

**TỔNG HỘI Y HỌC VIỆT NAM
HỘI SINH LÝ HỌC VIỆT NAM**

TẠP CHÍ

**SINH LÝ HỌC
VIỆT NAM**

Tập 27, N^o4
12/2023

**Vietnam Journal of Physiology
Volume 27, N^o4, December 2023**

TẠP CHÍ SINH LÝ HỌC VIỆT NAM

Tổng biên tập

GS.TS. Phạm Thị Minh Đức

Phó tổng biên tập:

PGS.TS. Trần Hải Anh

PGS.TS. Nguyễn Tùng Linh

Ban biên tập:

GS.TS. Phạm Thị Minh Đức

GS.TS. Lê Quý Phương

PGS.TS. Trần Hải Anh

PGS.TS. Đặng Quốc Bảo

PGS.TS. Tạ Tuyết Bình

PGS.TS. Trần Minh Hậu

PGS.TS. Nguyễn Trung Kiên

PGS.TS. Nguyễn Tùng Linh

PGS.TS. Nguyễn Bạch Ngọc

PGS.TS. Vũ Đăng Nguyên

PGS.TS. Lê Đình Tùng

TS. Hoàng Khánh Hằng

Thư ký biên tập:

PGS.TS. Vũ Thị Thu

PGS.TS. Vũ Thị Thơm

TS.BS. Phạm Ngọc Thảo

TS.BS. Đinh Trọng Hà

ThS.BS. Nguyễn Hữu Bền

ThS.BS. Nguyễn Thị Hà

ThS.BS. Đỗ Thanh Tuấn

Trụ sở Ban biên tập:

Tầng 1, Nhà B2, Trường Đại học Y Hà Nội

Địa chỉ: Số 1, Phố Tôn Thất Tùng, Quận Đống Đa, Thành phố Hà Nội

Điện thoại (04)38.523.798 Ext: 203, 205, 207

Mọi thông tin liên lạc xin gửi về:

Văn phòng Ban biên tập Tạp chí Sinh lý học Việt Nam

Tầng 1, Nhà B2, Trường Đại học Y Hà Nội

Địa chỉ: Số 1, Phố Tôn Thất Tùng, Quận Đống Đa, Thành phố Hà Nội

Điện thoại (04)38.523.798 Ext: 203, 205, 207

Email: tapchi@sinhlyhoc.com.vn

THẺ LỆ GỬI BÀI ĐĂNG TẠP CHÍ SINH LÝ HỌC VIỆT NAM

Tạp chí Sinh lý học Việt Nam là tạp chí chuyên ngành Sinh lý học. Tạp chí đăng tải các công trình nghiên cứu, các bài tổng quan, thông báo khoa học thuộc chuyên ngành Sinh lý học và các chuyên ngành có liên quan với Sinh lý học Y học, Sinh lý học Người và Động vật.

1. Quy định chung về bài đăng trên Tạp chí Sinh lý học Việt Nam

- Các thuật ngữ thống nhất theo tự điển Bách khoa Việt Nam.
- Bài gửi đăng phải đánh máy bằng tiếng Việt rõ ràng, phông chữ Unicode, kiểu chữ Arial, cỡ chữ 10, khổ giấy 19cm x 26.5cm, lề trên 2cm, lề dưới 2cm, lề trái 2.5cm, lề phải 2.5cm, cách dòng 1.15 line. Các chữ viết tắt phải được chú thích các từ gốc của các chữ viết tắt đó. Thứ tự các đề mục đánh số Ả-rập, không đánh số La Mã (Thí dụ 1, 1.1, 1.1.1, 2, 2.2...).
- Bài đăng Tạp chí gửi về địa chỉ email tapchi@sinhlyhoc.com.vn, gửi kèm theo tên, địa chỉ liên lạc, địa chỉ email và số điện thoại của tác giả chịu trách nhiệm khoa học về bài báo (Tạp chí không nhận bản in).
- Mỗi tác giả được phép đăng nhiều bài trong 1 số nhưng chỉ được đứng tên đầu ở 1 bài. Bài không đăng được, không trả lại bản thảo.
- Tác giả chịu trách nhiệm khoa học của bài báo phải ký vào văn bản cam kết về bản quyền của mình, các số liệu nghiên cứu, nội dung được đưa ra trong bài báo, các vấn đề về đạo đức nghiên cứu và gửi về địa chỉ Ban biên tập:

Văn phòng Hội Sinh lý học Việt Nam
Tầng 1, Nhà B2, Trường Đại học Y Hà Nội,
Số 1, Phố Tôn Thất Tùng, Quận Đống Đa, TP Hà Nội

2. Một số yêu cầu cụ thể về bài đăng công trình nghiên cứu khoa học

- Bài gửi đăng chưa được đăng ở bất kỳ Tạp chí quốc gia nào.
- Tổng số trang của bài đăng công trình không quá 8 trang giấy A4, không quá 10 trang với bài tổng quan.
- Tổng số các đối tượng minh họa, kết quả (gồm hình, bảng, biểu) không quá 5 (gồm bảng, biểu, hình, ảnh, biểu đồ) và/hoặc 1/4 tổng số trang của bài báo. Tên các đối tượng được ghi theo số thứ tự cho mỗi loại (ví dụ hình 1, hình 2, bảng 1, bảng 2). Tên bảng được đặt ở trên, chính giữa bảng, tên hình, biểu đồ được đặt ở dưới, chính giữa hình, biểu đồ.
- Lệ phí đăng công trình nghiên cứu là 1.000.000 đồng/bài (quy trình 1, bài báo được chấp nhận đăng theo sắp xếp của tạp chí, đã bao gồm 4 quyền tạp chí) hoặc 2.000.000 đồng/bài (quy trình 2, bài báo được chấp nhận trong số gần nhất, đã bao gồm 4 quyền tạp chí). Kinh phí được thu khi tác giả gửi yêu cầu đăng bài và không hoàn trả kinh phí khi bài báo bị từ chối đăng. Thông tin tài khoản của Hội Sinh lý học Việt Nam như sau:

Chủ tài khoản: **Hội Sinh lý học Việt Nam**

Số tài khoản: **6 4567 6668** tại **Ngân hàng Quân đội (MB)**, chi nhánh Thanh Xuân

- Trình tự các mục trong bài:
 - + Tên bài báo: Được viết ngắn gọn, thể hiện được nội dung chính của bài báo và bắt đầu bằng danh từ
 - + Họ và tên các tác giả, địa chỉ cơ quan, nơi thực hiện công trình (không ghi học hàm, học vị, chức danh). Tác giả thực hiện chính được viết đầu tiên, tác giả chịu trách nhiệm khoa học về bài báo được viết cuối cùng nếu có (ví dụ tên thầy hướng dẫn). Cuối trang thứ nhất của bài báo cần ghi rõ tên tác giả chịu trách nhiệm khoa học về bài báo, kèm theo địa chỉ liên lạc, địa chỉ email và số điện thoại. Liệt kê đầy đủ tất cả các tác giả tham gia bài báo, đề nghị không viết “và cộng sự”.
 - + Tóm tắt tiếng Việt: Viết không quá 300 từ, viết dưới dạng bài văn xuôi thể hiện được mục tiêu, đối tượng nghiên cứu, phương pháp nghiên cứu, kết quả chính của nghiên cứu và kết luận. Từ khóa không quá 5 từ, cụm từ.
 - + Tên bài báo và tóm tắt bằng tiếng Anh đặt ở cuối bài báo, sau tài liệu tham khảo, cần được dịch đầy đủ chính xác từ tên bài báo, tóm tắt và từ khóa bằng tiếng Việt.
 - + Nội dung toàn văn gồm:

- ✓ Đặt vấn đề (bao gồm cả mục tiêu nghiên cứu của đề tài): Cần nêu rõ lý do hoặc giả thuyết nghiên cứu, mục tiêu nghiên cứu (không trùng lặp với tên bài báo).
- ✓ Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Viết ngắn gọn, đầy đủ thông tin bao gồm: đối tượng nghiên cứu, thiết kế nghiên cứu, công cụ nghiên cứu, phương pháp thu thập số liệu, phương pháp phân tích số liệu, đạo đức nghiên cứu.
- ✓ Kết quả nghiên cứu: được thể hiện bằng các bảng, biểu đồ, hình hoặc bằng lời.
- ✓ Bàn luận (bàn luận có thể viết chung với kết quả nghiên cứu, trong trường hợp viết chung thì đề mục cần ghi rõ "Kết quả và bàn luận"): tác giả cần so sánh kết quả nghiên cứu của mình với các tác giả khác và lý giải về kết quả thu được.
- ✓ Kết luận: viết ngắn gọn, trả lời đầy đủ mục tiêu đề ra.
- ✓ Khuyến nghị: nếu có.
- ✓ Lời cảm ơn: cảm ơn quỹ tài trợ, nơi thực hiện, cộng sự đóng góp cho công trình.
- ✓ Tài liệu tham khảo

