình là 15% [4, 5]. Từ bảng 3 cho thấy kết quả nắn chỉnh ổ gãy đóng vai trò quan trọng trong phục hồi chức năng, đạt sự hoàn hảo giải phẫu sẽ đem lại kết quả phục hồi chức năng tốt hơn. Tác giả Trần Trọng Nhân, Cheng W và nhiều tác giả khác cũng có nhận xét tương tự [4, 8].

** Biến chứng:*

Biến chứng sớm: Có 02 trường hợp (4,3%) nhiễm khuẩn nông, 02 trường hợp (4,3%) hoại tử mép vết mổ, không gặp trường hợp nào nhiễm khuẩn sâu. Nghiên cứu của Trần Trọng Nhân có 03 trường hợp (5,36%) nhiễm khuẩn nông, 01 trường hợp (1,79%) nhiễm khuẩn sâu phải tháo bỏ phương tiện kết xương sau 2 tháng [4].

Biến chứng muộn: Có 02 trường hợp bị thoái hoá khớp cổ chân. Không gặp trường hợp nào viêm xương, viêm rò lộ nẹp khoá, chặm liền xương, khớp giả.

KẾT LUẬN

Phương pháp nắn chỉnh mở và kết xương bên trong bằng nẹp khoá mang lại kết quả khả quan, là lựa chọn phù hợp trong điều trị gãy kín đầu dưới hai xương cẳng chân.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Horn PL, Price MC, Van, Aman SE. Pilon Fractures. *J Orthop Trauma*. 2011; 30:293-298.
2. Richard RD, Kubiak E, Horwitz DS. Techniques for the surgical treatment of distal tibia fractures. *Orthop Clin North Am*. 2014; 45(3):295-312.
3. Johnner R, O Wruhs O. Classification of tibial shaft fractures and correlation with results after rigid internal fixation. *Clinical Orthopaedics and Related Research*. 1983; 178:7-25.
4. Trần Trọng Nhân và cộng sự. Đánh giá kết quả gãy đầu dưới hai

xương cẳng chân bằng phẫu thuật kết xương nẹp khoá tại bệnh viện Quân y 121. *Tạp chí Y Dược học Cần Thơ*. 2021; 41:226-232.

5. Kumar MA, Thirupathi S. Study on surgical management of distal tibial fractures by Locking Compression Plates (LCP). *Cross Current Int J Med Biosci*. 2021; 3(3):30-35.

6. Gupta RK, Rohilla RK, et al. Locking plate fixation in distal metaphyseal tibial fractures: Series of 79 patients. *International orthopaedics*. 2010; 34(8):1285-1290.

7. Rudloff MI. Tibia pilon fracture. *Campbell's Operative Orthopaedics 13th ed*. 2017; 54:2727-2740.

8. Bonneville P, Lafosse JM, et al. Distal leg fractures: How critical is the fibular fracture and its fixation? *Orthop Traumatol Surg Res*. 2010; 96(6): 667-673.

9. Cheng W, Li Y, Manyi W. Comparison study of two surgical options for distal tibia fracture-minimally invasive plate osteosynthesis vs. open reduction and internal fixation. *Int Orthop*. 2010; 35(5):737-742.

**ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, LOẠI HÌNH
GÂY PHỨC HỢP XƯƠNG GÒ MÁ QUA 264 TRƯỜNG HỢP
ĐIỀU TRỊ TẠI BỆNH VIỆN QUÂN Y 103 NĂM 2024**

Nguyễn Hùng Thắng¹, Đặng Minh Vương^{1}*

Tóm tắt

Mục tiêu: Mô tả đặc điểm lâm sàng, loại hình gãy phức hợp xương gò má (PHXGM). **Phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang trên 264 bệnh nhân (BN) được chẩn đoán gãy PHXGM được điều trị tại Khoa Hàm mặt, Tạo hình, Bệnh viện Quân y 103 từ tháng 01 - 12/2024. **Kết quả:** Tuổi trung bình của BN là $30,5 \pm 11,6$, tỷ lệ nam/nữ là 7,5/1; nguyên nhân tai nạn giao thông chiếm 94,8%. Triệu chứng lâm sàng gồm đau chói (96,6%), sưng nề (93,2%), bầm tím (92,8%), dấu hiệu bậc thang (83,7%), biến dạng gò má (75,8%). Phân loại theo Knight-North, nhóm I là 3,4%, nhóm II là 2,7%, nhóm III là 29,9%, nhóm IV là 24,6%, nhóm V là 29,5%, nhóm VI là 9,9%. Phân loại theo Marcus Zingg, loại B là 77,3%, loại A là 12,8%, loại C là 9,9%. Tổn thương phối hợp gồm vết thương vùng mặt (26,1%), gãy xương hàm trên (12,1%), xương hàm dưới (10,2%), chấn thương sọ não (30,7%). **Kết luận:** Gãy PHXGM chủ yếu gặp ở nam giới, tuổi từ 20 - 40, do tai nạn giao thông. Triệu chứng thường gặp nhất là đau chói. Loại hình gãy hay gặp nhất là loại B (theo Marcus Zingg). Tổn thương kết hợp thường gặp là vết thương vùng mặt và chấn thương sọ não.

Từ khóa: Gãy xương gò má; Xương gò má cung tiếp; Phức hợp xương gò má - hàm trên.

**CLINICAL CHARACTERISTICS, TYPES OF ZYGOMATICOMAXILLARY
COMPLEX FRACTURES IN 264 CASES TREATED
AT MILITARY HOSPITAL 103 IN 2024**

Abstract

Objectives: To describe the clinical characteristics and types of zygomatico-maxillary (ZMC) fractures. **Methods:** A cross-sectional descriptive study was conducted on

¹Khoa Hàm mặt, Tạo hình, Bệnh viện Quân y 103, Học viện Quân y

*Tác giả liên hệ: Đặng Minh Vương (drmv103@gmail.com)

Ngày nhận bài: 12/5/2025

Ngày được chấp nhận đăng: 23/7/2025

<http://doi.org/10.56535/jmpm.v50i7.1341>

264 patients diagnosed with ZMC fractures who were treated at the Department of Maxillofacial and Reconstructive Surgery, Military Hospital 103, from January to December 2024. **Results:** Patient's average age was 30.5 ± 11.6 ; male/female ratio = 7.5/1; the main cause was traffic accidents with 94.8%. Clinically, sharp pain at the fracture point accounts for the highest proportion (96.6%), followed by swelling (93.2%), bruising around the eyelids (92.8%), ladder sign (83.7%), and cheekbone deformity (75.8%). Classification according to Knight-North, group I was 3.4%, group II was 2.7%, group III was 29.9%, group IV was 24.6%, group V was 29.5%, group VI was 9.9%. Classification according to Marcus Zingg, type B was 77.3%, type A was 12.8%, type C was 9.9%. Combined injuries included facial soft tissue injuries (26.1%), maxillary fractures (12.1%), mandibular fractures (10.2%), and traumatic brain injuries (30.7%). **Conclusion:** ZMC fractures mainly occur in males aged 20 - 40, due to traffic accidents. The most common clinical symptom is sharp pain. The most common type of fracture is type B (according to Marcus Zingg). Common combined injuries are facial soft tissue injuries and traumatic brain injuries.

Keywords: Zygomatic fracture; Zygomatic arch; Zygomatico-maxillary complex.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Phức hợp xương gò má là đơn vị xương được tạo thành bởi xương gò má cung tiếp và xương hàm trên. Hai xương này được gọi là phức hợp vì mối quan hệ về cấu trúc và chức năng giữa chúng, chúng khớp với nhau trên diện tích rộng và bất kỳ tác động chấn thương nào lên một xương thường ảnh hưởng đến xương kia. Phức hợp đôi này cũng tạo nên phần chính của hốc mắt, trải dài từ bờ dưới hốc mắt, thành bên và sàn hốc mắt [1].

Gãy PHXGM thường dẫn đến những khiếm khuyết nghiêm trọng về mặt thẩm mỹ và chức năng do vị trí giải phẫu nổi bật của xương gò má và vị trí gần các cấu trúc quan trọng lân cận như nhãn cầu. Việc nắn chỉnh và cố định

chính xác các vết gãy xương này là thách thức do hình dạng giải phẫu phức tạp, nhiều khớp nối và biến dạng ở nhiều mặt phẳng [2].

Những năm gần đây, chụp cắt lớp vi tính (CLVT) dựng hình 3D đã trở thành xét nghiệm thường quy trong chẩn đoán chấn thương hàm mặt nói chung và gãy gò má nói riêng đã giúp chẩn đoán, phân loại gãy PHXGM chính xác. Vì vậy, việc chẩn đoán đúng các loại hình gãy PHXGM, di lệch xương sẽ giúp lên kế hoạch điều trị, phẫu thuật nắn chỉnh, kết xương chính xác để đạt kết quả tối ưu về thẩm mỹ và chức năng. Do đó, chúng tôi tiến hành nghiên cứu nhằm: *Mô tả đặc điểm lâm sàng, loại hình gãy PHXGM qua 264 trường hợp điều trị tại Bệnh viện Quân y 103 năm 2024.*

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

Gồm 264 BN gãy PHXGM điều trị tại Khoa Hàm mặt, Tạo hình, Bệnh viện Quân y 103 từ tháng 01 - 12/2024.

* *Tiêu chuẩn lựa chọn*: BN chấn thương hàm mặt có hình ảnh gãy PHXGM trên chụp CLVT.

* *Tiêu chuẩn loại trừ*: BN gãy xương bệnh lý; gãy cũ đã liền xương; BN gãy PHXGM đã điều trị phẫu thuật trước khi vào viện.

2. Phương pháp nghiên cứu

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

* *Phương pháp chọn mẫu*: Chọn mẫu thuận tiện.

* *Các bước tiến hành nghiên cứu*:

Thiết kế bệnh án nghiên cứu: Khi BN vào viện, khám lâm sàng, chụp CLVT, lập kế hoạch điều trị. Thu thập dữ liệu theo bệnh án nghiên cứu với các dữ liệu về đặc điểm chung (tuổi, giới tính, nguyên nhân...), các triệu chứng gãy PHXGM, các tổn thương kết hợp, xác định đường gãy, di lệch trên phim CLVT, phân loại gãy PHXGM theo Knight - North [3] và Marcus Zingg [4].

Phân loại theo Knight và North (1961):

- Nhóm I: Gãy xương gò má không di lệch.
- Nhóm II: Gãy cung tiếp đơn thuần.
- Nhóm III: Gãy xương gò má di lệch (không xoay).

- Nhóm IV: Gãy xương gò má di lệch xoay trong. Nhóm IVA: Di lệch xuống dưới ở bờ dưới ổ mắt và ra ngoài ở trụ gò má. Nhóm IVB: Di lệch xuống dưới ở bờ dưới ổ mắt và vào trong tại khớp trán gò má.

- Nhóm V: Gãy xương gò má di lệch xoay ngoài. Nhóm VA: Di lệch vào trong tại trụ gò má và lên trên tại bờ dưới ổ mắt. Nhóm VB: Di lệch vào trong tại trụ gò má và di lệch ra ngoài tại khớp trán - gò má.

- Nhóm VI: Gãy xương gò má có thêm đường gãy thân xương gò má.

Phân loại theo Marcuss Zingg (1992):

- Nhóm A: Gãy khu trú một khớp gò má.

- Nhóm B: Gãy toàn bộ xương gò má (tetrapod).

- Nhóm C: Gãy xương gò má nhiều mảnh.

* *Xử lý số liệu*: Bằng phần mềm SPSS 22.0.

3. Đạo đức nghiên cứu

Các thủ thuật được thực hiện trong nghiên cứu tuân thủ theo quy định của Bệnh viện Quân y 103. BN tự nguyện tham gia vào nghiên cứu, thông tin cá nhân của BN được đảm bảo bảo mật trong khi tiến hành nghiên cứu, khi công bố nghiên cứu và chỉ được sử dụng cho mục đích khoa học. Số liệu 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

Qua nghiên cứu 264 BN gãy PHXGM, chúng tôi thu được kết quả như sau:

1. Đặc điểm lâm sàng

Bảng 1. Dịch tễ học mẫu nghiên cứu.

Nhóm tuổi	Nam giới		Nữ giới		Tổng	
	n	%	n	%	n	%
≤ 20	28	10,6	6	2,3	34	12,9
21 - 30	102	38,7	11	4,1	113	42,8
31 - 40	61	23,1	7	2,7	68	25,8
41 - 50	23	8,7	5	1,9	28	10,6
> 50	19	7,2	2	0,7	21	7,9
Tổng	233	88,3	31	11,7	264	100

Giới tính nam chiếm 88,3%, nữ chiếm 11,7%, tỷ lệ nam/nữ là 7,5/1. Tuổi trung bình là $31,6 \pm 11,4$ tuổi, nhóm tuổi từ 20 - 40 chiếm tỷ lệ cao nhất (68,6%), thấp nhất là 13 tuổi, cao nhất là 72 tuổi.

Bảng 2. Nguyên nhân chấn thương.

Nguyên nhân	Số BN (n)	Tỷ lệ (%)
Tai nạn giao thông	238	90,2
Tai nạn lao động	14	5,3
Đánh nhau	5	1,9
Tai nạn thể thao	7	2,6

Nguyên nhân do tai nạn giao thông chiếm đa số (90,2%), các nguyên nhân khác ít gặp hơn.

Bảng 3. Thời gian từ lúc chấn thương đến lúc mổ.

Thời gian	Số BN (n)	Tỷ lệ (%)
Trong 3 ngày	142	53,8
3 - 7 ngày	74	28
Sau 7 - 14 ngày	32	12,1
> 14 ngày	16	6,1

Đa số BN vào viện và được mổ trong 3 ngày từ thời điểm bị chấn thương (53,8%).

Bảng 4. Triệu chứng lâm sàng.

Triệu chứng	Số BN (n)	Tỷ lệ (%)
Sưng nề	246	93,2
Bầm tím mi mắt	245	92,8
Chảy máu mũi	146	55,3
Biến dạng gò má	200	75,8
Đau chói	255	96,6
Mất liên tục xương	221	83,7
Hạn chế há miệng	214	81,1
Tê bì má, môi trên	92	34,8

Các dấu hiệu lâm sàng thường gặp nhất là đau chói (96,6%), sưng nề (93,2%), bầm tím mi mắt (92,8%), mất liên tục xương (83,7%), biến dạng gò má (75,8%).

2. Đặc điểm loại hình gãy PHXGM

Bảng 5. Phân loại theo Marcus Zingg.

Loại hình gãy	Số BN (n)	Tỷ lệ (%)
Nhóm A	34	12,8
Nhóm B	204	77,3
Nhóm C	26	9,9
Tổng	264	100

Gãy chủ yếu là nhóm B (tetrapod fracture), chiếm 77,3%.