3. Quy định về tài liệu tham khảo

- Tài liệu tham khảo (không quá 15 tài liệu) được xếp theo thứ tự vần chữ cái A, B, C..., tiếng Việt trước, tiếng nước ngoài sau.
- Nếu tài liệu là tạp chí thì ghi tên tác giả, năm xuất bản, tên bài, tên tạp chí, tập, số, trang (đầu và cuối). Ví dụ:
 - + **Dean P, Michell IJ, Redgrave P (1988)**, Responses resembling defensive behaviour produced by microinjection of glutamate into superior colliculus of rats. *Neuroscience*, 24(2):501-510.
- Trường hợp tài liệu tham khảo có từ 10 tác giả trở xuống thì ghi đầy đủ họ tên của 10 tác giả. Trong trường hợp có từ 11 tác giả trở lên thì ghi đầy đủ họ, tên của 5 tác giả đầu tiên, sau đó viết "và cs" nếu bài báo viết bằng tiếng Việt hoặc "et al" nếu bài báo viết bằng tiếng nước ngoài. Ví dụ:
 - + **Dommett E, Coizet V, Blaha CD, Patricia G, Carol C et al (2005)**, How visual stimuli activate dopaminergic neurons at short latency. *Science*, 307(5714):1476-1479.
- Nếu là sách chuyên khảo thì ghi tên tác giả, năm xuất bản, tên sách, nhà xuất bản, TP xuất bản, trang tham khảo. Ví dụ:
 - + **Stein BE, Meredith MA (1993)**, The merging of the senses. Cambridge, MA: MIT, pp.230-235.
- Nếu là một chương trong sách thì ghi tên tác giả của chương, năm xuất bản, tên chương, tên sách, tên người biên tập, thành phố xuất bản, nhà xuất bản, trang tham khảo. Ví dụ:
 - + **Gerfen CR, Wilson CJ (1996)**, The basal ganglia. In: *Handbook of chemical neuroanatomy*, Vol 12: Integrated systems of the CNS, Part III. (Swanson LW, Bjorklund A, Hokfelt T, eds), Amsterdam: Elsevier, pp.371 - 468.
- Nếu tài liệu không thuộc hệ chữ Latinh thì phiên âm tên tác giả (theo tiếng Latinh) và dịch toàn bộ phần còn lại ra tiếng Việt, sau đó mở ngoặc ghi chú tiếng của tài liệu đó. Ví dụ: (tiếng Nga).
- Các tài liệu đưa ra phải được trích dẫn đầy đủ trong nội dung bài báo. Trong đó ít nhất 50% số tài liệu tham khảo cần xuất hiện trong phần bàn luận.

4. Yêu cầu đối với các bài tổng quan, thông báo khoa học và bài dịch

- Đối với các bài Tổng quan cần có đầy đủ các tài liệu tham khảo và nguồn số liệu được trích dẫn trong bài. Tác giả bài Tổng quan được ghi rõ chức danh khoa học, học vị, chuyên ngành, địa chỉ cơ quan (ghi ở cuối trang đầu của bài Tổng quan). Nếu bài tổng quan dài, Ban biên tập sẽ chia làm 2 kỳ, mỗi kỳ dài không quá 10 trang, kể cả hình ảnh, bảng, biểu và tài liệu tham khảo. Số tài liệu tham khảo không quá 20 tài liệu.
- Đối với các bài Thông tin khoa học, các bài dịch cần ghi rõ xuất xứ của nguồn dữ liệu được sử dụng để viết bài thông tin hoặc bài dịch. Đối với bài dịch cần photocopy toàn văn bản bài báo tiếng nước ngoài gửi kèm theo bản dịch.
- Đối với bài tổng quan và các bài thông tin khoa học, tác giả gửi đăng sẽ không phải nộp lệ phí khoa học.

MỤC LỤC

CÁC BÀI ĐĂNG CÔNG TRÌNH	TRANG
CÁC YẾU TỐ ẢNH HƯỞNG ĐẾN DẪN TRUYỀN VẬN ĐỘNG CÁC DÂY THẦN KINH CHÀY SAU, MẮC SÂU VÀ THỜI GIAN TIỀM TÀNG PHẢN XẠ H Ở NGƯỜI BÌNH THƯỜNG ĐỘ TUỔI 40-60	1
<i>Lương Linh Ly, Nguyễn Hữu Thanh</i>	
NGHIÊN CỨU TINH SẠCH PROTEIN hnRNPK BẰNG PHƯƠNG PHÁP SẮC KÝ	11
<i>Lê Quang Dũng, Vũ Thị Minh Châu, Nguyễn Trung Kiên, Phạm Văn Trà, Bùi Thị Vân Khánh</i>	
ĐẶC ĐIỂM CẤU TRÚC GIÁC NGỦ CỦA NGƯỜI BỆNH MẮC HỘI CHỨNG NGỪNG THỞ DO TẮC NGHẼN KHI NGỦ TẠI BỆNH VIỆN ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI	20
<i>Trần Trọng Đạt, Lê Đình Tùng</i>	
MỐI LIÊN QUAN CỦA MỘT SỐ CHỈ SỐ VIÊM VỚI CÁC ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG VÀ CẬN LÂM SÀNG Ở NGƯỜI BỆNH MÀY ĐAY MẠN TÍNH	28
<i>Hoàng Danh Tân, Lê Đình Tùng, Bùi Văn Dân</i>	
NGHIÊN CỨU ĐÁP ỨNG GIAO CẢM DA Ở NGƯỜI BỆNH ĐÁI THÁO ĐƯỜNG TYP 2	36
<i>Nguyễn Thị Ly, Hồ Thị Kim Thanh, Lê Đình Tùng</i>	
MỨC ĐỘ MẤT ĐOẠN LỚN CỦA ADN TY THỂ Ở BỆNH NHÂN UNG THƯ ĐẠI TRỰC TRÀNG	45
<i>Phạm Thị Bích, Tạ Văn Tờ, Trịnh Hồng Thái</i>	
ĐÁNH GIÁ CHẤT LƯỢNG CUỘC SỐNG Ở NGƯỜI BỆNH NHỒI MÁU CƠ TIM SAU CAN THIỆP ĐỘNG MẠCH VÀNH TẠI VIỆN TIM MẠCH VIỆT NAM	53
<i>Nguyễn Thị Hạnh, Chu Dũng Sĩ</i>	
ĐẶC ĐIỂM SỬ DỤNG THUỐC CHỐNG ĐÔNG Ở NHỮNG NGƯỜI BỆNH CÓ CHỈ ĐỊNH THỦ THUẬT CẮT MÁY TẠO NHỊP VĨNH VIỄN TẠI VIỆN TIM MẠCH VIỆT NAM	61
<i>Trần Song Giang, Chu Dũng Sĩ, Nguyễn Thị Hiền</i>	

**CÁC YẾU TỐ ẢNH HƯỞNG ĐẾN DẪN TRUYỀN VẬN ĐỘNG CÁC DÂY THẦN KINH
CHÀY SAU, MÁC SÂU VÀ THỜI GIAN TIỀM TÀNG PHẢN XẠ H
Ở NGƯỜI BÌNH THƯỜNG ĐỘ TUỔI 40-60**

Lương Linh Ly^{1,*}, Nguyễn Hữu Thanh²

¹Đại học Quốc Tế Hồng Bàng,

²Đại học Y Hà Nội

*Tác giả chịu trách nhiệm chính

Email: lyluonglinh@gmail.com

Điện Thoại: 0904 368 138

TÓM TẮT

Đo dẫn truyền thần kinh vận động và phản xạ H là hai kỹ thuật phổ biến được áp dụng trên chi dưới, nhằm hỗ trợ xác định tổn thương dây thần kinh, cơ ở chi dưới. Mục tiêu nghiên cứu nhằm xác định mối tương quan giữa tuổi, giới, chiều cao, chiều dài chi dưới, chu vi cổ chân tới thời gian tiềm tàng vận động, biên độ co cơ đáp ứng, tốc độ dẫn truyền vận động ở các dây thần kinh chày sau, mạc sâu; thời gian tiềm tàng của phản xạ Hoffmann ở dây thần kinh chày sau. Nghiên cứu được thực hiện trên 34 nam và 34 nữ, được chia đều thành 2 nhóm tuổi 40-50 và 51-60. Kết quả nghiên cứu cho thấy có mối tương quan đồng biến chặt chẽ giữa tuổi với HRL và tương quan nghịch biến với MCV ở nữ; nam giới có DML, HRL dài hơn, Am lớn hơn, MCV nhanh hơn nữ giới; Chiều cao, chiều dài chi dưới và chu vi cổ chân có tương quan đồng biến với HRL ở nam giới; Không tìm thấy mối tương quan với DML, Am, MCV ở cả ba chỉ số trên.

Từ khóa: đo dẫn truyền thần kinh vận động, phản xạ H

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Chẩn đoán điện thần kinh cơ đã và đang trở thành một phần quan trọng không thể thiếu trong chẩn đoán bệnh lý thần kinh cơ, giúp đánh giá dẫn truyền xung thần kinh, khảo sát tổn thương thần kinh ngoại biên như thoái hóa sợi trục, tổn thương dạng hủy myelin. Hiện nay, đo dẫn truyền thần kinh vận động (DTTKVĐ) và đo phản xạ Hoffmann (PXH) là hai phương pháp phổ biến được áp dụng trên chi dưới, nhằm hỗ trợ xác định tổn thương dây thần kinh, cơ ở chi dưới [1]. Đo DTTKVĐ và PXH là hai kỹ thuật ghi nhận lại một cách chọn lọc các đáp ứng cơ sau các kích thích thần kinh. Đo DTTKVĐ nhằm nghiên cứu khả năng dẫn truyền của các dây thần kinh ngoại biên bao gồm: thời gian tiềm tàng vận động ngoại biên (DML), tốc độ dẫn truyền vận động (MCV), biên độ (Am) [1], [12], [10] giúp phát hiện sớm và xác định phần nào bản chất tổn thương dây thần kinh vận động (giảm MCV do hủy bao myelin hay giảm Am do tổn thương sợi trục),

đánh giá chức năng rễ thần kinh ngoại vi, khớp thần kinh-cơ và cơ. PXH thường khảo sát thời gian tiềm tàng sóng H (HRL) nhằm đánh giá chủ yếu sợi ly tâm và hướng tâm của rễ S1[1]. Từ đó giúp các nhà lâm sàng hướng đến chẩn đoán nguyên nhân và điều trị bệnh có hiệu quả.

Đo DTTKVĐ lần đầu tiên được Helmholtz ghi lại vào năm 1850 [13] và phải đến 60 năm sau PXH mới được mô tả bởi tác giả Hoffmann [10]. Từ đó đến nay đã có nhiều công trình nghiên cứu các chỉ số DTTKVĐ, PXH ở người bình thường và trong các bệnh lý thần kinh – cơ [13],[9],[14]. Tuổi càng cao quá trình thoái hóa càng phát triển. Theo Shapiro, trên 40 tuổi quá trình lão hóa bắt đầu xuất hiện những tổn thương thần kinh sớm [21]. Tại Việt Nam, gần đây nhất Lê Văn Sơn và cs (2000) đã công bố trị số tham chiếu DTTKVĐ ở chi dưới độ tuổi 40 - 60 tính đến nay đã được 17 năm [4]. Khi so sánh chiều cao người Việt Nam bình thường năm 1999 [2] so với năm 1975 [6]

của Bộ Y tế, chúng tôi nhận thấy chiều cao trung bình ở nam đã tăng 3,7cm và ở nữ tăng 3cm, mà theo Kimura DTTKVĐ phụ thuộc vào chiều cao, chiều dài chi dưới [13]. Vì vậy, số liệu này có thể đã cũ và không còn phù hợp với hiện tại. Do đó, chúng ta cần có một giá trị tham chiếu riêng cho độ tuổi 40-60. Hiện nay, tại Việt Nam, chưa có các đề tài công bố về mối liên quan giữa các yếu tố tuổi, giới và chỉ số hình thái đối với đặc điểm dẫn truyền vận động ở các dây thần kinh chày sau, mấu sâu. Cùng với đề tài về giá trị tham chiếu cho độ tuổi 40-60 [7], chúng tôi thực hiện đề tài này với mục tiêu: *Xác định mối tương quan giữa tuổi, giới, chiều cao, chiều dài chi dưới, chu vi cổ chân tới thời gian tiềm tàng vận động, biên độ co cơ đáp ứng, tốc độ dẫn truyền vận động ở các dây thần kinh chày sau, mấu sâu; thời gian tiềm tàng của phản xạ Hoffmann ở dây thần kinh chày sau.*

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Tiêu chuẩn lựa chọn

- Nam, nữ khỏe mạnh trong độ tuổi 40 - 60, BMI từ 18,5 - 25, khám toàn thân, mạch, nhiệt độ, nhịp thở, huyết áp nằm trong giới hạn bình thường.
- Hiện không mắc các bệnh liên quan đến thần kinh cơ: bệnh lý đa dây thần kinh, viêm cơ, loạn dưỡng cơ, ... khám không có triệu chứng lâm sàng bất thường về thần kinh cơ.
- Tiền sử không mắc các bệnh lý toàn thân như đái tháo đường, hội chứng Guillian – Barré, CIDP, các bệnh lý tổn thương thần kinh ngoại vi, bệnh lý tủy sống, các bệnh tim mạch, hô hấp, huyết học, rối loạn đông máu, nhiễm trùng máu, tổn thương da, mạch máu các chi.
- Đồng ý tham gia nghiên cứu và hợp tác khi thực hiện.

Tiêu chuẩn loại trừ

- Tuổi: các đối tượng < 40 hoặc > 60 tuổi, BMI < 18,5 hoặc > 25.

- Hiện tại hoặc tiền sử mắc các bệnh lý gây ảnh hưởng đến tốc độ, biên độ và hình dạng sóng DTTKVĐ, hoặc đang sử dụng thuốc, máy móc hỗ trợ.

- Không hợp tác khi thực hiện hoặc không đồng ý tham gia nghiên cứu.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Thời gian và địa điểm nghiên cứu:

Nghiên cứu được tiến hành từ tháng 10/2016 đến tháng 4/2017, tại phòng điện cơ, Trung tâm Y khoa số 1, Bệnh viện Đại học Y Hà Nội.

Thiết kế nghiên cứu: mô tả cắt ngang

Cách lấy mẫu và cỡ mẫu:

- Phương pháp chọn mẫu: Chọn mẫu thuận tiện. Đối tượng là các bác sĩ, y tá, hộ lý, nội trợ, người làm kinh doanh đang làm việc tại Hà Nội trong quần thể dân cư 40-60 tuổi.

- Cỡ mẫu: Công thức tính cỡ mẫu cho xác định một trị số trung bình:

$$N = Z_{1-\alpha/2}^2 \frac{s^2}{(\bar{X} \cdot \epsilon)^2}$$

- + N: cỡ mẫu nghiên cứu cần có.
- + s: độ lệch chuẩn, được tính từ nghiên cứu trước.
- + X: giá trị trung bình từ nghiên cứu trước.
- + ϵ : mức sai lệch tương đối giữa tham số mẫu và tham số quần thể. Giá trị này giao động từ 0,05–0,5 (thông thường từ 0,2–0,3).
- + $Z_{1-\alpha/2}^2$, Z score tương ứng với mức ý nghĩa thống kê mong muốn, tra bảng hệ số tin cậy 95%, kiểm định hai phía tương ứng với $Z_{1-\alpha/2}=1,96$.

Ở nghiên cứu này, chúng tôi dựa vào nghiên cứu trước của bác sĩ Lan Hương 2016: nghiên cứu sự dẫn truyền vận động các dây thần kinh chày sau, mấu sâu và thời gian tiềm tàng của phản xạ Hoffmann ở người bình thường độ tuổi 25-40. Sau khi tính toán theo công thức vừa nêu, cỡ mẫu chúng tôi chọn là 68 người gồm: 34 nam và 34 nữ, chia đều vào 2 nhóm tuổi 40-50 và 51-60.

2.3. Phương pháp xử lý số liệu

Các số liệu nghiên cứu được xử lý và phân tích trên phần mềm thống kê y học IBM SPSS 23.0. Khi so sánh hai giá trị trung bình, dùng kiểm định T - test đối với biến phân bố chuẩn và kiểm định test Wilcoxon đối với biến phân bố không chuẩn. Với $p < 0,05$ thể hiện sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ở khoảng tin cậy

95%. Với $p < 0,01$ thể hiện sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ở khoảng tin cậy 99%.