Bảng 6. Phân loại theo Knight - North.

Loại hình gãy	Số BN (n)	Tỷ lệ (%)
Nhóm I	9	3,4
Nhóm II	7	2,7
Nhóm III	79	29,9
Nhóm IVA	32	12,1
Nhóm IVB	33	12,5
Nhóm VA	30	11,3
Nhóm VB	48	18,2
Nhóm VI	26	9,9
Tổng	264	100

Nhóm III là loại hình gãy chiếm tỷ lệ cao nhất (29,9%).

Bảng 7. Các tổn thương kết hợp.

Tổn thương kết hợp	Số BN (n)	Tỷ lệ (%)
Gãy xương hàm dưới	27	10,2
Gãy xương hàm trên kiểu Le Fort	32	12,1
Vết thương vùng mặt	69	26,1
Chấn thương sọ não	81	30,7
Chấn thương mắt có giảm thị lực	76	28,8
Tổn thương kết hợp khác (ngực, bụng, chi thể)	56	21,2

Các tổn thương vùng mặt kết hợp với gãy PHXGM hay gặp nhất là vết thương phần mềm (26,1%), tiếp đến là gãy xương hàm trên (12,1%). Chấn thương mắt giảm thị lực chiếm 28,8%. Trong các tổn thương phối hợp khác, chấn thương sọ não chiếm tỷ lệ cao nhất (30,7%).

BÀN LUẬN

1. Đặc điểm chung

Về giới tính, BN gãy PHXGM đa số là nam giới (88,3%), với tỷ lệ nam/nữ là 7,5/1. Kết quả của chúng tôi cũng tương tự với một số tác giả như Đậu Đức Thành [5] với tỷ lệ nam/nữ là 6,8/1, cao hơn so với nghiên cứu của SS Tejaswi và TS Subash [6] với tỷ lệ nam/nữ là 2,8/1 do nam giới ở Việt Nam gây tai nạn giao thông chủ yếu sau khi uống rượu bia nhiều hơn nữ giới.

Về độ tuổi, tuổi trung bình của BN là $31,6 \pm 11,4$ tuổi, nhóm tuổi từ 20 - 40 chiếm tỷ lệ cao nhất (68,6%). Kết quả nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với các tác giả khác như Nguyễn Hồng Hà [5], Võ Anh Dũng [7]. Đây là lứa tuổi hoạt động xã hội nhiều cũng như tham

gia giao thông chiếm tỷ lệ lớn nên tỷ lệ gãy xương cao hơn các nhóm tuổi khác.

Nguyên nhân: Do tai nạn giao thông chiếm tỷ lệ cao nhất (90,2%). Kết quả này cũng tương đương với nghiên cứu của Đậu Đức Thành [5] (94,8%) và cao hơn so với nghiên cứu của SS Tejaswi và TS Subash [6] do phương tiện giao thông ở Việt Nam đa số là xe máy, khác với các nước phát triển với phương tiện tham gia giao thông chủ yếu là ô tô.

Thời gian từ khi chấn thương đến phẫu thuật: Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy trung bình BN được can thiệp phẫu thuật trong vòng 3 ngày sau chấn thương. Những trường hợp phẫu thuật sau 14 ngày trong nhóm nghiên cứu của chúng tôi do BN chấn thương nặng, đa chấn thương cần phải hồi sức tích cực,

BN chấn thương sọ não cần điều trị phẫu thuật hoặc BN có các chấn thương kết hợp khác cần được xử trí trước (gãy cột sống, gãy xương đùi, chấn thương bụng, ngực...).

2. Đặc điểm lâm sàng và loại hình gãy PHXGM

Dấu hiệu lâm sàng thường gặp nhất là dấu hiệu có đau chói tại điểm gãy. Các dấu hiệu khác thường gặp nhưng với tỷ lệ thấp hơn như mất liên tục bờ dưới ổ mắt, bầm tím quanh hốc mắt, sưng nề phần mềm và biến dạng gò má. Chỉ có 3,4% không có đau chói tại điểm gãy là do những trường hợp đến muộn, khi xương đã liền (sau 5 tuần). Như vậy, trên lâm sàng nếu gặp BN có đau chói tại gò má cung tiếp thì cần phải nghĩ đến gãy xương gò má và nên chỉ định chụp CLVT để xác định tổn thương.

** Loại hình gãy:*

Theo Knight - North [3], gãy nhóm III gặp với tỷ lệ cao nhất (29,9%), tiếp đến là nhóm IV (24,6%), nhóm V là các hình thái hay gặp nhất (29,5%). Kết quả nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với nghiên cứu của Đậu Đức Thành [5] với tỷ lệ gãy nhóm III là 29,2%, gãy nhóm I là 2,3%, gãy nhóm II là 3,9%, gãy nhóm IV là 28,5%, gãy nhóm V là 23,6%, gãy nhóm VI là 12,5%.

Theo Marcus Zingg [4], trong nghiên cứu của chúng tôi, nhóm B hay gặp nhất (77,3%). Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự như kết quả nghiên cứu ở trong nước và trên thế giới về gãy gò má và gãy toàn bộ (tetrapod) là loại hình gãy thường gặp nhất.

Về tổn thương kết hợp, gặp nhiều nhất là vết thương phần mềm vùng hàm mặt (26,1%). Do vậy, khi phẫu thuật điều trị, một số ca gãy PHXGM có thể thực hiện qua các vết thương có vị trí phù hợp để nắn chỉnh, kết xương.

Các tổn thương kết hợp khác gặp nhiều nhất là chấn thương sọ não (30,7%). Nghiên cứu của chúng tôi có những điểm tương đồng với nghiên cứu của Đậu Đức Thành và CS [5], cũng như Võ Anh Dũng [7] với tỷ lệ các chấn thương vùng khác (ngực, bụng, chi thể) tương đối cao (21,2%).

KẾT LUẬN

Gãy PHXGM chủ yếu gặp ở nam giới, nhóm tuổi từ 20 - 40 chiếm đa số, nguyên nhân chủ yếu là tai nạn giao thông. Triệu chứng lâm sàng thường gặp của gãy PHXGM là đau chói tại điểm gãy, mất liên tục bờ dưới ổ mắt, bầm tím quanh hốc mắt, sưng nề và biến dạng gò má. Thể gãy thường gặp theo phân loại Marcus Zingg [4] là nhóm B. Theo phân loại Knight-North [3], thể gãy hay gặp nhất là nhóm III, IV, V. Các tổn thương vùng mặt phối hợp

thường gặp là vết thương phần mềm; tổn thương ngoài vùng mặt thường gặp là chấn thương sọ não.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Krishnamurthy Bonanthaya. Oral and maxillofacial surgery for the clinician. *Springer*. 2021; 1151-1166.

2. Masahiro Toriumi, et al. 3D analysis of dislocation in zygoma fractures. *Journal of Cranio-Maxillo-Facial Surgery*. 2014; 42:397-402.

3. JS Knight, JF North. The classification of malar fractures: An analysis of displacement as a guide to treatment. *British Journal of Plastic Surgery*. 1961; 13:325-339.

4. M Zingg, et al. Classification and treatment of zygomatic fractures: A review of 1,025 cases. *Journal of Oral*

and Maxillofacial Surgery. 1992; 50(8): 778-790.

5. Đậu Đức Thành, Nguyễn Hồng Hà. Đặc điểm lâm sàng, Xquang gãy phức hợp gò má cung tiếp tại Bệnh viện Hữu nghị Việt Đức năm 2021 - 2022. *Tạp chí Y học Việt Nam*. 2022; 518(1):1-4.

6. SS Tejaswi1, TS Subash. A clinical assessment of zygomatico-complex facial fracture occurring at KR Hospital - Mysore - A 2year retrospective study. *Journal of Advanced Medical and Dental Sciences Research*. 2019; 7(4):66-69.

7. Võ Anh Dũng. Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng và hiệu quả điều trị gãy phức hợp gò má - cung tiếp có thoát vị tổ chức quanh nhãn cầu vào xoang hàm. *Luận án Tiến sĩ y học*, Trường Đại học Y Hà Nội. 2020.

ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ ỨNG DỤNG CẢN CHỈNH TRỤC TRONG PHẪU THUẬT THAY KHỚP GỐI

Phạm Tiến Thành^{1}, Vũ Nhất Định², Phùng Anh Tuấn¹, Vũ Anh Dũng¹*

Tóm tắt

Mục tiêu: Đánh giá kết quả phẫu thuật thay khớp gối theo trục cơ học tại Bệnh viện Quân y 103. **Phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu tiến cứu, mô tả cắt ngang, theo dõi dọc, không nhóm chứng trên 95 trường hợp (TH) phẫu thuật thay khớp gối toàn phần một bên từ tháng 7/2019 - 11/2024, được chia thành 2 nhóm: 45 TH sử dụng gá cắt đầu xa xương đùi 6° (nhóm A) và 50 TH sử dụng gá cắt đầu xa xương đùi 5° (nhóm B). So sánh kết quả phẫu thuật giữa 2 nhóm. **Kết quả:** Điểm KS (knee score) trung bình sau phẫu thuật ở nhóm B là $90,1 \pm 6,6$, tốt hơn so với $84,1 \pm 7,8$ điểm ở nhóm A. Trục cơ học trung bình sau phẫu thuật ở nhóm B khôi phục tốt hơn so với nhóm A. **Kết luận:** Phẫu thuật thay khớp gối toàn phần với nguyên tắc căn chỉnh cơ học cải thiện tầm vận động khớp, khôi phục trục cơ học, phục hồi chức năng khớp gối tốt ở những TH thoái hóa khớp gối nặng.

Từ khóa: Thoái hóa khớp gối; Phẫu thuật thay khớp gối; Căn chỉnh cơ học.

EVALUATION OF THE RESULTS OF MECHANICAL ALIGNMENT APPLICATION IN KNEE REPLACEMENT SURGERY

Abstract

Objectives: To evaluate the results of knee replacement surgery based on the mechanical alignment at Military Hospital 103. **Methods:** A prospective, cross-sectional descriptive, longitudinal study without a control group was conducted on 95 cases undergoing total knee replacement surgery from July 2019 to November 2024, divided into 2 groups: 45 cases used a 6° distal femoral resection fixture (group A) and 50 cases used a 5° distal femoral resection fixture (group B). Comparisons of outcomes between the 2 groups were performed. **Results:** The mean postoperative KS score in group B was 90.1 ± 6.6 points, better than 84.1 ± 7.8 points in group A.

¹Bệnh viện Quân y 103, Học viện Quân y

²Học viện Quân y

*Tác giả liên hệ: Phạm Tiến Thành (phamtienthanh014@gmail.com)

Ngày nhận bài: 02/6/2025

Ngày được chấp nhận đăng: 22/7/2025

<http://doi.org/10.56535/jmpm.v50i7.1379>

The mean postoperative mechanical axis in group B was better restored than that in group A. **Conclusion:** Total knee replacement with the principle of mechanical alignment resulted in an excellent range of motion, restoration of the mechanical axis, and knee joint function in cases of severe osteoarthritis knees.

Keywords: Knee osteoarthritis; Total knee replacement; Mechanical alignment.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Phẫu thuật thay khớp gối là một trong các phẫu thuật hiệu quả để giảm đau, cải thiện chức năng khớp gối và nâng cao chất lượng cuộc sống ở bệnh nhân (BN) bị thoái hóa khớp giai đoạn cuối. Mặc dù vậy, vẫn có một tỷ lệ người bệnh cần phải phẫu thuật thay lại khớp. Một thống kê cho thấy với những TH có kết quả phẫu thuật tốt, tỷ lệ phải thay lại khớp sau 10 năm là khoảng 4 - 5% và sau 15 năm là 6% [1]. Ngoài trừ các nguyên nhân liên quan đến kỹ thuật, các nghiên cứu còn đề cập đến học thuật. Có ba lý thuyết được đề cập trong phẫu thuật thay khớp gối toàn phần bao gồm: Trục cơ học (lý thuyết nhằm căn chỉnh trục cơ học của chi dưới về 180° đối với tất cả các TH); trục giải phẫu (lý thuyết nhằm căn chỉnh trục cơ học của chi dưới mở góc vào trong đối với tất cả các TH, nhằm trả lại trục chi theo giải phẫu); trục động học (lý thuyết nhằm căn chỉnh trục chi trở về trục vốn có của từng người bệnh như trước khi bị bệnh) [2, 3, 4]. Tuy nhiên, lý thuyết “Trục cơ học” đã và đang được chấp nhận khá rộng rãi. Theo nguyên tắc căn chỉnh cơ học phải thực hiện kỹ thuật cắt đầu xa

xương đùi và đầu gần xương chày vuông góc với trục cơ học của chi để mặt khớp của lồi cầu đùi và mặt khớp của mâm chày vuông góc với trục cơ học, khi đó trục cơ học đạt mức độ trung gian. Để đạt được mục tiêu này, các phẫu thuật viên sử dụng dụng cụ đưa vào trong lòng ống tủy xương đùi với khuyến cáo nghiêng 6° ra ngoài để cắt đầu xa xương đùi. Trong một nghiên cứu về các chỉ số giải phẫu liên quan đến phẫu thuật thay khớp gối [5], chúng tôi nhận thấy góc nghiêng lồi cầu đùi (góc giữa trục cơ học và giải phẫu xương đùi) ở người Việt Nam bình thường khoảng 5° . Do vậy, chúng tôi đã đề xuất sử dụng gá cắt đầu xa xương đùi 5° khi thực hiện phẫu thuật thay khớp gối. Nghiên cứu này được tiến hành với mục tiêu: *Đánh giá kết quả phẫu thuật thay khớp toàn phần điều trị thoái hóa khớp gối theo trục cơ học.*

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

Gồm 95 TH thoái hóa khớp gối được phẫu thuật thay khớp gối toàn phần tại Khoa Phẫu thuật khớp, Trung tâm Chấn

thương Chỉnh hình, Bệnh viện Quân y 103 thời gian từ tháng 7/2019 - 11/2024. Trong đó, có 45 TH với 45 khớp gối được phẫu thuật với lát cắt đầu xa xương đùi với góc nghiêng ngoài 6° (nhóm A) và 50 TH với 50 khớp gối được phẫu thuật với lát cắt đầu xa xương đùi với góc nghiêng ngoài 5° (nhóm B).

* *Tiêu chuẩn lựa chọn*: Thoái hóa khớp gối độ 3, 4 theo phân loại của Kellgren-Lawrence [6]; đau nhiều khớp gối, đã điều trị nội khoa tích cực (thuốc, tiêm khớp...) nhưng không hiệu quả.