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Ảnh hưởng của tuổi đến các chỉ số dẫn truyền vận động, phản xạ Hoffmann ở dây chày sau, mạc sâu

3.1.1. Ở nam giới

Bảng 3.1. Mỗi tương quan giữa giá trị các biến nghiên cứu và tuổi ở nam giới

Dây thần kinh		DML1	DML2	Am1	Am2	MCV	HRL1	HRL2
Mác sâu	r	0,341	0,288	-0,218	-0,223	-0,123		
	p	0,059	0,098	0,216	0,205	0,489		
Chày sau	r	0,158	0,253	-0,151	-0,059	-0,194	0,176	0,241
	p	0,373	0,148	0,393	0,742	0,271	0,318	0,171

Nhận xét: Kết quả bảng trên cho thấy ở nam giới, không có mối tương quan giữa tuổi và thời gian tiềm tàng vận động, biên

độ co cơ đáp ứng, tốc độ dẫn truyền vận động và thời gian tiềm tàng phản xạ H của dây mạc sâu và chày sau, $p > 0,05$.

3.1.2. Ở nữ giới

Bảng 3.2. Mỗi tương quan giữa giá trị các biến nghiên cứu và tuổi ở nữ giới

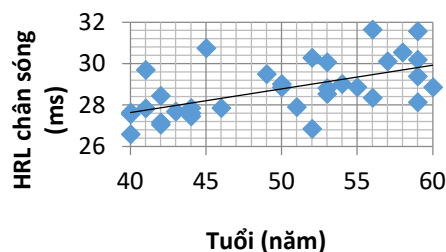
Dây TK		DML1	DML2	Am1	Am2	MCV	HRL1	HRL2
Mác sâu	r	0,073	0,046	-0,79	-0,023	-0,199		
	p	0,684	0,796	0,655	0,898	0,259		
Chày sau	r	0,226	0,371	-0,257	-0,315	-0,360	0,590	0,507
	p	0,199	0,071	0,142	0,070	0,036*	0,000*	0,002*

Nhận xét: Kết quả bảng trên ở nữ giới cho thấy:

- Ở dây mạc sâu: không có mối tương quan giữa tuổi và thời gian tiềm tàng vận động, biên độ co cơ đáp ứng, tốc độ dẫn truyền vận động, $p > 0,05$.
- Ở dây chày sau: tuổi có mối tương quan

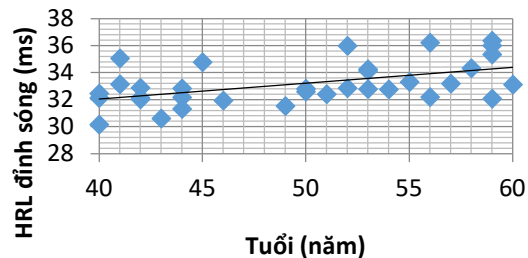
nghịch biến với tốc độ dẫn truyền ($p < 0,05$; $r = -0,360$) nhưng lại tương quan đồng biến chặt chẽ với thời gian tiềm tàng phản xạ Hoffmann ($p < 0,05$; r đỉnh sóng = 0,590; r chân sóng = 0,507) Các biểu đồ dưới đây thể hiện rõ hơn mối tương quan giữa HRL với tuổi:

$$\text{HRL chân sóng} = 23,070 + 0,114 \times \text{tuổi}$$



Biểu đồ 3.1. Tương quan giữa tuổi và HRL chân sóng

$$\text{HRL đỉnh sóng} = 27,367 + 0,117 \times \text{tuổi}$$



Biểu đồ 3.2. Tương quan giữa tuổi và HRL đỉnh sóng

3.2. Ảnh hưởng của các chỉ số hình thái đến các chỉ số dẫn truyền vận động ngoại vi, phản xạ Hoffmann ở các dây thần kinh chày sau, mắt sâu

3.2.1. Ảnh hưởng của các chỉ số hình thái đến các chỉ số dẫn truyền vận động ngoại vi, phản xạ Hoffmann ở dây thần kinh chày sau

Bảng 3.3. Mối tương quan giữa các chỉ số hình thái và sự dẫn truyền vận động, thời gian tiềm tàng vận động phản xạ Hoffmann ở dây chày sau

Chỉ số			DML1	DML2	Am1	Am2	MCV	HRL1	HRL2
			Bờ sau MCT	Hố khoeo	Bờ sau MCT	Hố khoeo			
Nam n=34	Chiều cao	r	-0,037	0,262	-0,122	0,025	-0,127	0,444	0,510
		p	0,835	0,135	0,490	0,888	0,475	0,009*	0,002*
	Chiều dài chi dưới	r	-0,168	0,088	0,068	0,277	0,034	0,339	0,352
		p	0,343	0,621	0,702	0,113	0,850	0,037*	0,041*
	Chu vi cổ chân	r	-0,249	0,073	-0,057	-0,005	-0,038	0,403	0,467
		p	0,155	0,682	0,750	0,977	0,829	0,018*	0,005*
Nữ n=34	Chiều cao	r	-0,076	0,044	0,464	0,432	-0,018	-0,377	-0,164
		p	0,670	0,806	0,060	0,110	0,918	0,208	0,355
	Chiều dài chi dưới	r	-0,112	-0,069	0,221	0,354	0,110	-0,286	-0,204
		p	0,529	0,697	0,210	0,070	0,537	0,102	0,247
	Chu vi cổ chân	r	-0,229	-0,107	0,258	0,163	0,052	-0,224	-0,086
		p	0,193	0,546	0,102	0,356	0,769	0,202	0,628

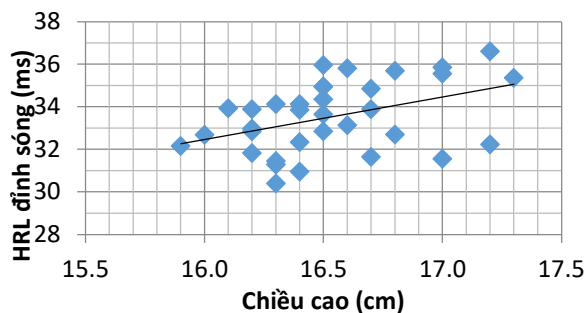
Nhận xét: Từ bảng trên, chúng tôi nhận thấy, trên dây thần kinh chày sau:

- Thời gian tiềm tàng vận động, biên độ co cơ đáp ứng, tốc độ dẫn truyền không có mối tương quan với chiều cao và chiều dài chi dưới, chu vi cổ chân ($p>0,05$), ở cả nam giới và nữ giới.
- Thời gian tiềm tàng PXH có mối tương quan đồng biến chặt chẽ với chiều cao,

chiều dài chi dưới, chu vi cổ chân ($p<0,05$; $r>0,3$) ở nam giới; nhưng biến này ở nữ giới không tương quan với các chỉ số hình thái.

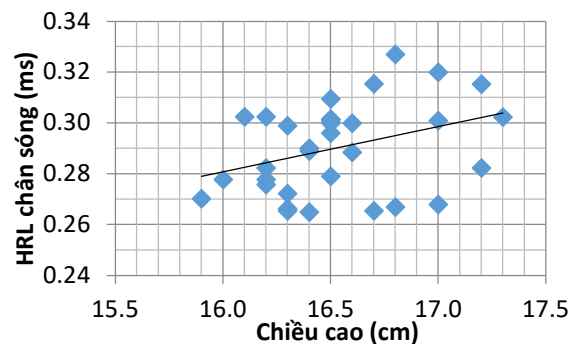
Các biểu đồ dưới đây thể hiện rõ hơn mối tương quan thuận giữa HRL với chiều cao và chiều dài chi dưới ở nam giới:

HRL đỉnh sóng=0,537+0,200×chiều cao



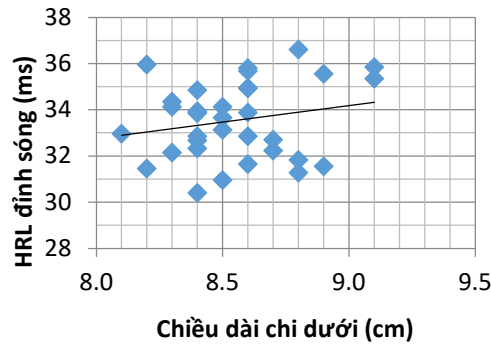
Biểu đồ 3.3. Tương quan giữa chiều cao và HRL đỉnh sóng

HRL chân sóng=0,144+0,174×chiều cao



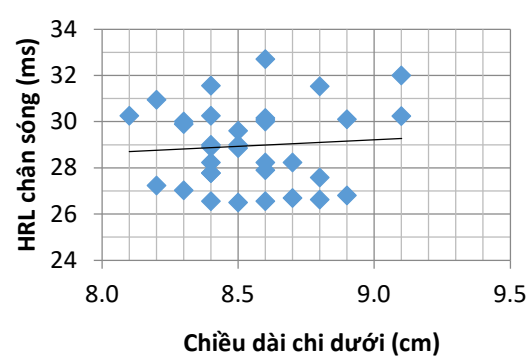
Biểu đồ 3.4. Tương quan giữa chiều cao và HRL chân sóng

$$\text{HRL đỉnh sóng} = 21,285 + 0,143 \times \text{CDCD}$$



Biểu đồ 3.5. Tương quan giữa chiều dài chi dưới và HRL chân sóng

$$\text{HRL chân sóng} = 24,135 + 0,056 \times \text{CDCD}$$



Biểu đồ 3.6. Tương quan giữa chiều dài chi dưới và HRL đỉnh sóng

3.3. Ảnh hưởng của các chỉ số hình thái đến các chỉ số dẫn truyền vận động ngoại vi ở dây thần kinh mạc sâu