* *Tiêu chuẩn loại trừ*: Thoái hóa khớp sau chấn thương, sau viêm, sau nhiễm khuẩn; có tiền sử gãy xương hoặc đã phẫu thuật khớp gối trước đó; có bệnh lý khớp háng, khuyết xương hoặc tổn thương thần kinh chi dưới.

2. Phương pháp nghiên cứu

* *Thiết kế nghiên cứu*: Nghiên cứu tiến cứu, mô tả cắt ngang, theo dõi dọc, không nhóm chứng.

* *Nội dung nghiên cứu*:

Đặc điểm nhóm BN nghiên cứu tại thời điểm trước phẫu thuật: Tuổi, giới tính, bên tổn thương, phân độ thoái hóa khớp theo Kellgren-Lawrence, đo trực cơ học chi dưới, điểm VAS (Visual Analogue Scale), điểm KSS (Knee Society Score) bao gồm điểm KS và điểm FS (Function score), biên độ gấp gối.

Đánh giá kết quả trong thời gian BN nằm viện: Tình trạng vết mổ, đánh giá các thành phần của khớp trên phim X-quang, tỷ lệ các tai biến, biến chứng sớm...

Đánh giá kết quả tại thời điểm kiểm tra cuối cùng (sau phẫu thuật 6 tháng): So sánh điểm VAS, điểm KS và FS, trực cơ học chi dưới, biên độ gấp gối trước và sau phẫu thuật giữa nhóm A và B. Thống kê các biến chứng xa sau phẫu thuật.

* *Quy trình phẫu thuật*:

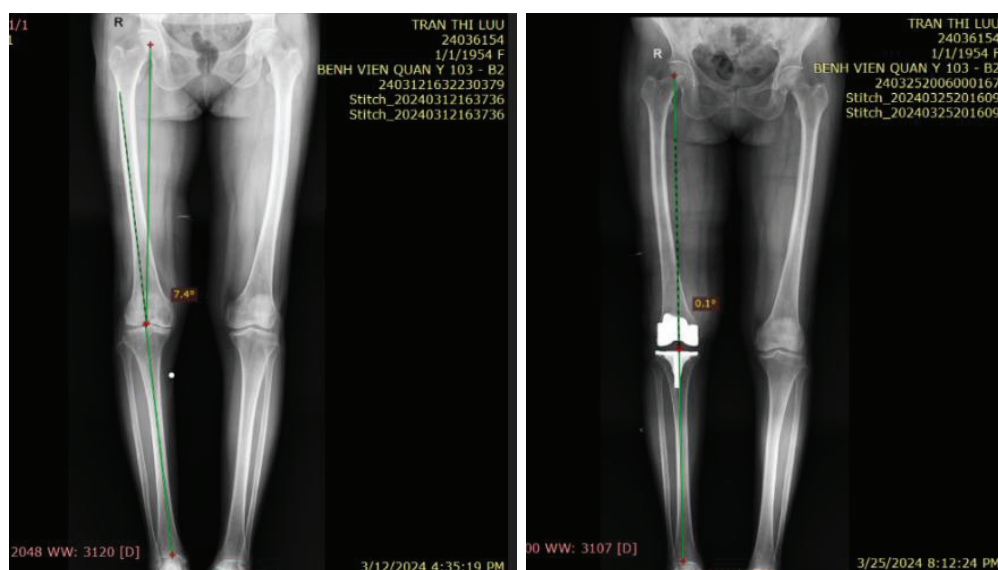
Các TH trong nghiên cứu được vô cảm bằng gây tê tùy sống, ga rô hơi với áp lực 350mmHg. Thực hiện lát cắt xa xương đùi với góc nghiêng ngoài 6° (góc giữa trục cơ học và giải phẫu xương đùi là 6°) sử dụng gá cắt đầu xa xương đùi 6° (nhóm A) và thực hiện lát xa xương đùi 5° với góc nghiêng ngoài 5° (góc giữa trục cơ học và giải phẫu xương đùi là 5°) sử dụng gá cắt đầu xa xương đùi 5° (nhóm B). Lát cắt mâm chày được cắt vuông góc với trục xương chày và nghiêng sau $3^\circ - 5^\circ$, lát cắt lồi cầu sau với phần đùi xoay ngoài 3° ở cả hai nhóm. Tất cả các TH ở hai nhóm đều sử dụng đường mổ bên trong, loại khớp có xi măng, lớp đệm mâm chày cố định, không thay xương bánh chè. Loại khớp sử dụng trong cả hai nhóm nghiên cứu: BPK-S (Hãng Perer Brehm, Đức), Anthem (Hãng Smith-Nephew, Anh),

Microport (Mỹ). Kỹ thuật theo nguyên tắc căn chỉnh cơ học với mục tiêu trục cơ học chi dưới đạt 180° ở cả hai nhóm.

** Các biến số nghiên cứu:*

Mức độ thoái hóa khớp gối theo Kellgren-Lawrence: Xác định trên phim X-quang khớp gối thẳng nghiêng được chia làm bốn mức độ từ 1 - 4. Đánh giá

mức độ đau theo thang điểm VAS từ 0 (không đau) đến 10 (đau không chịu nổi). Đánh giá mức độ hồi phục và chức năng khớp gối theo KSS (gồm điểm KS và FS). Cả hai thang điểm đều từ 0 - 100 điểm. Đo trục cơ học chi dưới trên phim X-quang toàn trục chi dưới (Hình 1). Đo biên độ gấp gối.



Hình 1. Xác định trục cơ học trước và sau phẫu thuật
(BN Trần Thị L. 70 T, SBA:17000250).

** Phân tích và xử lý số liệu:*

Số liệu được xử lý bằng phần mềm SPSS 22.0. Các biến định tính được biểu diễn dưới dạng số lượng và tỷ lệ phần trăm. Các biến định lượng được biểu diễn dưới dạng giá trị trung bình và độ lệch chuẩn. Giá trị $p < 0,05$ được xác định có ý nghĩa thống kê.

3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu được thông qua Hội đồng Đạo đức trong nghiên cứu Y sinh học của Bệnh viện Quân y 103 và được phép thực hiện theo Quyết định giao đề tài số 837/QĐ-HVQY ngày 22/3/2022. Số liệu nghiên cứu được Bệnh viện 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 nhóm người bệnh được phẫu thuật

Bảng 1. Đặc điểm của từng nhóm trước phẫu thuật.

Đặc điểm		Hai nhóm (95)	Nhóm A (45)	Nhóm B (50)	p
Tuổi (năm)		66,3 ± 7,9	65,6 ± 9,0	67 ± 6,8	> 0,05
Giới tính	Nam	13 (13,7%)	8 (17,8%)	5 (10%)	> 0,05
	Nữ	82 (86,3%)	37 (82,2%)	45 (90%)	
Bên tổn thương	Phải	44 (46,3%)	21 (46,7%)	23 (46%)	> 0,05
	Trái	51 (53,7%)	24 (53,3%)	27 (54%)	
Mức độ thoái hóa	3	2 (2,1%)	1 (2,2%)	1 (2%)	> 0,05
	4	93 (97,9%)	44 (97,8%)	49 (98%)	
Điểm VAS		6,8 ± 0,6	6,8 ± 0,7	6,8 ± 0,6	> 0,05
Điểm KS		35,8 ± 9,1	35,9 ± 9,6	35,7 ± 8,7	> 0,05
Điểm FS		36,7 ± 9,0	36,7 ± 8,5	36,8 ± 9,5	> 0,05
Trục cơ học		9,03° ± 4,93°	8,7° ± 4,96°	9,3° ± 4,9°	> 0,05
Biên độ gấp		96,6° ± 9,6°	97,1° ± 7,6°	96,2° ± 11,18°	> 0,05

Không có sự khác biệt giữa hai nhóm về tất cả các chỉ số tuổi, giới tính, bên tổn thương, mức độ thoái hóa khớp gối, điểm VAS, KS, FS, trục cơ học và biên độ gấp khớp gối.

2. Kết quả sau phẫu thuật

Bảng 2. Kết quả gần sau phẫu thuật.

Đặc điểm	Nhóm A (45)	Nhóm B (50)	p
Liên vết mổ kỳ đầu	44	49	> 0,05
Nhiễm khuẩn nông	1	1	> 0,05
Tràn máu khớp gối	2	1	> 0,05
Khớp gối nhân tạo đúng vị trí	45	50	> 0,05

Không có sự khác biệt kết quả gần sau phẫu thuật giữa hai nhóm.

Kết quả đánh giá tại thời điểm cuối kiểm tra (6 tháng sau phẫu thuật) được trình bày ở các bảng sau:

Bảng 3. So sánh kết quả trước và sau phẫu thuật ở từng nhóm.

Đặc điểm	Hai nhóm (95)	Nhóm A (45)	Nhóm B (50)
Điểm VAS trước PT	6,8 ± 0,6	6,8 ± 0,7	6,8 ± 0,6
Điểm VAS sau PT	0,5 ± 1,1	0,8 ± 1,3	0,3 ± 0,7
p	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Điểm KS trước PT	35,8 ± 9,1	35,9 ± 9,6	35,7 ± 8,7
Điểm KS sau PT	87,2 ± 7,8	84,1 ± 7,8	90,1 ± 6,6
p	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Điểm FS trước PT	36,7 ± 9,0	36,7 ± 8,5	36,8 ± 9,5
Điểm FS sau PT	85,6 ± 7,8	84,3 ± 8,4	86,8 ± 7,2
p	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Trục cơ học trước PT	9,03° ± 4,93°	8,7° ± 4,96°	9,3° ± 4,9°
Trục cơ học sau PT	1,73° ± 1,26°	2,17° ± 1,32°	1,33° ± 1,06°
p	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Biên độ gấp trước PT	96,6° ± 9,6°	97,1° ± 7,6°	96,2° ± 11,18°
Biên độ gấp sau PT	110° ± 10,3°	109,4° ± 10,6°	110,5° ± 10,1°
p	< 0,001	< 0,001	< 0,001

Kết quả phẫu thuật cải thiện ở cả hai nhóm, tất cả các chỉ số cải thiện bao gồm giảm điểm VAS, tăng điểm KS và FS, giảm trục cơ học và tăng biên độ gấp gối.

Bảng 4. So sánh kết quả sau phẫu thuật giữa hai nhóm.

Đặc điểm	Nhóm A (45)	Nhóm B (50)	p
Điểm VAS	0,8 ± 1,3	0,3 ± 0,7	0,068
Điểm KS	84,1 ± 7,8	90,1 ± 6,6	< 0,001
Điểm FS	84,3 ± 8,4	86,8 ± 7,2	0,077
Trục cơ học	2,17° ± 1,32°	1,33° ± 1,06°	0,001
Biên độ gấp	109,4° ± 10,6°	110,5° ± 10,1°	0,6

Các chỉ số sau phẫu thuật ở nhóm B đều tốt hơn ở nhóm A, tuy nhiên chỉ có điểm KS và trục cơ học khác biệt có ý nghĩa thống kê với p < 0,05.

Biến chứng xa: Chúng tôi không gặp TH nào nhiễm khuẩn, lỏng khớp, mòn khớp, gãy xương quanh khớp nhân tạo, cốt hóa quanh khớp nhân tạo, thay lại khớp và cần thời gian theo dõi thêm các biến chứng đó. Có 1 TH ở nhóm A đau mặt sau xương bánh chè chiếm 2,22% ở nhóm A và 1,05% ở nhóm B.

BÀN LUẬN

1. Đặc điểm của nhóm nghiên cứu

Trong nghiên cứu của chúng tôi tuổi, giới tính, điểm KSS, trục cơ học và biên độ gấp gối trung bình trước phẫu thuật ở nhóm A và nhóm B tương đương nhau, với $p > 0,05$. Tuổi trung bình của BN là $66,3 \pm 7,9$. Đa số TH là nữ. Trong nghiên cứu, có tới 97,9% TH thoái hóa khớp gối độ 4. Trục cơ học trước phẫu thuật hầu như vẹo trong khoảng 10° . Trước phẫu thuật các TH có điểm VAS cao ($6,8 \pm 0,6$) và điểm KS, FS thấp ($35,8 \pm 9,1$ và $36,7 \pm 9,0$). Nghiên cứu của Sharma S [7] cho thấy các BN có tuổi trung bình là $64,15 \pm 8,05$, nữ giới chiếm tới 70%. Tất cả BN đều có điểm KSS < 60 . Biên độ vận động khớp gối trước phẫu thuật là $69,25^\circ \pm 14,89^\circ$. Tác giả Mai Đức Thuận [8] nghiên cứu trên 83 nữ, 20 nam với tuổi trung bình là 67,7, trục cơ học trung bình $13,5^\circ \pm 4,2^\circ$, điểm KS, FS trước phẫu thuật trung bình lần lượt là $37,5 \pm 11,6$ và $31,2 \pm 10,5$. Nhóm BN trong nghiên cứu của chúng tôi cũng có các đặc điểm trước phẫu thuật tương tự như các nghiên cứu trên.

2. Kết quả phẫu thuật

Đối với kết quả gần, tác giả Sharma S [7] gặp 3/20 TH bị nhiễm khuẩn nông vết mổ. 2 TH trong số đó phải cắt lọc, tưới rửa. Trong nghiên cứu của Mai Đức Thuận [8] có 105/113 khớp (92,9%) liền vết mổ kỳ đầu. Có 5 TH (4,4%) có nhiễm khuẩn nông, trong đó có 1 TH phải cắt chỉ, điều trị bằng VAC, khâu da kỳ II. Có 3 TH (2,7%) bị hoại tử da ở mép vết mổ. Trong nghiên cứu của chúng tôi, có tới 93/95 TH (97,89%) liền vết mổ kỳ đầu. Có 2 TH nhiễm khuẩn nông và 3 TH tràn máu khớp gối đã được đã được chọc hút máu, cắt chỉ thừa, nặn ép máu tụ, đổi kháng sinh mạnh và tăng liều, bất động khớp gối và gác cao chân. 1 TH vẫn còn sốt kéo dài, ứ dịch trong khớp nên đã được mở rộng vết mổ, nạo viêm, đặt hút VAC, khâu khít vết mổ. Diễn biến sau đó BN ổn định. Không có sự khác biệt về kết quả giữa hai nhóm A và B. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng như các nghiên cứu khác đều cho thấy phẫu thuật thay khớp gối toàn phần tương đối an toàn. Tai biến, biến chứng sớm ít và đều có thể xử trí nhanh chóng.