Bảng 3.4. Mối tương quan giữa các chỉ số hình thái và sự dẫn truyền vận động dây thần kinh mạc sâu

Chỉ số			DML1	DML2	Am1	Am2	MCV
			Cổ chân	Cổ xương mác	Cổ chân	Cổ xương mác	
Nam n=34	Chiều cao	r	0,073	0,306	-0,097	-0,148	-0,220
		p	0,681	0,078	0,584	0,402	0,211
	Chiều dài chi dưới	r	-0,039	0,210	0,134	0,076	-0,090
		p	0,829	0,234	0,450	0,669	0,613
	Chu vi cổ chân	r	0,002	0,203	0,073	0,010	-0,104
		p	0,990	0,249	0,681	0,957	0,559
Nữ n=34	Chiều cao	r	0,057	0,148	0,017	-0,136	0,129
		p	0,748	0,404	0,923	0,442	0,468
	Chiều dài chi dưới	r	-0,120	-0,032	-0,023	-0,173	0,273
		p	0,499	0,858	0,898	0,328	0,118
	Chu vi cổ chân	r	-0,335	-0,206	0,099	0,028	0,148
		p	0,053	0,243	0,576	0,874	0,403

Nhận xét: Từ bảng trên, chúng tôi nhận thấy, không có mối tương quan giữa các chỉ số chiều cao, chiều dài chi dưới, chu vi cổ chân với thời gian tiềm tàng, biên độ, tốc độ sóng dẫn truyền vận động dây thần kinh mạc sâu, $p > 0,05$.

4. BÀN LUẬN

4.1. Ảnh hưởng của tuổi đến các chỉ số dẫn truyền vận động, phản xạ Hoffmann ở dây chày sau, mạc sâu

Kết quả bảng 3.1 và 3.2 cho thấy hầu hết không có mối tương quan giữa tuổi và các chỉ số nghiên cứu. Ở nam giới, không có sự khác biệt về DML, Am, MCV, HRL ở 2 dây chày sau và mạc sâu. Mặt khác ở nữ giới, HRL rất khác biệt giữa 2 nhóm tuổi ($p < 0,05$) và tương quan đồng biến rất chặt chẽ với tuổi ($r = 0,590$; $p = 0,000$). Mối tương quan này được chúng tôi thể hiện qua đồ thị 3.1, 3.2. Bên cạnh đó, còn có tương quan nghịch biến

giữa MCV với tuổi ($r = -0,360$; $p = 0,036$) nhưng lại không có sự khác biệt giữa 2 nhóm tuổi. Kết quả như vậy có thể là do ở nữ giới bắt đầu xuất hiện tổn thương thoái hóa bao myelin ở sợi cảm giác của dây thần kinh chày sau. Để khẳng định rõ thêm nguyên nhân cần có thêm những nghiên cứu về dẫn truyền cảm giác trên chi dưới ở độ tuổi 40-60. Michael không tìm thấy mối tương quan đáng kể giữa tuổi và các thông số dẫn truyền vận động [15]. Rivne cho rằng không có mối liên quan giữa DML và tuổi [17]. Shapiro cho rằng tuổi có ảnh hưởng ít tới MCV [21]. Ở tuổi trưởng thành, MCV khá ổn định, nhưng có xu hướng giảm ít khi tăng tuổi lên từ sau 20 tuổi. Đến 40 tuổi, xu hướng này mới rõ ràng hơn. Biên độ, theo Shapiro, khá ổn định và giảm chậm sau 60 tuổi [21].

Khác với nhận định này, một số tác giả khác cho rằng tuổi tỉ lệ nghịch với MCV. Khi tuổi tăng lên 10 năm, MVC giảm đi khoảng 0,8m/s [1],[13]. Nhóm người trẻ hơn thì có DML dài hơn so với nhóm người già hơn. MCV giảm trung bình theo Dorfman và Bosley là 0,16 m/s/năm, theo Letx và Gerr là 0,13 m/s/năm, 0,8 m/s/10 năm với Stetson [30]. Rivne kết luận tuổi có tương quan nghịch với MCV dây chày ($r = -0,471$), nhưng không có liên hệ gì với dây mác. Điều này có thể giải thích dựa trên cấu tạo về giải phẫu của 1 dây thần kinh tiến hành khảo sát [17].

Từ kết quả bảng 3.2, chúng tôi tìm thấy mối tương quan đồng biến giữa HRL và tuổi kết quả này cũng tương đồng với nhận định của một số tác giả. Lachman: tuổi có mối tương quan với HRL ($r = 0,21$) [20]. Braddom và Johnson cũng nhận xét HRL có tương quan thuận với tuổi [11],[26]. Nguyên nhân là do khi tuổi tăng lên, thoái hóa mất bao myelin sợi trục, cơ thể giảm số lượng sợi thần kinh, giảm đường kính sợi thần kinh và thay đổi cấu trúc màng thần kinh, dẫn đến sự tăng HRL và giảm MCV theo tuổi [27]. Nhận

định này cũng tương đồng với kết quả của chúng tôi về MCV trên dây chày sau tương quan nghịch biến với tuổi (bảng 3.2). Đối với sự suy giảm Am theo tuổi, nguyên nhân là do sự teo cơ, mất dần số lượng sợi cơ, giảm đường kính sợi cơ, suy giảm chức năng các sợi cơ còn lại [22],[16]. Trong nghiên cứu của chúng tôi Am có giảm giữa 2 nhóm tuổi nhưng không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.

4.2. Ảnh hưởng của chiều cao đến các chỉ số dẫn truyền vận động, phản xạ Hoffmann ở dây chày sau, mác sâu

Bảng 3.3, 3.4 cho thấy chiều cao, chiều dài chi dưới có mối tương quan đồng biến chặt chẽ với HRL. Kết luận của chúng tôi tương tự với nhận định của Campbell, Lang, Rivne cũng trong nghiên cứu của mình [17]. Soudmand cho rằng khi cố định tuổi và nhiệt độ, MCV giảm 0,17m/s khi tăng 1cm chiều cao [25]. Stetson kết luận khi cố định giới tính, MCV giảm 0,27m/s khi tăng mỗi cm chiều cao [8]. Jaggar, Thakur, Michael cũng kết luận ảnh hưởng của chiều cao đến MCV chiếm 7-16% [24],[19]. Ngoài việc tăng chiều cao dẫn đến sự tăng khoảng cách dẫn truyền của xung thần kinh, mối tương quan nghịch giữa đường kính sợi thần kinh và chiều cao có thể giải thích cả sự giảm MCV và DML. Campbell, Soudmand nhận định sự giảm đường kính sợi trục xảy ra đột ngột ở các chi, đặc biệt là chi dưới [25]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, MCV không có tương quan nghịch biến với chiều cao là do đối tượng của chúng tôi lấy là tuổi 40-60, tuổi này bắt đầu xuất hiện những thoái hóa bao myelin nên kết quả không được như các nghiên cứu trước đây.

Kết quả bảng 3.3, 3.4 và đồ thị 3.3, 3.4 cho thấy HRL có mối tương quan thuận chặt chẽ với chiều cao ở nam giới (r chân sóng = 0,444, r đỉnh sóng = 0,510). Từ kết quả này, chúng tôi xây dựng phương trình tuyến tính đối với nam:

HRL chân sáng (ms) = $0,144 + 0,174 \times \text{chiều cao (cm)}$

HRL đỉnh sáng (ms) = $0,537 + 0,200 \times \text{chiều cao (cm)}$

Lachman cũng thừa nhận mối tương quan này của HRL với chiều cao ($r = 0,66$) và với tuổi ($r = 0,19$), ông xây dựng công thức:

$\text{HRL (ms)} = 2,74 + 0,05 \times \text{tuổi (năm)} + 0,14 \times \text{chiều cao (cm)} \pm 1,4 \text{ (SE)}$ [18].

Theo Braddom và Johnson, chiều cao và tuổi cùng có mối tương quan thuận chiều chặt chẽ với HRL [26]. Tuy nhiên, theo bảng 3.3 thì ở nữ giới không có mối tương quan giữa chiều cao và HRL là do tuổi này bắt đầu có những thoái hóa mất bao myelin, còn ở nam giới thì chưa xuất hiện sự thoái hóa. Kết quả này hoàn toàn phù hợp với kết quả và giải thích của chúng tôi ở mục 4.6.1.