Tại thời điểm đánh giá kết quả xa sau phẫu thuật, chúng tôi nhận thấy tất cả các chỉ số theo dõi đều tốt hơn trước phẫu thuật ở nhóm A, nhóm B và cả hai nhóm, khác biệt có ý nghĩa thống kê. Đối với kết quả ở cả hai nhóm, điểm VAS giảm từ $6,8 \pm 0,6$ xuống còn $0,5 \pm 1,1$. Điểm KS và FS tăng lần lượt

từ $35,8 \pm 9,1$ và $36,7 \pm 9,0$ lên $87,2 \pm 7,8$ và $85,6 \pm 7,8$. Trục cơ học giảm từ $9,03^\circ \pm 4,93^\circ$ xuống $1,73^\circ \pm 1,26^\circ$. Biên độ gấp gối tăng từ $96,6^\circ \pm 9,6^\circ$ lên $110^\circ \pm 10,3^\circ$. Các nghiên cứu trong và ngoài nước khác đều cho kết quả tương tự chứng minh hiệu quả của phẫu thuật thay khớp gối toàn phần. Trong nghiên cứu của Mai Đức Thuận [8], trục cơ học trung bình đạt $2,1^\circ \pm 0,7^\circ$ và có tới 98/113 chi có trục cơ học trong khoảng 3° . Biên độ vận động khớp gối đạt $109^\circ \pm 14,3^\circ$. Điểm KFS trung bình sau phẫu thuật $83,2 \pm 13,4$. Nghiên cứu của Sharma S [7] cho thấy sau phẫu thuật, biên độ vận động khớp gối đạt $110,75^\circ \pm 10,79^\circ$, điểm KS có tới 90% đạt kết quả tốt và rất tốt. Đối với những BN được phẫu thuật theo kỹ thuật cá thể hóa, nghiên cứu của Võ Sỹ Quyền Năng [9] cho thấy sau phẫu thuật, trục cơ học trung bình đạt $1,2^\circ \pm 1,7^\circ$. Kết quả điểm KS trong nghiên cứu của Voge N [10] là $90 \pm 6,6$ điểm cũng tương tự như kết quả trong nghiên cứu của chúng tôi ở nhóm B.

Sau khi có kết quả nghiên cứu giải phẫu trên nhóm tình nguyện viên với kết quả góc nghiêng lồi cầu đùi (góc giữa trục cơ học và giải phẫu xương đùi) trung bình $5^\circ \pm 0,4^\circ$ [5], chúng tôi thực hiện phẫu thuật trên 50 BN nhóm B với lát cắt đầu xa xương đùi nghiêng ngoài 5° sử dụng gá cắt đầu xa xương đùi 5° . Từ bảng 1 cho thấy không có sự khác biệt giữa hai nhóm về tất cả các chỉ số

tuổi, giới tính, bên tổn thương, mức độ thoái hóa khớp gối, điểm VAS, KS, FS, trục cơ học và biên độ gấp khớp gối trước phẫu thuật. Bảng 4 cho thấy các BN được phẫu thuật ở nhóm B với lát cắt đầu xa xương đùi nghiêng ngoài 5° có kết quả tốt hơn các BN được phẫu thuật ở nhóm A với lát cắt đầu xa xương đùi nghiêng ngoài 6° ở tất cả các chỉ số điểm VAS, KS, FS, trục cơ học và biên độ gấp gối. Trong đó, khác biệt về trục cơ học $1,33^\circ \pm 1,06^\circ$ so với $2,17^\circ \pm 1,32^\circ$ và điểm KS $90,1 \pm 6,6$ điểm so với $84,1 \pm 7,8$ điểm có ý nghĩa thống kê. Kết quả của chúng tôi cho thấy việc thực hiện lát cắt đầu xa xương đùi nghiêng ngoài 5° phù hợp hơn so với góc 6° như chúng ta vẫn sử dụng theo khuyến cáo. Mặc dù đã có thông báo về những TH đơn lẻ không sử dụng góc 6° , tuy nhiên chưa có nghiên cứu cụ thể nào về vấn đề này. Kết quả này do vậy, cần được tiếp tục nghiên cứu thêm.

KẾT LUẬN

Phẫu thuật thay khớp gối toàn phần với kỹ thuật căn chỉnh cơ học là giải pháp điều trị hiệu quả với thoái hóa khớp gối mức độ nặng. Khôi phục trục cơ học và điểm KS sau phẫu thuật ở nhóm BN sử dụng gá cắt đầu xa xương đùi 5° tốt hơn so với các giá trị này ở nhóm BN sử dụng gá cắt đầu xa xương đùi 6° .

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Price AJ, Alvand A, Troelsen A, Katz JN, Hooper G, Gray A, Carr A, Beard D. Knee replacement. *Lancet*. 2018; 392(10158):1672-1682.
2. Insall JN, Binazzi R, Soudry M, Mestriner LA. Total knee arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res*. 1985; 192:13-22.
3. Hungerford DS, Kenna RV, Krackow KA. The porous-coated anatomic total knee. *Orthop Clin North Am*. 1982; 13(1):103-122.
4. Nedopil AJ, Singh AK, Howell SM, Hull ML. Does calipered kinematically aligned TKA restore native left to right symmetry of the lower limb and improve function? *J Arthroplasty*. 2018; 33(2):398-406.
5. Phạm Tiến Thành, Vũ Nhất Định, Phùng Anh Tuấn. Nghiên cứu góc nghiêng và góc xoay ngoài lõi cầu đùi trên phim chụp cắt lớp vi tính ở người Việt Nam trưởng thành. *Tạp chí Y Dược học Quân sự*. 2024; 49(số đặc biệt):128-135.
6. Kohn MD, Sassoon AA, Fernando ND. Classifications in brief: Kellgren - Lawrence classification of osteoarthritis. *Clin Orthop Relat Res*. 2016; 474(8): 1886-1893.
7. Sharma S, Rijal KP, Prasai T, Poudel A. Study of the functional outcome of total knee arthroplasty in Kathmandu medical college. *Nepal Orthopaedic Association Journal (NOAJ)*. 2021; 7(1):15-18.
8. Mai Đức Thuận, Nguyễn Tiến Thành, Nguyễn Quốc Dũng. Kết quả phẫu thuật thay khớp gối bảo tồn dây chằng chéo sau. *Tạp chí Y Dược học Lâm sàng 108*. 2021; 16(5):98-106.
9. Võ Sỹ Quyền Năng, Phạm Trung Hiếu, Vũ Tú Nam, Trần Trung Dũng, Phan Thanh Tùng, Dương Đình Toàn. Đánh giá trên cắt lớp vi tính sau mổ thay toàn bộ khớp gối có sử dụng trợ cụ cá thể hóa. *Tạp chí Nghiên cứu Y học*. 2023; 162(1):138-146.
10. Voge N, Kaelin R, Rychen T, Wendelspiess S, Müller-Gerb M, Arnold MP. Satisfaction after total knee arthroplasty: A prospective matched-pair analysis of patients with customised, individually made, and of-the-shelf implants. *Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy*. 2023; 31:5873-5884.

BƯỚC ĐẦU ỨNG DỤNG TRÍ TUỆ NHÂN TẠO TRONG TIÊN LƯỢNG BỆNH NHÂN CHẤN THƯƠNG SỌ NÃO

*Nguyễn Thành Bắc¹, Trịnh Văn Trung¹, Nguyễn Hữu Khanh¹
Hoàng Đức Thịnh², Nguyễn Thành Biên², Lộc Văn Phú²
Lý Thị Mai Anh², Đàm Văn Minh², Nguyễn Xuân Phương^{1*}*

Tóm tắt

Mục tiêu: So sánh tiên lượng bệnh nhân (BN) chấn thương sọ não (CTSN) của trí tuệ nhân tạo (artificial intelligence - AI) với tiên lượng của bác sĩ và đánh giá khả năng dự đoán của AI với tử vong ra viện và kết quả sau 1 tháng theo thang điểm GOS (Glasgow Outcome Scale). **Phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu phân tích tiến cứu trên 75 BN được chẩn đoán CTSN dựa trên lâm sàng, cận lâm sàng, được tiên lượng bởi bác sĩ và phần mềm AI tại Bệnh viện Quân y 103 từ ngày 01/8/2023 - 01/4/2024. **Kết quả:** Tiên lượng AI cho độ chính xác 97,3%, độ nhạy 90,5%, độ đặc hiệu 100%, có mối liên quan với kết quả ra viện và GOS 1 tháng, cho khả năng dự đoán tử vong ra viện, GOS xấu 1 tháng tốt ($p < 0,05$), AUC lần lượt là 0,85 và 0,91 ($p < 0,05$). Bác sĩ có xu hướng tiên lượng nặng và rất nặng nhiều hơn 5 lần ($OR = 5$); tuy nhiên, sự khác biệt không có ý nghĩa ($p > 0,05$). **Kết luận:** AI bước đầu cho thấy khả năng trong tiên lượng BN CTSN.

Từ khóa: Học máy; Trí tuệ nhân tạo; Chấn thương sọ não.

INITIAL APPLICATION OF ARTIFICIAL INTELLIGENCE IN THE PROGNOSIS OF TRAUMATIC BRAIN INJURY PATIENTS

Abstract

Objectives: To compare the prognostic capability of artificial intelligence (AI) with that of surgeons in traumatic brain injury (TBI) patients and assess the prognostic capability of AI for hospital discharge mortality and 1-month outcomes using the Glasgow Outcome Scale (GOS). **Methods:** An analytical, prospective study was conducted on 75 patients diagnosed with TBI based on clinical and

¹Bệnh viện Quân y 103, Học viện Quân y

²Học viện Quân y

*Tác giả liên hệ: Nguyễn Xuân Phương (xuanphuong.pttk@gmail.com)

Ngày nhận bài: 04/7/2025

Ngày được chấp nhận đăng: 30/7/2025

<http://doi.org/10.56535/jmpm.v50i7.1431>

paraclinical data, prognosed by surgeons and AI software at Military Hospital 103 from August 1st 2023 to April 1st 2024. **Results:** AI demonstrated 97.3% accuracy, 90.5% sensitivity, and 100% specificity, significantly correlating with hospital discharge and 1-month GOS outcomes, showed good ability in prognosing hospital discharge mortality, 1-month poor GOS ($p < 0.05$), AUC was 0.85 and 0.91, respectively ($p < 0.05$). Surgeons were 5 times more likely to classify cases as severe and very severe ($OR = 5$), but the difference was not significant ($p > 0.05$). **Conclusion:** AI shows potential for the prognosis of TBI patients.

Keywords: Machine learning; Artificial intelligence; Traumatic brain injury.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Chấn thương sọ não là một trong những nguyên nhân hàng đầu gây tử vong và tàn tật toàn cầu, chiếm 30% các trường hợp tử vong do chấn thương [1]. Hiện nay, có nhiều hệ thống thang điểm được áp dụng để tiên lượng BN CTSN như thang điểm Glasgow (GCS), hệ thống điểm Marshall, hay Rotterdam [2]. Tuy nhiên, với sự đa dạng của CTSN, sử dụng các thang điểm trên vẫn còn nhiều hạn chế, và chỉ đánh giá được một khía cạnh nhất định của người bệnh. Sẽ chính xác hơn nếu bác sĩ có thể tận dụng được nhiều nhất có thể các dữ kiện lâm sàng, cận lâm sàng của người bệnh trong tiên lượng, đánh giá BN. Tuy nhiên, với khối lượng công việc lớn, cường độ làm việc cao, đánh giá và tiên lượng người bệnh thông qua lượng lớn thông tin trên thực tế mang lại nhiều khó khăn cho bác sĩ. Mặt khác, trước sự phát triển mạnh mẽ và không ngừng của khoa học công nghệ, AI đang được ứng dụng rộng rãi trong y học với những kết quả tích cực. Vài năm trở lại đây, học

máy (machine learning), một phân nhánh ứng dụng của AI, đã được áp dụng trong tiên lượng kết quả BN CTSN với nhiều hứa hẹn. Mô hình học máy đánh giá BN một cách cụ thể, kỹ càng dựa trên nhiều phương diện, cho độ chính xác cao [3].

Qua hiểu biết của nhóm nghiên cứu tính đến thời điểm hiện nay, tại Việt Nam vẫn chưa có báo cáo hay công trình nghiên cứu về ứng dụng AI trong tiên lượng BN CTSN. Do đó, chúng tôi thực hiện đề tài với mục tiêu: *So sánh khả năng tiên lượng BN CTSN của AI với bác sĩ, đồng thời đánh giá mối liên quan, khả năng dự đoán tử vong ra viện và kết quả xấu 1 tháng của AI trên nhóm BN CTSN.*

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

Gồm 75 BN được chẩn đoán CTSN dựa trên lâm sàng và cắt lớp vi tính tại Bệnh viện Quân y 103.

* *Tiêu chuẩn lựa chọn:* Tất cả BN được chẩn đoán CTSN.

* *Tiêu chuẩn loại trừ:* BN không đồng ý tham gia nghiên cứu, thiếu thông tin hồ sơ; đa chấn thương, tổn thương kết hợp, tổn thương não không rõ cơ chế chấn thương.

* *Địa điểm và thời gian nghiên cứu:* Tại Bệnh viện Quân y 103 từ ngày 01/8/2023 - 01/4/2024.

2. Phương pháp nghiên cứu

* *Thiết kế nghiên cứu:* Nghiên cứu phân tích, tiến cứu.

* *Cỡ mẫu và chọn mẫu:* 75 BN CTSN đơn thuần, chọn mẫu thuận tiện. Thời điểm đánh giá tiên lượng khi BN nhập viện.

* *Công cụ nghiên cứu và kỹ thuật thu thập thông tin:* Các BN nhập viện sau khi kết thúc quá trình điều trị ra viện được thu thập thông tin dựa trên mẫu bệnh án nghiên cứu, cung cấp cơ sở dữ liệu để xây dựng phần mềm AI là 500 BN CTSN nhập viện trong thời gian nghiên cứu. Phần mềm AI sử dụng các thuật toán: mRMR (maximum relevance minimum redundancy), GBM (gradient boosting machine), Chi-square, Backward and forward, Lasso regression, PCA (principal component analysis) do Đại học Bách khoa Hà Nội xây dựng.

Sau khi phần mềm hoàn thiện sẽ cung cấp để đưa ra dự đoán mức độ CTSN: “Nhẹ”, “Vừa”, “Nặng” và “Rất nặng” với các giá trị phần trăm tương ứng, kết quả tiên lượng của người bệnh là phân độ có giá trị phần trăm cao nhất.

Sử dụng một mẫu gồm 75 BN CTSN đơn thuần (khác biệt hoàn toàn so với 500 BN xây dựng phần mềm).

Bác sĩ tiên lượng BN dựa theo thang điểm Glasgow khi nhập viện.

Kết quả điều trị sau 1 tháng đánh giá theo thang điểm GOS: GOS V: Nhẹ; GOS IV: Vừa; GOS III: Nặng; GOS II: Rất nặng; GOS I: Tử vong. Trong đó GOS tốt là IV - V và GOS xấu là I - III.