Như vậy, khi chẩn đoán bệnh lý thần kinh - cơ với phương pháp đo dẫn truyền thần kinh và phản xạ Hoffmann, cần xem xét yếu tố chiều cao đối với những người thấp hơn hoặc cao hơn so với bình thường ở nam giới, tránh việc kết quả nhận được có thể bị ảnh hưởng một cách đáng kể.

4.3. Ảnh hưởng của chiều dài chi dưới đến các chỉ số dẫn truyền vận động, phản xạ Hoffmann ở dây chày sau, mức sâu

Ở bảng 3.3, 3.4 và biểu đồ 3.3, giống như chiều cao, chiều dài chi dưới có tương quan thuận chiều với HRL ở nam giới. Kết quả này tương tự với Thakur, Stetson trong nghiên cứu của mình [8]. Chiều dài chi dưới càng lớn, chiều dài sợi trục thần kinh càng lớn, thời gian dẫn truyền xung thần kinh càng lớn. Do vậy, chiều dài chi dưới cũng có mối tương quan thuận với HRL. Chúng tôi có kết luận tương tự với các nghiên cứu Braddom và Johnson, Alrowayeh, Kimura: HRL có tương quan thuận với chiều dài chi dưới [13],[3],[26]. Phương

trình tương quan tuyến tính ở nam giới được chúng tôi lập nên là:

HRL chân sáng (ms) = $24,135 + 0,056 \times \text{chiều dài chi dưới (cm)}$

HRL đỉnh sáng (ms) = $21,285 + 0,143 \times \text{chiều dài chi dưới (cm)}$

Braddom và Johnson đã xây dựng mô hình tương quan giữa chiều dài chi dưới, tuổi và HRL [26].

Giải thích cho sự ảnh hưởng của chiều dài chi dưới đến các chỉ số nghiên cứu tương tự như giải thích sự ảnh hưởng chiều cao đến các chỉ số này.

Sở dĩ không có tương quan giữa chiều dài chi dưới với HRL ở nữ là do ở độ tuổi 40-60 đã xuất hiện các tổn thương thoái hóa dây thần kinh sớm nên thời gian tiềm có thể dài hơn so với trước. Vì vậy, HRL ở nữ giới không còn tương quan với chiều dài chi dưới.

4.4. Ảnh hưởng của chu vi cổ chân đến các chỉ số dẫn truyền vận động, phản xạ Hoffmann ở dây chày sau, mức sâu

Chúng tôi nhận thấy trong bảng 3.3 và 3.4 chu vi cổ chân hầu hết không có tương quan với các chỉ số còn lại. Mặc dù các tác giả Thakur, Nguyễn Hữu Công trong nghiên cứu của mình lại có nhận định Am có tương quan nghịch biến với chu vi cổ chân [1],[23]. Tác động của chu vi cổ chân đến Am là do khối lượng xương và các mô dưới da. Khối lượng xương được cho là có mối tương quan thuận với chiều cao. Mặt khác, sự liên quan giữa chu vi cổ chân và biên độ có thể giải thích bằng chiều sâu mô dưới da. Đây là yếu tố chính quyết định khoảng cách giữa dây thần kinh tiến hành khảo sát và vị trí đặt điện cực ghi. Điện cực càng gần dây thần kinh thì biên độ vận động càng lớn [1]. Chúng tôi thu được kết quả chu vi cổ chân không có tương quan với Am là vì độ tuổi 40-60, có sự thoái hóa làm giảm số lượng sợi trục thần kinh, giảm số lượng và kích thước sợi cơ.

5. KẾT LUẬN

Từ kết quả nghiên cứu trên, chúng tôi đưa ra các kết luận như sau về mối tương quan giữa tuổi, giới, chiều cao, chiều dài chi dưới, chu vi cổ chân tới thời gian tiềm tàng vận động, biên độ co cơ đáp ứng, tốc độ dẫn truyền vận động ở các dây thần kinh chày sau, mác sâu; thời gian tiềm tàng của phản xạ Hoffmann ở dây thần kinh chày sau:

- Tuổi: có mối tương quan đồng biến chặt chẽ với HRL và tương quan nghịch biến với MCV ở nữ.

- Giới: nam giới có DML, HRL dài hơn, Am lớn hơn, MCV nhanh hơn nữ giới.

- Chiều cao:

Tương quan đồng biến với HRL ở nam giới

Không tìm thấy mối tương quan với DML, Am, MCV.

- Chiều dài chi dưới:

Tương quan đồng biến với HRL ở nam giới.

Không tìm thấy mối tương quan với DML, Am, MCV.

- Chu vi cổ chân:

Tương quan đồng biến với HRL ở nam giới.

Không tìm thấy mối tương quan với DML, Am, MCV.:

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Nguyễn Hữu Công (2013).** *Chẩn đoán điện và ứng dụng lâm sàng*. Nhà xuất bản Đại học Quốc gia thành phố Hồ Chí Minh, Thành phố Hồ Chí Minh.
2. **Lê Quang Cường (1999).** Phản xạ Hoffman ở 30 trường hợp người bình thường (21-24). *Kỷ yếu nghiên cứu khoa học Đại học Y Hà Nội 1999*, Hà Nội, 6.
3. **Đinh Thị Lan Hương (2016).** *Nghiên cứu sự dẫn truyền vận động các dây thần kinh chày sau, mác sâu và thời gian tiềm tàng của phản xạ Hoffmann ở người bình thường độ tuổi 25-40*, Khóa luận tốt nghiệp bác sĩ y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
4. **Lê Văn Sơn (2000).** *Ứng dụng kỹ thuật điện sinh lý nghiên cứu tổn thương dẫn*

truyền trong các dây thần kinh ngoại vi, Nhà xuất bản y học, Hà Nội.

5. **Lê Ngọc Trọng (2003).** *Các giá trị sinh học người Việt Nam bình thường thập kỷ 90 - thế kỷ XX*, Nhà xuất bản y học, Hà Nội.

6. **Nguyễn Tấn Gi Trọng (1975).** *Hàng số sinh học Việt Nam*, Nhà xuất bản y học, Hà Nội.

7. **Lương Linh Ly, Nguyễn Hữu Thanh (2022).** Dẫn truyền vận động các dây thần kinh chày sau, mác sâu và thời gian tiềm tàng phản xạ H ở người bình thường độ tuổi 40-60, *Tạp chí Sinh lý học Việt Nam*, 58-65.

8. **Albert JW, Stetson DS and Wolfe RA. (1992).** Effect of age, sex and anthropometric factors on nerve conduction measurements, *Muscle and Nerve*, 1095-1104.

8. **Dumitru D., Amato A.A., Zwarts M.J. (2002).** *Electrodiagnostic medicine* 2nd editon, Hanley and Belfus, Philadelphia.

9. **Goodgold T.C., Hoffmann J. (1961).** A study of abnormal reflex pattern in spasticity: *A new application*, *Amer J Phys Med*, 40-52.

10. **R Johnson and Braddom E (1974).** Standardization of H reflex and diagnostic use in S1 radiculopathy, *Arch PM and R*.

11. **Kimura J. (1984).** Principles and pitfalls of normal motor and sensory nerve conduction studies. *Muscle and Nerve*, 16, 415-429.

12. **Kimura J. (2001).** *Electrodiagnosis in diseases of nerve and muscle: principles and practice* 3rd edition, Oxford University Press, New York.

13. **Libman I., Mavor H. (1962).** Motor nerve conduction velocity measurement as a diagnostic tool. *Neurology*, 733-744.

14. **M. D. Michael, J. Aminoff and F.R.C.P (1998).** *Electromyography in Clinical Practice*, third editon, Churchill Livingstone, New York.

15. **Pecquery R., Dieudonne M.N., Boumediene A. et al (1998).** Androgen

receptors in human preadipocytes and adipocytes: regional specificities and regulation by sex steroids. *Am J Physiol*, **274C**, 1645–1652.

16. M.H. Rivner, Swift, T.R. and Malik K. (2001). Influence of age and height on nerve conduction. *Muscle and nerve*, 24(9), 1134-1141.

17. Rosati G., Aiello I., Serra G. et al (1981). The diagnostic value of H-index in S1 root compression. *The diagnostic value of H-index in S1 root compression*, **44(2)**, 171-172.

18. Satish V., Jagga L., Verma S.K. et al (2011). Effect of Aging and Anthropometric Measurements on Nerve Conduction Properties-A Review. *Journal of Exercise Science and Physiotherapy*, **7(1)**, 1-10.

19. B.T. Shahani, T. Lachman and R.R. Young (1980). Late responses as aids to diagnosis in peripheral neuropathy. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 43, 156-162.

20. Shapiro B.E., Preston D.C. (1998). Basic nerve conduction studies. *Electromyography and Neuromuscular Disorders*, 26-56.

21. Taylor W.E., Bhasin S., Singh R. et al (2003). The mechanisms of androgen effects on body composition: mesenchymal pluripotent cell as the target of androgen action. *J Gerontol*, **(58A)**, 1103–1110.

22. Thakur D. (2010). Nerve Conduction Study in Healthy Individuals: a Gender Based Study. *Health Renaissance*, **8(3)**, 169-175.

23. Thakur D. (2011). Influence of height on the nerve conduction study parameters of the peripheral nerves. *J. Clin. Diag. Res.*, **5(2)**, 260-263.

24. Ward LC, Soudmand R and Swift TR (1982). Effect of height on nerve conduction velocity. *Neurology*, (NY) 32, 407-410.

25. R Johnson and Braddom E (1974). H reflex: Review and classification with suggested clinical uses, *Arch PM and R*, 55, 412-417.

26. Wendell-Smith CP and Williams PL (1976). Some additional parametric variations between peripheral nerve fibre populations. *J Anat*, 105, 505-526

SUMMARY**POSTERIOR TIBIAL AND DEEP PERONEAL MOTOR NERVE CONDUCTION STUDIES AND H-REFLEX LATENCIES IN HEALTHY ADULTS AGED 40 – 60****Ly Luong Linh ¹, Thanh Nguyen Huu ²**¹Hong Bang International University,²Hanoi Medical University

The conduction of motor nerve and reflex H are two common techniques applied to the lower limbs to assist in determining damage to the nerves and muscles in the lower limbs. The objectives of study were to identify the correlation between age, gender, height, lower limb length, ankle circumference with latent movement time, muscle response amplitude, and conduction velocity in the posterior tibial and deep peroneal nerves, as well as the latent time of the Hoffmann reflex in the posterior tibial nerve. The study was conducted on 34 men and 34 women, evenly divided into two age groups: 40-50 and 51-60. The research results showed a strong positive correlation between age and H-reflex latency (HRL) in women, and an inverse correlation with motor conduction velocity (MCV); men had longer distal motor latency (DML), longer HRL, larger muscle response amplitude (Am), and faster MCV than women. Height, lower limb length, and ankle circumference were positively correlated with HRL in men. No correlation was found with DML, Am, and MCV in all three indices.

Keywords: Motor conduction study, H reflex

NGHIÊN CỨU TINH SẠCH PROTEIN hnRNPK BẰNG PHƯƠNG PHÁP SẮC KÝ**Lê Quang Dũng^{1*}, Vũ Thị Minh Châu¹, Nguyễn Trung Kiên¹,
Phạm Văn Trà¹, Bùi Thị Vân Khánh¹**¹Khoa Sinh học, Đại học Khoa học Tự nhiên, Đại học Quốc gia Hà Nội*Tác giả chịu trách nhiệm khoa học: **Lê Quang Dũng**Tác giả liên hệ chính: **Lê Quang Dũng**

Email: dqle2020@gmail.com

TÓM TẮT:

hnRNPK là một protein liên kết DNA/RNA, tham gia vào các hoạt động liên kết axit nucleic và có vai trò quan trọng trong các quy trình sinh học trong tế bào. Do vậy, những bất thường trong biểu hiện của protein hnRNPK có liên quan mật thiết đến sự phát triển của nhiều loại ung thư. Từ đây mở ra nhu cầu biểu hiện và tinh sạch protein hnRNPK có chất lượng cao với số lượng đủ lớn để sử dụng cho các nghiên cứu về protein hnRNPK. Tuy nhiên sự không ổn định và kết tủa của protein hnRNPK trong quá trình tinh sạch là một trở ngại lớn trong quá trình nghiên cứu. Để khắc phục trở ngại này, đề tài đã tối ưu hóa quy trình tinh sạch với nồng độ muối KCl cao, đồng thời sử dụng Green fluorescent protein (GFP) để hỗ trợ quá trình tinh sạch. GFP là một công cụ hữu ích để theo dõi chất lượng của protein trong quá trình tinh sạch protein, thêm vào đó nồng độ cao của muối KCl trong các đệm cũng có tác dụng ngăn chặn kết tủa của protein hnRNPK. Sắc ký ái lực Niken kết hợp với sắc ký lọc gel có thể tách được protein hnRNPK với độ tinh sạch cao. Tuy nhiên, để phục vụ cho các nghiên cứu về cấu trúc và chức năng của protein hnRNPK, nồng độ muối KCl cuối cùng phải được hạ xuống nồng độ muối sinh lý là 300 mM KCl. Tại nồng độ muối thấp, sự ổn định của protein hnRNPK khó có thể duy trì, do vậy trong tương lai nên kết hợp thêm các phương pháp khác để hạn chế được tối đa sự kết tủa của protein hnRNPK.

Từ khóa: hnRNPK, kết tủa, sắc ký ái lực Ni, sắc ký lọc gel, cấu trúc đơn phân**1. GIỚI THIỆU:**

Heterogeneous nuclear ribonucleo-protein K (hnRNPK) là một protein ở người cùng nhiều loài động vật, và được mã hóa bởi gen hnRNPK (1, 2). Protein này khu trú ở nhiều vị trí trong tế bào (1, 3), tham gia vào các cơ chế sinh học khác nhau như điều hòa phiên mã, dịch mã, quá trình truyền tín hiệu trong tế bào (1). hnRNPK có thể tham gia vào các cơ chế đa dạng là do cấu trúc của protein này chứa nhiều vùng chức năng khác nhau bao gồm ba vùng KH cho các tương tác với DNA và RNA (1, 4, 5), KI cho tương tác với các protein khác, cũng như hai vùng NLS và KNS giúp hnRNPK di chuyển được hai chiều qua màng nhân tế bào (6-8).

Trong quá trình tinh sạch protein hnRNPK, sự kết tủa của protein này ở nồng độ muối thấp là một trở ngại lớn

cho các nghiên cứu liên quan đến hnRNPK (4). Có nhiều yếu tố có thể dẫn đến sự kết tủa của protein hnRNPK như lỗi trong quá trình cuộn gập protein, tính tan thấp của protein, hay hiệu quả thấp trong quá trình phiên mã và dịch mã. Protein chỉ thị GFP, với khối lượng phân tử nhỏ (25-30 kDa) và cơ chế phát huỳnh quang độc lập không cần cofactors, là một giải pháp hiệu quả giúp phát hiện nhanh kết tủa trong quá trình tổng hợp protein tái tổ hợp (8-10). Ngoài ra, nâng cao nồng độ muối trong dung dịch đệm có khả năng quay ngược quá trình kết tủa và duy trì được hnRNPK ở dạng đơn phân (4).

Gen GFP và hnRNPK cùng được gắn vào vector pETM11 trước khi biến nạp vào vi khuẩn *E.coli* Rosetta 2(DE3). Kết quả của quá trình biểu hiện protein cho ra sản phẩm là protein tái tổ hợp có

màu xanh đặc trưng của GFP. Thêm vào đó, nồng độ muối KCl cao cũng nâng cao tính tan của protein trong quá trình tinh sạch, thể hiện qua sự đồng đều và tính đối xứng trên sắc ký đồ. Kết hợp các ưu điểm của GFP và nồng độ muối KCl cao có thể cho phép việc tổng hợp được protein hnRNPK trong phòng thí nghiệm được thuận tiện hơn nhằm phục vụ cho các bước nghiên cứu tiếp theo của protein này trong tương lai.

2. VẬT LIỆU VÀ PHƯƠNG PHÁP:

2.1. Vật liệu:

Dung dịch đệm kết dính : Hepes 50mM, KCl 2M, Imidazole 20mM, glycerol 10%, pH 7.4

Dung dịch đệm rửa giải: Hepes 50mM, KCl 2M, Imidazole 300mM, glycerol 10%, pH 7.4

Dung dịch đệm lọc ly giải và sắc ký lọc gel: Hepes 50mM, KCl 0,3M, pH 7.4

Gen hnRNPK được sử dụng trong nghiên cứu này theo trình tự gen từ Uniprot entry HNRNPK_HUMAN. Plasmids pETM11 chứa gen tái tổ hợp 6xHis-eGFP-hnRNPK, với vị trí cắt của protein Tobacco etch virus (TEV) ở giữa gen 6xHis-eGFP và gen hnRNPK.

Kháng sinh: Kanamycin, và Chloramphenicol.