So sánh khả năng tiên lượng của phần mềm với tỷ lệ tử vong và kết quả điều trị của bác sĩ sau 1 tháng.

* *Phân tích dữ liệu:* Sử dụng phần mềm SPSS 20.0, so sánh tiên lượng của bác sĩ và AI sử dụng kiểm định McNemar, bảng 2 x 2 để tính tỷ số chênh OR (Paired Odds Ratio), độ chính xác, mối liên quan kiểm định bởi χ^2 test và đường cong ROC để đánh giá khả năng dự đoán của AI.

3. Đạo đức nghiên cứu

Phần mềm AI được phát triển và hoàn thiện bởi Đại học Bách khoa Hà Nội theo Quyết định số 2036/QĐ-BGDĐT ngày 22 tháng 7 năm 2022 của Bộ trưởng Bộ Giáo dục và Đào tạo. Số liệu 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 và xin hoàn toàn chịu trách nhiệm nếu có sai sót.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Qua nghiên cứu trên 75 BN CTSN từ ngày 01/8/2023 - 01/4/2024, chúng tôi đi tới kết luận sau:

1. Tiên lượng AI và tiên lượng bác sĩ**Bảng 1.** So sánh tiên lượng giữa AI và tiên lượng bác sĩ.

Tiên lượng	Nhẹ và vừa	Nặng và rất nặng	Tổng	p
Bác sĩ	54	21	75	> 0,05
AI	56	19	75	

Bác sĩ tiên lượng 54 BN vừa và nhẹ, trong khi đó AI tiên lượng 56 BN vừa và nhẹ. Có 21 BN được bác sĩ tiên lượng nặng và rất nặng, tuy nhiên AI chỉ tiên lượng 19 BN. Kết quả cho thấy bác sĩ có xu hướng tiên lượng nặng và rất nặng nhiều hơn AI 5 lần (OR = 5). Tuy nhiên, theo kiểm định McNemar, không có sự khác biệt giữa tiên lượng bác sĩ và AI ($\chi^2 = 0,5$, $p > 0,05$). AI cho giá trị tiên lượng cao với độ chính xác 97,3%, độ nhạy 90,5% và độ đặc hiệu 100%.

2. Mối liên quan giữa tiên lượng AI và kết quả điều trị**Bảng 2.** Tiên lượng của AI và tử vong ra viện.

Tiên lượng	Kết quả		Tổng	p
	Sống	Tử vong		
Nhẹ	2 (2,8%)	0 (0%)	2 (2,7%)	< 0,05
Vừa	53 (73,6%)	1 (33,3%)	54 (72%)	
Nặng	12 (16,7%)	0 (0%)	12 (16%)	
Rất nặng	5 (6,9%)	2 (66,7%)	7 (9,3%)	

Trong số 3 ca tử vong, AI tiên lượng 2 BN (66,7%) là rất nặng, với $p < 0,05$.

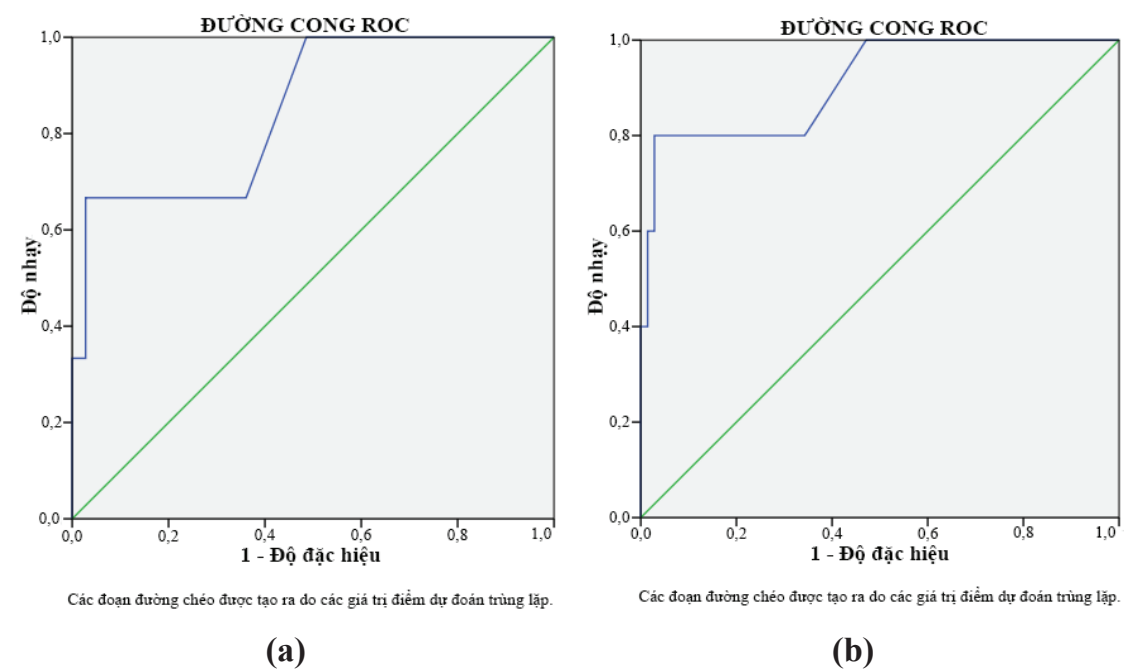
Bảng 3. Tiên lượng của AI và GOS 1 tháng.

Tiên lượng	GOS 1 tháng		Tổng	p
	Tốt (GOS: IV - V)	Xấu (GOS: I - III)		
Nhẹ	2 (2,9%)	0 (0%)	2 (2,7%)	< 0,01
Vừa	53 (75,7%)	1 (20%)	54 (72%)	
Nặng	12 (17,1%)	0 (0%)	12 (16%)	
Rất nặng	3 (4,3%)	4 (80%)	7 (9,3%)	

Trong 5 BN có kết quả xấu (GOS: I - III), 4 BN (80%) được AI tiên lượng rất nặng.

Trong số 70 BN có kết quả điều trị tốt theo GOS, phần lớn được AI tiên lượng vừa. Có mối liên quan giữa tiên lượng của AI và GOS 1 tháng, với $p < 0,01$.

3. Khả năng dự đoán của AI cho tử vong ra viện và kết quả xấu 1 tháng (GOS: I - III)



Hình 1. Đường cong ROC dự đoán.
(a) Dự đoán tử vong ra viện; (b) Dự đoán GOS xấu 1 tháng.

Bảng 4. Dự đoán của AI cho tử vong ra viện và GOS xấu 1 tháng.

Kết quả dự đoán	Diện tích dưới đường cong (AUC)	Điểm cắt	Độ nhạy (%)	Độ đặc hiệu (%)	p
Tử vong khi ra viện	0,85	54%	66,7	97,2	< 0,05
GOS xấu sau 1 tháng (GOS: I - III)	0,91	41,5%	80,0	97,1	< 0,01

Giá trị phần trăm tiên lượng rất nặng của AI có khả năng dự đoán tử vong ra viện và GOS xấu 1 tháng, với AUC cho giá trị dự đoán tốt, lần lượt là 0,85 và 0,91, với độ nhạy, độ đặc hiệu lần lượt là 66,7%, 97,2% và 80%, 97,1%, có điểm cắt tiên lượng lần lượt là 54% và 41,5% ($p < 0,05$).

BÀN LUẬN

Theo nghiên cứu của chúng tôi, AI cho độ chính xác cao, với độ chính xác là 97,3%, độ nhạy 90,5%, độ đặc hiệu 100%. Bác sĩ có xu hướng tiên lượng nặng và rất nặng nhiều hơn AI 5 lần, với tỷ số chênh (paired OR) là 5. Điều này có thể do số liệu đánh giá của bác sĩ là 75 BN, nhỏ hơn rất nhiều so với 500 BN nhập liệu cho học máy. Vì vậy, qua kiểm định McNemar, không có sự khác biệt giữa tiên lượng BN bởi bác sĩ và AI ($\chi^2 = 0,5$, $p > 0,05$).

Khả năng dự đoán tử vong ra viện và kết quả xấu 1 tháng (GOS: I - III) của AI cho giá trị dự đoán tốt với AUC là 0,85 và 0,91, cao hơn mô hình dự đoán Random Forest của Hanco (2021) [4]. Tác giả dự đoán tử vong 6 tháng và kết quả xấu, AUC lần lượt là 0,811 và 0,873. Kết quả của chúng tôi cao hơn có thể do chúng tôi mới theo dõi được thời gian ngắn (1 tháng). Một nghiên cứu hệ thống của Courville và CS (2023) đã chỉ ra 13 trong tổng số 15 công trình của các tác giả cho báo cáo về sự cải thiện khả năng tiên lượng khi sử dụng mô hình học máy so với mô hình hồi quy truyền thống, với độ chính xác của các thuật toán đều luôn trên 80%, khi dự đoán cho tử vong và kết quả xấu (GOS) của các BN CTSN [5]. Nghiên cứu của Feng (2019) [6] trên 20 mô hình học máy có khả năng tiên lượng cho kết quả sống

còn trên nhóm BN CTSN nặng, với AUC của các mô hình trong khoảng 86,3 - 94%, lớn hơn mô hình hồi quy (83%), độ chính xác 88%, cao hơn nghiên cứu chúng tôi có thể do chúng tôi lấy số liệu của tất cả các BN CTSN trong khi tác giả chỉ nghiên cứu các BN CTSN nặng.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với nhận xét của hầu hết các tác giả là AI có giá trị tiên lượng BN CTSN cao. AI có thể trở thành công cụ hữu ích cho bác sĩ, giúp phân tầng nguy cơ các BN, từ đó giúp cho bác sĩ có thái độ, phương pháp và chiến lược xử trí để nâng cao khả năng điều trị. Tuy nhiên, ứng dụng AI vẫn còn nhiều hạn chế. Thời gian thu thập số liệu để huấn luyện cho máy dài. Bên cạnh đó, mẫu nghiên cứu của chúng tôi vẫn là đơn mẫu, chỉ là nhóm BN tại Bệnh viện Quân y 103. Để xây dựng mô hình mang tính hiệu quả cao, mẫu BN là 500 BN vẫn còn tương đối nhỏ, cần mở rộng mẫu nghiên cứu với mẫu BN đa dạng về mọi mặt, đặc biệt là nhóm BN nặng có tổn thương nhiều cơ quan kết hợp, từ đó giúp cho máy mở rộng tính chính xác với nhiều nhóm BN CTSN khác nhau, chọn mẫu BN từ đa trung tâm phẫu thuật thần kinh, từ nhiều bệnh viện khác nhau để nâng cao độ nhạy, độ đặc hiệu, từ đó tránh được hiện tượng quá khớp (overfitting) của các mô hình học máy. Nghiên cứu chúng tôi chỉ đánh giá một

thời điểm khi nhập viện mà chưa đánh giá được cả quá trình điều trị, vì thế sẽ ảnh hưởng đến độ chính xác cho tiên lượng BN CTSN.

Nghiên cứu của chúng tôi bước đầu đánh giá AI tiên lượng BN CTSN, góp phần hướng tới mục tiêu áp dụng rộng rãi tại nhiều cơ sở y tế, bao gồm cả quân y và dân y. Việc cài đặt và sử dụng cần dễ dàng, có khả năng triển khai rộng rãi với chi phí phù hợp tại các bệnh viện.

KẾT LUẬN

Khả năng tiên lượng của AI so với bác sĩ có độ chính xác cao. Có mối liên quan giữa tiên lượng AI với tử vong ra viện và kết quả điều trị theo thang điểm GOS 1 tháng. Bác sĩ có xu hướng tiên lượng nặng và rất nặng nhiều hơn so với AI.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Demlie TA, Alemu MT, Messelu MA, Wagnew F, Mekonen EG. Incidence and predictors of mortality among traumatic brain injury patients admitted to Amhara region Comprehensive Specialized Hospitals, northwest Ethiopia, 2022. *BMC Emerg Med*. May 24 2023; 23(1):55. DOI: 10.1186/s12873-023-00823-9.

2. Asim M, El-Menyar A, Parchani A, et al. Rotterdam and Marshall Scores

for Prediction of in-hospital mortality in patients with traumatic brain injury: An observational study. *Brain Inj*. Jun 7 2021; 35(7):803-811. DOI: 10.1080/02699052.2021.1927181

3. Rau CS, Kuo PJ, Chien PC, Huang CY, Hsieh HY, Hsieh CH. Mortality prediction in patients with isolated moderate and severe traumatic brain injury using machine learning models. *PLoS One*. 2018; 13(11):e0207192. DOI: 10.1371/journal.pone.0207192

4. Hanko M, Grendar M, Snopko P, et al. Random forest-based prediction of outcome and mortality in patients with traumatic brain injury undergoing primary decompressive craniectomy. *World Neurosurg*. Apr 2021; 148:e450-e458. DOI: 10.1016/j.wneu.2021.01.002

5. Courville E, Kazim SF, Vellek J, et al. Machine learning algorithms for predicting outcomes of traumatic brain injury: A systematic review and meta-analysis. *Surg Neurol Int*. 2023; 14:262. DOI: 10.25259/SNI_312_2023

6. Feng JZ, Wang Y, Peng J, Sun MW, Zeng J, Jiang H. Comparison between logistic regression and machine learning algorithms on survival prediction of traumatic brain injuries. *J Crit Care*. Dec 2019; 54:110-116. DOI: 10.1016/j.jcrc.2019.08.010

CẮT KHỐI TÁ TỤY CẤP CỨU KHÔNG DO CHẤN THƯƠNG: BÁO CÁO MỘT TRƯỜNG HỢP

Nguyễn Văn Quỳnh¹, Nguyễn Văn Mạnh¹, Lê Trung Hiếu^{2}*

Tóm tắt

Cắt khối tá tụy là phẫu thuật khó, phức tạp, nguy cơ biến chứng sau mổ cao. Cắt khối tá tụy cấp cứu không do chấn thương được thực hiện với các trường hợp biến chứng của khối u quanh bóng Vater như tắc nghẽn, chảy máu... hoặc tai biến của thủ thuật nội soi mật tụy ngược dòng (endoscopic retrograde cholangio pancreatography - ERCP). Ca lâm sàng của chúng tôi là bệnh nhân (BN) nữ, 47 tuổi, tiền sử không có bệnh mạn tính, vào viện với tình trạng sốc mất máu do xuất huyết tiêu hóa trên từ khối u ở D2 tràng. BN được truyền máu, hồi sức và phẫu thuật cắt khối tá tụy cấp cứu trong tình trạng huyết động không ổn định. Hậu phẫu BN ổn định, ra viện sau 8 ngày. Qua trường hợp này, chúng tôi nhận thấy cắt khối tá tụy cấp cứu ở những BN không chấn thương là khả thi đối với những trường hợp được chọn lọc.

Từ khóa: U quanh bóng vater; U tá tràng xuất huyết; Cắt khối tá tụy cấp cứu.

EMERGENCY PANCREATODUODENECTOMY IN NON-TRAUMATIC PATIENTS: A CASE REPORT

Abstract

Pancreaticoduodenectomy is a difficult and complicated surgery with high risks of postoperative complications. Emergency pancreaticoduodenectomy in non-traumatic patients is performed in cases of complications of tumors around the ampulla of Vater, such as obstruction, bleeding, etc, or complications of endoscopic retrograde cholangio pancreatography (ERCP). Our clinical case is a

¹Đơn vị Phẫu thuật Gan - Mật - Tụy, Khoa Ngoại bụng, Bệnh viện Quân y 175

²Trung tâm Ghép tạng, Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

*Tác giả liên hệ: Lê Trung Hiếu (liversurg108@gmail.com)

Ngày nhận bài: 09/6/2025

Ngày được chấp nhận đăng: 25/7/2025

<http://doi.org/10.56535/jmpm.v50i7.1392>

47-year-old female patient with no history of chronic diseases, admitted to the hospital with hemorrhagic shock due to upper gastrointestinal bleeding from a tumor in the D2 colon. The patient was transfused, resuscitated, and underwent emergency pancreaticoduodenectomy in an unstable hemodynamic condition. The patient was stable postoperatively and discharged after 8 days. This case shows that emergency pancreaticoduodenectomy in non-traumatic patients is feasible in selected cases.

Keywords: Periapillary tumor; Duodenal tumor hemorrhage; Emergency pancreaticoduodenectomy.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Cắt khối tá tụy là phẫu thuật khó, phức tạp, nguy cơ biến chứng sau mổ cao. Cắt khối tá tụy cấp cứu được chỉ định trong 2 trường hợp là chấn thương và không do chấn thương. Cắt khối tá tụy cấp cứu không do chấn thương hiếm gặp, được chỉ định trong các trường hợp biến chứng của khối u quanh bóng Vater như tắc nghẽn, chảy máu... hoặc tai biến của thủ thuật ERCP.

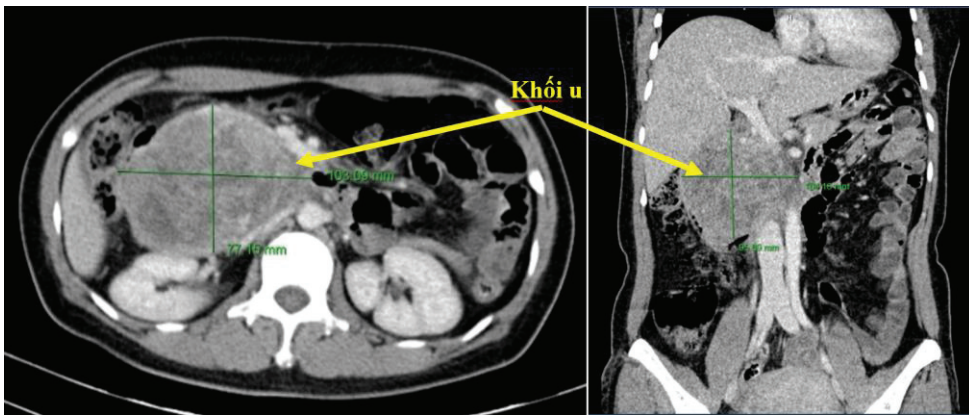
Ca lâm sàng của chúng tôi là một trường hợp sốc mất máu do chảy máu khối u ở D2 tá tràng kích thước lớn, BN được phẫu thuật cắt khối tá tụy cấp cứu, hậu phẫu ổn định và ra viện.

Chúng tôi báo cáo ca bệnh này nhằm: *Chia sẻ kinh nghiệm về phẫu thuật cắt khối tá tụy trong tình huống cấp cứu mà nguyên nhân không phải do chấn thương.*

GIỚI THIỆU CA BỆNH

BN nữ, 47 tuổi, tiền sử không có bệnh mạn tính, phát hiện khối u ở D2 tá tràng đã lâu nhưng không điều trị. Trước khi vào viện 5 tiếng, BN xuất hiện hoa mắt chóng mặt, đi cầu phân đen nhiều. Khám BN lúc vào viện thấy mạch nhanh 130 lần/phút, huyết áp < 90mmHg, xét nghiệm công thức máu hồng cầu 1,57 T/L, huyết sắc tố 44 g/L.

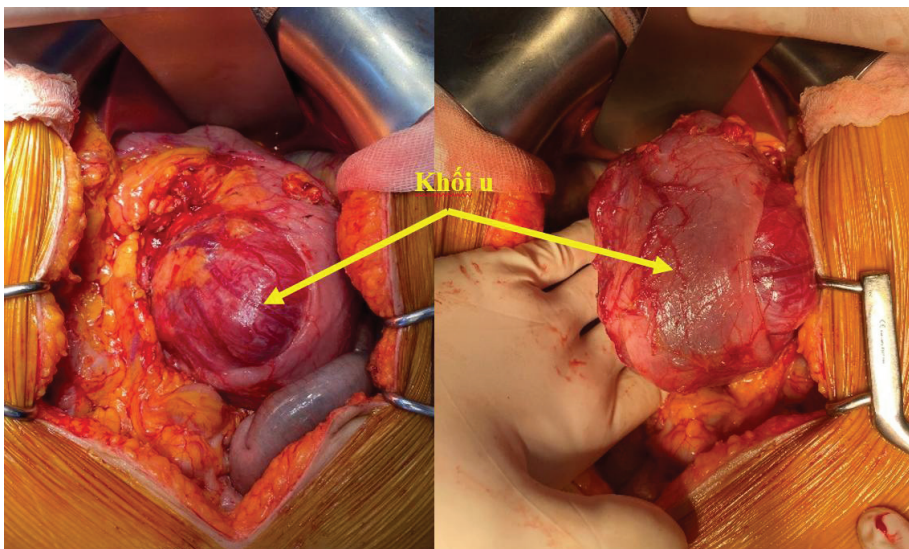
BN được hồi sức, truyền máu và làm thêm các xét nghiệm chẩn đoán. Nội soi dạ dày phát hiện khối u ở D2 tá tràng có điểm chảy máu không thể cầm máu qua nội soi được. Trên phim cắt lớp vi tính phát hiện khối u khoảng 10cm ở D2 tá tràng, có dấu hiệu thoát thuốc, vị trí thoát thuốc không thể can thiệp nút mạch.



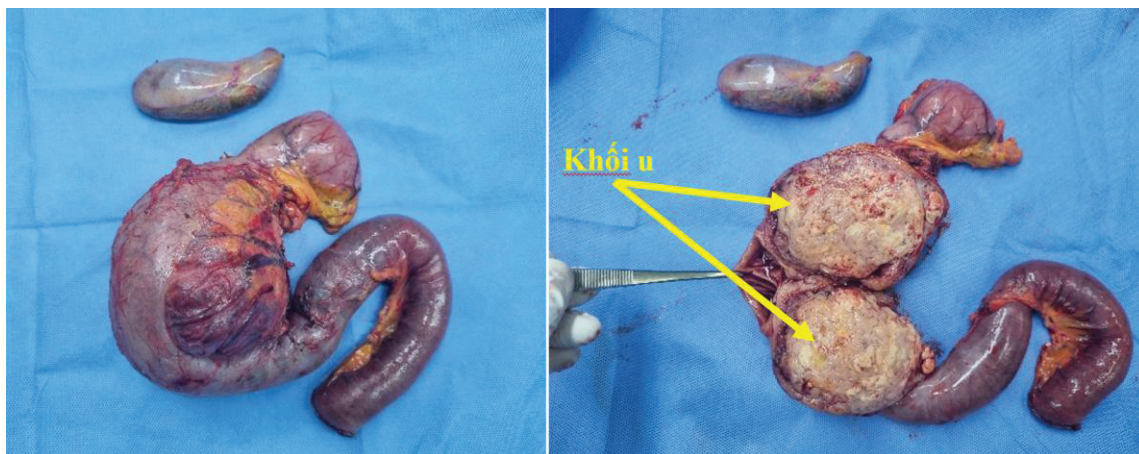
Hình 1. Khối u trên phim cắt lớp vi tính.

BN được chẩn đoán "Sốc mất máu do xuất huyết tiêu hóa trên mức độ nặng từ khối u ở D2 tá tràng". BN được hội chẩn và phẫu thuật cắt khối tá tụy cấp cứu, tại thời điểm phẫu thuật hồng cầu 2,79 T/L, huyết sắc tố 81 g/L, huyết động BN chưa ổn định. Trong mổ, chúng tôi nhanh chóng làm thủ thuật Kocher di động đầu tụy tá tràng ra khỏi tĩnh mạch chủ dưới, sau đó tiếp tục vào hậu cung mạc nối

phẫu tích bờ dưới tụy bộc lộ tĩnh mạch mạc treo tràng trên để đánh giá nhanh sự xâm lấn của khối u. Sau khi thấy khối u không xâm lấn vào mạch máu, chúng tôi chủ động cắt rời khối đầu tụy tá tràng ra ngoài trước để hạn chế mất máu nhiều từ khối u và cũng tạo thuận lợi cho việc vét hạch sau đó. Trong quá trình mổ, BN vẫn tiếp tục được truyền máu, huyết động dần trở lại ổn định khi kết thúc cuộc mổ.



Hình 2. Khối u trong mổ, u ở D2 tá tràng.



Hình 3. Bệnh phẩm sau mổ.

Hậu phẫu diễn biến của BN ổn định, không ghi nhận biến chứng và ra viện sau 8 ngày điều trị. Kết quả giải phẫu bệnh sau mổ là u mô đệm đường tiêu hóa (gastrointestinal stromal tumor - GIST).

BÀN LUẬN

Cắt khối tá tụy cấp cứu không phải là khái niệm mới, tuy nhiên, ít được mô tả trong y văn. Trong khi tỷ lệ tử vong của cắt khối tá tụy thường quy đã giảm đáng kể trong ba thập kỷ qua, với tỷ lệ biến chứng < 5% ở các trung tâm lớn, tỷ lệ này vẫn cao đối với cắt khối tá tụy cấp cứu, cho đến gần đây vẫn báo cáo tỷ lệ tử vong là 30 - 40% [1].

Ca lâm sàng của chúng tôi là một trường hợp có biến chứng xuất huyết tiêu hóa từ khối u ở D2 tá tràng. Trong trường hợp này, kinh nghiệm can thiệp mạch và nội soi cầm máu của bệnh viện chúng tôi chưa nhiều, hơn nữa BN đang trong tình trạng huyết động không ổn định cũng là chống chỉ định của can

thiệp mạch. Bên cạnh đó, vùng đầu tụy tá tràng có rất nhiều vòng nối mạch máu, lựa chọn vị trí can thiệp mạch để khối u hết chảy máu là rất khó khăn, còn nếu cố nút hết các nhánh mạch máu thì có nguy cơ hoại tử tá tràng, do đó việc can thiệp mạch khó khả thi. Trên phim cắt lớp vi tính, điểm thoát thuốc từ khối u rõ, nội soi dạ dày tá tràng thấy khối u vẫn đang chảy máu, như vậy tình trạng chảy máu vẫn còn tiếp diễn, nếu chỉ đơn thuần điều trị cầm máu nội khoa và truyền máu sẽ khó đạt được kết quả, do đó chỉ định phẫu thuật cắt khối tá tụy được đặt ra.

Từ năm 2002, tác giả Kaspar Z'graggen và CS đã nhận thấy phẫu thuật cắt khối tá tụy cấp cứu có thể được xem xét trong

những trường hợp đặc biệt, bởi các phẫu thuật viên có kinh nghiệm phẫu thuật tụy, nhưng các điều kiện không thuận lợi trước mổ nên được đưa vào kế hoạch phẫu thuật để đánh giá rủi ro [2].

Tác giả Germana Lissidini (2015) kết luận phẫu thuật cắt khối tá tụy cấp cứu là phẫu thuật hiệu quả, có thể cứu sống BN, được chỉ định cho các trường hợp chấn thương đầu tụy - tá tràng, thủng và chảy máu mà không thể kiểm soát bằng phương pháp ít xâm lấn hơn. Phẫu thuật này nên được thực hiện bởi các phẫu thuật viên có trình độ kinh nghiệm cao trong phẫu thuật gan mật tụy, cũng như tại các trung tâm chấn thương [1]. Tại trung tâm của chúng tôi, kinh nghiệm phẫu thuật tụy cũng như gây mê hồi sức đã được tích lũy trong vài năm trở lại đây, do đó chúng tôi đưa ra chỉ định phẫu thuật trong thời điểm BN vẫn còn đang hồi sức và truyền máu.

Tác giả Cristian Lupascu và CS (2017) khẳng định phẫu thuật cắt khối tá tụy cấp cứu để kiểm soát chảy máu có thể là phẫu thuật cứu sống quyết định, cho phép kiểm soát chảy máu nhanh chóng và đảm bảo cầm máu khi các phương pháp ít xâm lấn khác (nút mạch hoặc nội soi can thiệp) đã được sử dụng hết, không khả thi hoặc không an toàn. Kiểm soát mạch máu sớm bằng cách tiếp cận từ bên phải là công cụ hữu ích để kiểm soát chảy máu, giảm thiểu mất

máu trong phẫu thuật. Phương pháp này có những điểm mấu chốt. Trước hết, thực hiện thủ thuật Kocher mở rộng để bộc lộ đầu tụy vượt qua động mạch chủ, nhằm đạt được sự di động hoàn toàn mặt sau của đầu tụy tá tràng về bên trái. Tiếp đó, tĩnh mạch mạc treo tràng trên được phẫu tích ra khỏi tụy và mỏm móc, cùng với việc thắt các tĩnh mạch vị đại tràng phải và tĩnh mạch tá tụy dưới, lúc này một đường hầm được tạo ra giữa tuyến tụy và trục tĩnh mạch cửa - mạc treo tràng trên hướng về cuống gan. Phẫu tích sau tụy được thực hiện từ bờ dưới của khe Winslow dọc theo dây chằng Treitz, ở bên trái của tĩnh mạch chủ dưới, bên trên của tĩnh mạch thận trái và ở giữa, gốc của động mạch mạc treo tràng trên được bộc lộ sớm. Cách tiếp cận này giúp kiểm soát nhanh chóng và sớm đối với hệ mạch quanh tụy: Động mạch mạc treo tràng trên, tĩnh mạch cửa và các vòng mạch tụy tá tràng, nên được xem xét đặc biệt trong các trường hợp ung thư và được điều chỉnh bởi các phẫu thuật viên có trình độ kinh nghiệm cao [3].

Tác giả Felipe Bernal và CS (2018) trong ca lâm sàng của mình nhận thấy phẫu thuật cắt khối tá tụy cấp cứu là phẫu thuật phức tạp, đại diện cho thách thức phẫu thuật, trong đó cần xem xét tình trạng huyết động, cân bằng kiềm toan và sự hiện diện của rối loạn đông

máu khi quyết định thực hiện [4]. Ở trường hợp này, trước khi quyết định phẫu thuật, chúng tôi phải hỏi sức truyền máu cho BN, đánh giá kỹ các xét nghiệm và hội chẩn với bác sĩ gây mê, hỏi sức về các tình huống có thể xảy ra.

Tác giả Diana Schlanger và CS (2022) kết luận cắt khối tá tụy cấp cứu là phẫu thuật khó khăn, hiếm gặp trong các trường hợp không chấn thương, có thể là can thiệp cứu sống trong những trường hợp được chọn lọc, mang lại tỷ lệ sống lâu dài tốt [5]. Ở trường hợp của chúng tôi, kết quả giải phẫu bệnh sau mổ là u mô đệm đường tiêu hóa, các hạch vét ra không có hạch di căn. Diễn biến sau mổ của BN không ghi nhận các biến chứng nội - ngoại khoa. Kết quả tái khám sau 6 tháng và 9 tháng, tình trạng BN ổn định, không ghi nhận bất thường nào khác.

Tác giả Kit-Fai Lee và CS (2023) cho rằng phẫu thuật cắt khối tá tụy cấp cứu liên quan đến tăng tỷ lệ biến chứng và rò tụy, nhưng vẫn được chỉ định trong các tình huống đe dọa tính mạng và có thể đạt được sự sống sót lâu dài sau phẫu thuật [6]. Theo quan điểm của chúng tôi, rò tụy xảy ra bởi nhiều yếu tố như kích thước ống tụy, tính chất nhu mô tụy, kỹ thuật nối tụy ruột, thể trạng của BN... Do đó, điều kiện huyết động lúc phẫu thuật chỉ là một yếu tố và

không đáng lo ngại. Tuy nhiên, trong trường hợp này, vì là khối u ở tá tràng nên đường mật và ống tụy chính không giãn, đây là khó khăn đối với phẫu thuật khi thực hiện miệng nối mật ruột và tụy ruột, tuy nhiên rất may là không xảy ra rò mật, rò tụy và BN ra viện chỉ sau 8 ngày điều trị.

KẾT LUẬN

Qua trường hợp này, chúng tôi nhận thấy cắt khối tá tụy cấp cứu ở những BN không chấn thương là khả thi đối với những trường hợp được chọn lọc.

Đạo đức nghiên cứu: Nghiên cứu được thực hiện theo đúng quy định của Khoa Ngoại Bụng, Bệnh viện Quân y 175. Số liệu được Khoa Ngoại Bụng, 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. Germana Lissidini, Francesco Paolo Prete, Giuseppe Piccinni, et al. Emergency pancreaticoduodenectomy: When is it needed? A dual non-trauma centre experience and literature review. *International Journal of Surgery*. 2015; 21:83-88.
2. Kaspar Z'graggen, Oliver Strobel, Bruno M. Schmied. Emergency

pancreatoduodenectomy in nontrauma patients. *Pancreas*. 2002; 24:258-263.

3. Cristian Lupascu, Ana Trofin, Mihai Zabara, et al. Emergency backwards whipple for bleeding: Formidable and definitive surgery. *Gastroenterology Research and Practice*. 2017:1-6.

4. Felipe Bernal, Sebastián Sánchez, Mauricio Pedraza, et al. Emergency pancreatoduodenectomy: Whipple or no Whipple, that is the question. *Rev Colomb Cir*. 2018; 33:111-118.

5. Diana Schlanger, Calin Popa, Andra Ciocan, et al. Emergency pancreatoduodenectomy: A non-trauma center case series. *J Clin Med*. 2022; 11:1-10.

6. Kit-Fai Lee, Janet Wui Cheung Kung, Andrew Kai Yip Fung, et al. A case series of emergency pancreaticoduodenectomies: What were their indications and outcomes? *Ann Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2023; 27:437-442.

GIÁ TRỊ PHÂN LOẠI mTLICS TRONG TIÊN LƯỢNG PHẪU THUẬT Ở BỆNH NHÂN CHẤN THƯƠNG CỘT SỐNG NGỰC THẮT LƯNG

Đào Quang Anh^{1*}, Nguyễn Văn Sơn¹
Đặng Văn Quang¹, Lê Đình Thanh Sơn¹

Tóm tắt

Mục tiêu: Đánh giá giá trị tiên lượng của phân loại mTLICS (modified thoracolumbar injury classification and severity score) kết hợp lâm sàng và cộng hưởng từ (CHT), đồng thời so sánh với TLICS (thoracolumbar injury classification and severity score) và TL AOSIS (thoracolumbar ao spine injury score). **Phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu hồi cứu, mô tả cắt ngang trên 104 bệnh nhân (BN) chấn thương cột sống thắt lưng tại Bệnh viện Đa khoa tỉnh Phú Thọ (6/2024 - 4/2025). Thu thập thông tin lâm sàng, hình ảnh CHT và phân loại tổn thương theo TLICS, TL AOSIS, mTLICS. Thực hiện phân tích ROC và hồi quy logistic để xác định yếu tố tiên lượng độc lập. **Kết quả:** mTLICS cho hiệu quả phân loại cao nhất trong phân tầng điều trị (AUC = 0,94 toàn bộ mẫu; 0,91 nhóm TLICS 3 - 4), vượt trội TLICS (0,85; 0,64) và TL AOSIS (0,84; 0,19). Trong hồi quy đa biến, mTLICS là yếu tố tiên lượng độc lập mạnh nhất (OR = 49,67; $p < 0,001$). Tổn thương phức hợp dây chằng sau (posterior ligamentous complex - PLC) ≥ 2 điểm cũng liên quan chặt chẽ đến chỉ định phẫu thuật. **Kết luận:** mTLICS là phân loại hiệu quả, giúp cá thể hóa điều trị chấn thương cột sống ngực - thắt lưng, đặc biệt ở nhóm không có biểu hiện thần kinh hoặc điểm trung gian (TLICS = 3 - 4).

Từ khóa: Chấn thương cột sống ngực - thắt lưng; TLICS cải tiến; Cộng hưởng từ.

THE PROGNOSTIC VALUE OF THE mTLICS CLASSIFICATION FOR SURGICAL INDICATION IN PATIENTS WITH THORACOLUMBAR SPINE INJURIES

Abstract

Objectives: To evaluate the prognostic value of the modified thoracolumbar injury classification and severity score (mTLICS), integrating clinical and MRI findings,

¹Bệnh viện Đa khoa tỉnh Phú Thọ

*Tác giả liên hệ: Đào Quang Anh (daoquanganh2592@gmail.com)

Ngày nhận bài: 13/5/2025

Ngày được chấp nhận đăng: 25/7/2025

<http://doi.org/10.56535/jmpm.v50i7.1348>

and to compare it with the thoracolumbar injury classification and severity score (TLICS) and the thoracolumbar AO spine injury score (TL AOSIS) classifications.

Methods: A retrospective, cross-sectional descriptive study was conducted on 104 patients with thoracolumbar injuries at Phu Tho General Hospital (6/2024 - 4/2025). Clinical data, MRI features, and injury classifications (TLICS, TL AOSIS, mTLICS) were collected. ROC analysis and logistic regression were performed to identify independent predictors. **Results:** mTLICS showed the highest discriminative performance for treatment stratification (AUC = 0.94 overall; 0.91 for TLICS 3 - 4), outperforming TLICS (0.85; 0.64) and TL AOSIS (0.84; 0.19). In multivariate regression, mTLICS was the strongest independent predictor (OR = 49.67; $p < 0.001$). A PLC (posterior ligamentous complex) injury score ≥ 2 was also significantly associated with surgical indication. **Conclusion:** mTLICS is an effective classification tool for individualized treatment decision-making in thoracolumbar spine injuries, particularly in patients without neurological deficits or with intermediate TLICS scores (3 - 4).

Keywords: Thoracolumbar spine injury; Modified TLICS; Magnetic resonance imaging.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Chấn thương cột sống ngực - thắt lưng (T1 - L5) là nguyên nhân phổ biến gây tàn tật nếu không được chẩn đoán, điều trị kịp thời, đặc biệt tại vùng bản lề D11 - L2 [1, 2]. Việc phân loại chính xác tổn thương ngay từ đầu đóng vai trò then chốt trong chỉ định điều trị và tiên lượng chức năng. Các phân loại như TLICS và TL AOSIS hiện được áp dụng rộng rãi nhưng còn hạn chế trong đánh giá tổn thương phức hợp dây chằng sau (posterior ligamentous complex - PLC) và biến dạng đốt sống - yếu tố quan trọng quyết định chỉ định

phẫu thuật, nhất là ở nhóm TLICS điểm trung gian (TLICS = 3 - 4) [1, 3, 4].

Phân loại mTLICS ra đời nhằm khắc phục các hạn chế trên, kết hợp hình ảnh CHT với lâm sàng, lượng hóa mức độ tổn thương PLC, giảm chiều cao và hẹp ống sống [5]. Các nghiên cứu gần đây cho thấy mTLICS có độ chính xác cao và giá trị tiên lượng điều trị tốt hơn so với TLICS và TL AOSIS [5, 6]. Nghiên cứu này được tiến hành nhằm: *Đánh giá giá trị tiên lượng điều trị của mTLICS và so sánh với hai phân loại trong chấn thương cột sống ngực - thắt lưng tại Việt Nam.*

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

Gồm 104 BN chấn thương cột sống thắt lưng tại Bệnh viện Đa khoa tỉnh Phú Thọ.

* *Tiêu chuẩn lựa chọn*: BN ≥ 18 tuổi chấn thương cột sống ngực - thắt lưng (T1 - L5), có nguyên nhân rõ ràng và được chụp CHT trong vòng 7 ngày sau chấn thương; hình ảnh CHT đạt chuẩn (T1, T2, STIR/Dixon, axial T2), đánh giá được PLC, chiều cao đốt sống (CC), hẹp ống sống (HOS); hồ sơ đầy đủ thông tin lâm sàng (VAS, ASIA) và phương pháp điều trị (bảo tồn/phẫu thuật), đủ dữ liệu chấm điểm TLICS, TL AOSIS và mTLICS.

* *Tiêu chuẩn loại trừ*: Bệnh lý cột sống trước chấn thương, gãy bệnh lý hoặc do loãng xương nặng không rõ nguyên nhân, đa chấn thương nặng, tổn thương vượt ngoài T1 - L5, hình ảnh không đạt chuẩn, thiếu dữ liệu lâm sàng hoặc không hoàn tất điều trị.

* *Thời gian và địa điểm nghiên cứu*: Nghiên cứu thực hiện tại Bệnh viện Đa khoa tỉnh Phú Thọ từ tháng 6/2024 - 4/2025.

2. Phương pháp nghiên cứu

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

* *Cỡ mẫu, chọn mẫu*: 104 BN đủ tiêu chuẩn (chọn mẫu thuận tiện).

* *Phương tiện nghiên cứu*: CHT 3.0 Tesla (Siemens, Đức). Hệ thống lưu trữ và truyền hình ảnh (VR-PACS).

* *Tiến hành nghiên cứu*: Thu thập hồ sơ bệnh án, hình ảnh CHT và phân loại tổn thương theo TLICS, TL AOSIS, mTLICS. Ghi nhận các thông tin hành chính, nguyên nhân chấn thương, mức độ đau (VAS), tình trạng thần kinh (ASIA), và phương pháp điều trị thực tế.

* *Chỉ số nghiên cứu*:

Biến lâm sàng: Tuổi, giới tính, nguyên nhân chấn thương, VAS [8], phân loại thần kinh ASIA (AIS A-E) [3, 5].

Biến hình ảnh học: Hình thái gãy (nén, vụn, trượt/xoay, kéo giãn) [1]. CC và HOS, chia làm 2 nhóm $\geq 50\%$ hoặc $< 50\%$ [5]. Tổn thương PLC theo tín hiệu STIR/Dixon (0 - 3 điểm, chia thành nhóm < 2 và ≥ 2 điểm) [5].

Phân loại và chỉ định điều trị (dựa vào bảng 1).

Bảng 1. So sánh phân loại TLICS, TL AOSIS và mTLICS trong chẩn đoán và chỉ định điều trị chấn thương cột sống ngực - thắt lưng.

Yếu tố	TLICS [1]	TL AOSIS [3]	mTLICS [5]
Hình thái (đ)	Gãy nén: 1đ	A0 - A4 (1 - 5đ)	Giống với TLICS,
	Gãy vụn: 2đ	B1 - B3 (5 - 7đ)	bổ sung thêm +1đ cho
	Gãy trượt/xoay: 3đ	C (8đ)	giảm CC $\geq 50\%$ và
	Gãy do kéo giãn: 4đ	M1 (bất ổn): 1đ M2 (bệnh nền): 0đ	HOS $\geq 50\%$
Tổn thương PLC	Bình thường: 0đ	Phân loại B1-B3 ứng	Bình thường: 0đ
	Nghi ngờ: 2đ	với mức độ tổn thương	Phù nề: 1đ
	Rõ ràng: 3đ	PLC (5 - 7đ)	Tổn thương xương: 2đ Đứt PLC: 3đ
Thần kinh	0đ: Bình thường	N0 - N4: 0 - 4đ,	Giữ nguyên như TLICS
	2 - 3đ: Rễ, tủy không hoàn toàn/hoàn toàn	Nx: 3	
Chỉ định điều trị	≤ 3 : Bảo tồn	≤ 3 : Bảo tồn	Giữ nguyên như TLICS
	4: Cân nhắc	4 - 5: Cân nhắc	
	≥ 5 : Phẫu thuật	≥ 6 : Phẫu thuật	

(đ: Điểm)

* *Xử lý số liệu*: Phân tích bằng SPSS 22.0 và MedCalc 22.023. Mô tả biến định tính (%) và định lượng (trung bình $\pm$ SD hoặc trung vị - IQR). Kiểm định Kolmogorov-Smirnov, T-test hoặc Mann-Whitney, Chi-square/Fisher. Phân tích ROC (AUC, độ nhạy, độ đặc hiệu, điểm cắt tối ưu) và hồi quy logistic để xác định yếu tố tiên lượng độc lập (OR, 95%CI). Mức ý nghĩa thống kê được xác định với $p < 0,05$.

3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu tiến hành đảm bảo tuân thủ các nguyên tắc đạo đức trong nghiên cứu y học và được Hội đồng Đạo đức trong nghiên cứu y sinh của Bệnh viện Đa khoa tỉnh Phú Thọ thông qua (chứng nhận chấp thuận số 03/TB-HĐĐĐ, ngày 18 tháng 4 năm 2025). Số liệu nghiên cứu được Bệnh viện Đa khoa tỉnh Phú Thọ 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 đặc điểm dịch tễ, lâm sàng, hình ảnh và các yếu tố tiên lượng điều trị bằng hồi quy logistic

Trong 104 BN được đưa vào nghiên cứu, nam giới chiếm đa số (58,7%) với tuổi trung bình là $54,2 \pm 14,2$. Tai nạn sinh hoạt là nguyên nhân phổ biến nhất (43,3%). Mức độ đau khi vào viện có điểm VAS trung vị là 5 (IQR: 2 - 7). Đa số BN không có biểu hiện tổn thương thần kinh (AIS E: 76,9%). Vị trí tổn thương thường gặp nhất là đốt sống L1 (43,3%). Tỷ lệ điều trị phẫu thuật chiếm 66,3%, cao hơn so với nhóm điều trị bảo tồn (33,7%)

Bảng 2. So sánh đặc điểm và phân tích hồi quy logistic giữa nhóm bảo tồn và phẫu thuật (n = 104).

Đặc điểm	Bảo tồn (n = 35)	Phẫu thuật (n = 69)	p (so sánh)	TS chênh (OR)	Khoảng tin cây 95%(CI)	p (hồi quy)
Tuổi	$52,3 \pm 14,1$	$55,2 \pm 14,2$	0,335 ^a	1,006	0,914 - 1,108	0,901
Nam giới	21 (34,4)	40 (65,6)	0,015 ^b	2,51	0,203 - 30,992	0,473
L1	12 (26,7)	33 (73,3)	0,002 ^b	0,343	0,041 - 2,851	0,322
PLC ≥ 2	2 (4,3)	44 (95,7)	$< 0,001^b$	0,011	0 - 0,962	0,048
CC $\geq 50\%$	1 (4,3)	22 (95,7)	$< 0,001^b$	0,952	0,045 - 20,104	0,975
HOS $\geq 50\%$	0 (0)	12 (100)	—	—	—	0,999
AIS E	34 (42,5)	46 (57,5)	0,18 ^b	0,958	0,019 - 48,434	0,983
VAS	2 (2 - 2)	7 (5 - 8)	$< 0,001^c$	0,113	0,002 - 5,624	0,274
TLICS	1 (1 - 2)	4 (2 - 5)	$< 0,001^c$	0,052	0,004 - 0,747	0,03
TL AOSIS	1 (1 - 3)	5 (3 - 9)	$< 0,001^c$	0,995	0,348 - 2,842	0,993
mTLICS	1 (1 - 2)	5 (3 - 6)	$< 0,001^c$	49,673	5,25 - 470,19	$< 0,001$

(TS: Tỷ suất; ^a: p tính theo kiểm định T-test (áp dụng cho biến tuổi, trình bày trung bình $\pm$ SD); ^b: p tính theo kiểm định Chi-square (áp dụng cho các biến định tính: Giới tính, L1, giảm CC $\geq 50\%$, HOS $\geq 50\%$ và tổn thương PLC ≥ 2 điểm; trình bày theo tỷ lệ n, %); ^c: p tính theo kiểm định Mann-Whitney U (áp dụng cho các biến thứ bậc: VAS, TLICS, TL AOSIS và mTLICS; trình bày theo trung vị và khoảng tứ phân vị - IQR))

So sánh giữa nhóm bảo tồn (n = 35) và phẫu thuật (n = 69) cho thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê. Nhóm phẫu thuật có tỷ lệ nam giới, điểm VAS, tổn thương tại L1, tổn thương PLC ≥ 2 điểm, giảm CC và HOS $\geq 50\%$ cao hơn đáng kể ($p < 0,05$). Các thang điểm TLICS, TL AOSIS và đặc biệt là mTLICS đều cao hơn rõ rệt ở nhóm phẫu thuật ($p < 0,001$), với mTLICS cho thấy khả năng phân tầng tốt trong vùng điểm trung gian (3 - 5).

Hồi quy logistic đa biến xác định mTLICS ($OR = 49,67$; $p < 0,001$), TLICS ($OR = 0,052$; $p = 0,03$) và tổn thương PLC ≥ 2 điểm ($OR = 0,011$; $p = 0,048$) là các yếu tố tiên lượng độc lập đối với chỉ định phẫu thuật. Mô hình có độ phù hợp tốt (Hosmer-Lemeshow, $p = 0,139$), khẳng định giá trị lâm sàng của mTLICS trong định hướng điều trị.

2. So sánh hiệu suất giữa các phân loại

Bảng 3. Giá trị ROC của ba phân loại trên toàn bộ mẫu và vùng trung gian.

Phân loại	AUC (toàn bộ mẫu)	AUC (TLICS = 3 - 4)	Độ nhạy (Se)	Độ đặc hiệu (Sp)	Ngưỡng điểm cắt
TLICS	0,85	0,64	82%	72%	≥ 4 điểm
TL AOSIS	0,84	0,19	75%	58%	≥ 5 điểm
mTLICS	0,94	0,91	100%	83%	≥ 3 điểm

Phân loại mTLICS thể hiện hiệu suất vượt trội trong toàn bộ mẫu và nhóm điểm trung gian, điều mà các phân loại truyền thống thường thiếu hướng dẫn điều trị rõ ràng. Trong nghiên cứu này, ngưỡng mTLICS ≥ 3 được xác định tối ưu theo phân tích ROC (AUC = 0,94) và chỉ số Youden ($Se + Sp - 1 = 0,83$). Ngưỡng này cho độ nhạy tuyệt đối (100%) và độ đặc hiệu cao (83%), cho thấy khả năng phân biệt rõ ràng giữa nhóm cần phẫu thuật và nhóm điều trị bảo tồn. So sánh AUC bằng phương pháp DeLong cho thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa mTLICS với TLICS, TL AOSIS ($p < 0,05$) khẳng định hiệu quả vượt trội của mTLICS trong phân tầng điều trị.

BÀN LUẬN

Kết quả nghiên cứu cho thấy phân loại mTLICS có giá trị tiên lượng điều trị vượt trội so với TLICS và TL AOSIS, đặc biệt trong các trường hợp không có biểu hiện thần kinh hoặc điểm trung gian. Với AUC đạt 0,94 ở toàn bộ quần thể và 0,91 trong nhóm TLICS từ 3 - 4 điểm, mTLICS chứng minh khả năng phân biệt rõ ràng giữa nhóm phẫu

thuật và bảo tồn cao hơn hẳn TLICS (0,85 và 0,64) và TL AOSIS (0,84 và 0,19). Độ nhạy 100% và độ đặc hiệu 83% tại ngưỡng điểm cắt ≥ 3 cho thấy độ tin cậy lâm sàng cao của phân loại này.

Phân tích hồi quy logistic đa biến cho thấy mTLICS là yếu tố tiên lượng độc lập có ý nghĩa thống kê mạnh mẽ ($OR = 49,67$; 95%CI: 5,248 - 470,193;

$p < 0,001$), trong khi TLICS có OR thấp hơn đáng kể ($0,052$; $p = 0,03$), và TL AOSIS không đạt ngưỡng ý nghĩa. Điều này chứng minh mTLICS không chỉ cải thiện khả năng phân loại mà còn hỗ trợ ra quyết định điều trị chính xác hơn trong thực hành lâm sàng. Kết quả này hoàn toàn phù hợp với nghiên cứu của Withrow và CS, trong đó mTLICS được đánh giá có $AUC = 0,96$ cao hơn TLICS ($0,81$) và TL AOSIS ($0,79$) và có tương quan cao với điều trị thực tế ($r = 0,77$), khẳng định tính ứng dụng lâm sàng cao của phân loại cải tiến [6]. Cũng như nghiên cứu của chúng tôi, Withrow nhấn mạnh việc bổ sung điểm cho tổn thương PLC và biến dạng đốt sống giúp mTLICS phân loại chính xác hơn trong các trường hợp điểm trung gian hoặc không biểu hiện thần kinh - vốn là điểm yếu của TLICS và TL AOSIS. Thực tế trong nghiên cứu của chúng tôi, $PLC \geq 2$ điểm ($OR = 0,011$; $p = 0,048$) là yếu tố hình ảnh có ý nghĩa tiên lượng độc lập, được lượng hóa rõ trong mTLICS nhưng không được tính điểm cụ thể trong các phân loại còn lại. Kết quả này cũng phù hợp với báo cáo của Nagi và CS, khi CHT giúp xác định tổn thương PLC ở những BN không có biểu hiện thần kinh, hỗ trợ quyết định phẫu thuật sớm, an toàn và hợp lý hơn [7]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, có đến 76,9%

BN thuộc nhóm AIS E, điều này đặt ra nhu cầu cao đối với một phân loại có thể phát hiện tổn thương nguy cơ cao ngay cả khi không có rối loạn chức năng thần kinh rõ rệt và mTLICS đáp ứng tốt yêu cầu đó. Tính cải tiến của mTLICS về mặt kỹ thuật đã được đề xuất và đánh giá bước đầu bởi Park và CS (2016). Nhóm tác giả này ghi nhận việc chia tổn thương PLC thành 4 mức độ dựa trên tín hiệu CHT làm tăng độ chính xác và đồng thuận giữa các chuyên gia trong phân loại chấn thương [5]. Nghiên cứu của chúng tôi không chỉ xác nhận những điểm cải tiến này trong thực tế, mà còn cung cấp bằng chứng tiên lượng điều trị cụ thể thông qua phân tích thống kê đa biến. Bên cạnh đó, các tiêu chí cải tiến của mTLICS cũng phản ánh rõ khuyến nghị từ ESTES (2024), trong đó CHT được đề xuất là công cụ bắt buộc trong phân loại chấn thương cột sống hiện đại nhằm cá thể hóa điều trị, giảm sai lệch giữa các chuyên khoa và tăng tính nhất quán phẫu thuật [4].

Từ góc nhìn dịch tễ học, đặc điểm BN trong nghiên cứu này tương đồng với các báo cáo tại các nước đang phát triển như Việt Nam. Tuổi trung bình là $54,2 \pm 14,2$, nam giới chiếm đa số (58,7%) và nguyên nhân chấn thương chủ yếu là tai nạn sinh hoạt hoặc lao động nặng - phù hợp với báo cáo của

Almigidad và CS (2023) [2]. Vị trí tổn thương chủ yếu tại L1, tương ứng với đặc điểm giải phẫu vùng chuyển tiếp ngực - thắt lưng, nơi chịu tải lớn và thường gây vụn, như Vaccaro và CS (2005) và Doãn Văn Ngọc và CS (2023) mô tả [1, 8].

Cuối cùng, nhờ cấu trúc điểm rõ ràng, khả năng thiết lập cao và kết hợp hiệu quả các yếu tố hình ảnh học, mTLICS không chỉ hỗ trợ cá thể hóa điều trị mà còn đặc biệt phù hợp trong bối cảnh CHT đang được triển khai rộng rãi tại các cơ sở y tế tuyến tỉnh. Việc áp dụng phân loại này không chỉ nâng cao độ chính xác trong đánh giá tổn thương mà còn góp phần chuẩn hóa quy trình chỉ định điều trị trên phạm vi lâm sàng rộng lớn.

Nghiên cứu còn một số hạn chế như chưa đánh giá kết quả lâm sàng dài hạn (VAS, ASIA, biến dạng đốt sống sau điều trị), thiết kế đơn trung tâm với cỡ mẫu hạn chế chưa đủ để phân tích các nhóm nhỏ, do là nghiên cứu hồi cứu nên có khả năng có sai lệch trong lựa chọn. Để giảm thiểu những hạn chế này trong tương lai, cần có những nghiên cứu với số lượng BN lớn hơn, thu thập dữ liệu và phân tích chi tiết các yếu tố tiên lượng để xác minh các phát hiện hiện tại.

KẾT LUẬN

mTLICS là yếu tố tiên lượng độc lập mạnh nhất, vượt trội TLICS và TL

AOSIS trong phân tầng điều trị chấn thương cột sống ngực - thắt lưng, đặc biệt ở nhóm không có rối loạn thần kinh hoặc điểm trung gian (TLICS = 3 - 4). Việc tích hợp tổn thương PLC giúp tối ưu hóa chỉ định điều trị trong thực hành lâm sàng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Vaccaro AR, Lehman RA, Hurlbert RJ, Anderson PA, Harris M, Hedlund R, et al. A new classification of thoracolumbar injuries: The importance of injury morphology, the integrity of the posterior ligamentous complex, and neurologic status. *Spine*. 2005 Oct; 30(20):2325-2333.
2. Almigidad A, Alazaydeh S, Mustafa MB, Alshawish M, Abdallat AA. Thoracolumbar spine fracture patterns, etiologies, and treatment modalities in Jordan. *J Trauma Inj*. 2023 Jun 30; 36(2):98-104.
3. Kepler CK, Vaccaro AR, Schroeder GD, Koerner JD, Vialle LR, Aarabi B, et al. The thoracolumbar AOSpine injury score. *Glob Spine J*. 2016 Jun; 6(4):329-334.
4. Wendt K, Nau C, Jug M, Pape HC, Kdolsky R, Thomas S, et al. ESTES recommendation on thoracolumbar spine fractures: January 2023. *Eur J Trauma Emerg Surg*. 2024 Aug; 50(4):1261-1275.
5. Park HJ, Lee SY, Park NH, Shin HG, Chung EC, Rho MH, et al.

Modified thoracolumbar injury classification and severity score (TLICS) and its clinical usefulness. *Acta Radiol.* 2016 Jan; 57(1):74-81.

6. Withrow J, Trimble D, Narro A, Monterey M, Sheinberg D, Dono A, et al. Validation and comparison of common thoracolumbar injury classification treatment algorithms and a novel modification. *Neurosurgery.* 2025 Jan; 96(1):172-182.

7. Nagi MAMA, Sakr MMS. Accuracy of MRI (TLICS vs AOSIS) in assessment of thoracolumbar spine injuries for guiding treatment. *Egypt J Radiol Nucl Med.* 2022 Dec; 53(1):41.

8. Doãn Văn Ngọc, Hoàng Đình Âu. Vai trò của cộng hưởng từ trong phân loại chấn thương cột sống thắt lưng theo TLICS. *Tạp chí Y học Việt Nam* [Internet]. 2023 Mar 17 [cited 2025 Apr 9]; 524(1A).

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. 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, Phường 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