2.2. Phương pháp:

2.2.1. Biểu hiện protein và ly giải tế bào:

Tế bào E.coli Rosetta 2(DE3) có chứa plasmid với gen hnRNPK được nuôi trong môi trường LB với các loại kháng sinh tương ứng để biểu hiện protein dưới tác động của IPTG ở nhiệt độ 25°C. Mẫu tế bào E.coli sau khi được biểu hiện protein sẽ thông qua ly tâm để thu cặn tế bào và lưu trong nhiệt độ -20°C cho bước thí nghiệm tiếp theo là tinh sạch protein.

Cặn tế bào chứa protein hnRNPK được rửa đông và hòa tan lại trong 40ml dung dịch đệm liên kết, chứa 1mM DTT và 15 µg/ml Dnase để ngăn sự hình thành phức hợp sau bước ly giải tế bào.

Ly giải tế bào được thực hiện bằng máy siêu âm, tiếp đến protein được tách ra bằng cách ly tâm ở tốc độ 24000xg trong 45 phút ở 4°C.

2.2.2. Sắc ký ái lực Niken (Ni-Immobilized metal affinity chromatography):

Lần 1: Dịch nổi chứa protein hnRNPK sẽ được lọc qua màng lọc 0,22 µm. Cân bằng cột 5ml Ni với nước và đệm liên kết tương ứng với 4 thể tích cột. Các phân đoạn chứa GFP-hnRNPK đã được thu lại. 10 µl trong phân đoạn quan trọng được thu lại để chạy gel sau này nhằm đánh giá chất lượng protein. Tất cả các phân đoạn protein đạt tiêu chuẩn sẽ được thu và trộn lại với nhau, sau đó đo nồng độ protein bằng nanodrop để theo dõi tổng lượng protein sau thí nghiệm sắc ký ái lực Niken.

Lần 2 (rIMAC): Protein hnRNPK sau khi được phân cắt bởi TEV sẽ được chạy lại qua cột Niken để tách hnRNPK và 6xHis-eGFP. Cột sau đó được rửa bằng dung dịch đệm thẩm tích cho đến khi độ hấp thụ đạt 0, và dòng chảy qua chứa protein hnRNPK được thu lại. Protein hnRNPK được cô đặc bằng cách ly tâm với tốc độ 3000xg trong 15 phút mỗi lần (trộn đều sau mỗi lần ly tâm để tránh kết tủa) cho đến khi nồng độ đạt 20 mg/ml.

2.2.3. Thí nghiệm cắt bởi TEV protease:

Protease TEV được thêm vào phần dịch nổi chứa protein sau bước tinh sạch bằng sắc ký ái lực Niken theo tỷ lệ khối lượng protein là 20:1 (protein:TEV). hnRNPK có bổ sung TEV protease được chuyển vào bên trong màng thẩm tích đã rửa sạch. Quá trình thẩm tích được diễn ra ở nhiệt độ 4°C qua đêm để loại bỏ Imidazole, hạ thấp nồng độ muối KCl và cho phép TEV protease cắt rời 6xHis-eGFP ra khỏi protein hnRNPK.

2.2.4. Sắc ký lọc gel (SEC):

Trong phương pháp sắc ký lọc gel, pha tĩnh là các vật chất nằm trong lỗ của

các hạt sắc ký, trong khi dung môi tự do là pha động. Sắc ký lọc gel tách riêng từng đơn chất trong một hợp chất dựa vào kích thước và cấu hình khác nhau của các đơn chất. Thêm vào đó, kích cỡ khác nhau của các lỗ trên bề mặt hạt sắc ký cũng cho phép phân tách được các hạt protein với thể tích khác nhau. Các phân tử lớn hơn kích thước lỗ rỗng sẽ không thể xâm nhập vào lỗ rỗng và sẽ di chuyển ra khỏi cột theo dòng dung môi pha động. Trong khi đó, các phân tử nhỏ hơn kích thước lỗ rỗng sẽ bị giữ bên trong các lỗ rỗng và bị rửa giải ra khỏi cột muộn hơn so với các phân tử lớn. Từ đó, các thành phần khác nhau của hỗn hợp sẽ được tách ra khỏi cột theo trình tự từ phân tử lớn đi ra khỏi cột trước, sau đó là phân tử nhỏ.

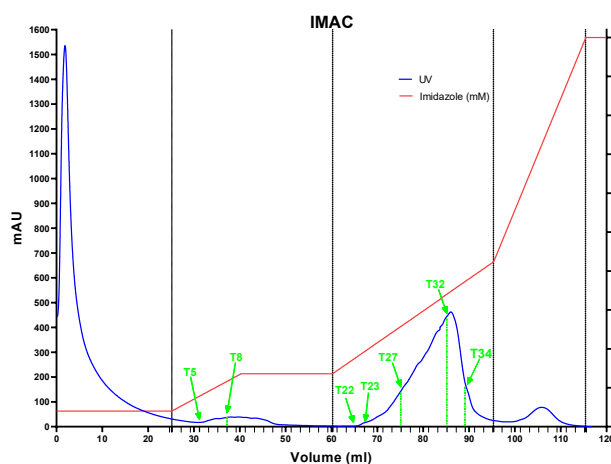
Chuẩn bị cột SEC S200 16/60 được cân bằng ở nhiệt độ 4°C bằng 2 lần thể tích cột (CV) nước và 2 CV đệm SEC

tương đương 240 mL. Protein hnRNPK được phân tách theo kích thước trong 1 CV ở tốc độ 1 mL/phút. Các phân đoạn được thu thập giữa 40-100 mL, các phân đoạn tiêu biểu sẽ được chạy điện di để đánh giá mức độ tinh sạch của protein ở từng phân đoạn. Protein hnRNPK sau khi tinh sạch sẽ được thu và cô lại cho đến khi nồng độ đạt 20mg/ml. Sau đó protein được đông lạnh nhanh bằng nitơ lỏng thành ở dạng 50 µL dịch chiết trước khi lưu trữ ở nhiệt độ -80°C.

3. Kết quả:

3.1. Sắc ký ái lực Nikel:

Dung dịch chứa protein GFP-hnRNPK được chạy qua cột sắc ký ái lực Nikel nhằm bước đầu phân tách protein mục tiêu hnRNPK ra khỏi các thành phần tạp chất khác. Hình ảnh sắc ký đồ cho thấy các thành phần khác nhau được rửa giải ra khỏi cột sắc ký (Hình 1a).



(a)



(b)

Hình 1.

(a) Sắc ký đồ của dung dịch hnRNPK từ phương pháp sắc ký ái lực Nikel.

A: Phân đoạn sắc ký trước khi tăng nồng độ Imidazole. B: Phân đoạn sắc ký tăng và duy trì nồng độ Imidazole ở mức

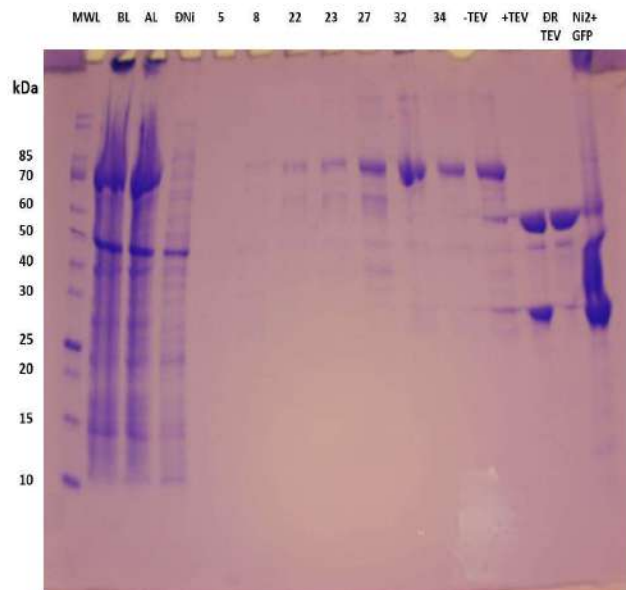
10%. C: Phân đoạn sắc ký khi tăng nồng độ Imidazole từ 10% đến ~ 40%. D: Phân đoạn sắc ký khi tăng nồng độ Imidazole đến 100%. Trục tung trái biểu thị khả năng hấp thụ UV với đơn vị là

mAU (mili absorbance unit). Trục tung phải biểu thị nồng độ Imidazole trong thời gian chạy sắc ký. Trục hoành biểu thị thể tích dung dịch được rửa ra khỏi cột. Các phân đoạn nhỏ được ký hiệu tương ứng trên trục hoành là biểu thị các phân đoạn nhỏ trong quá trình sắc ký để thu mẫu và phân tích.

(b) Hình ảnh một phân đoạn protein GFP-hnRNPK thu được từ phương pháp sắc ký ái lực Niken.

Phân đoạn A ứng với thời điểm dung dịch đệm sắc ký chỉ chứa nồng độ Imidazole rất thấp là 20mM để rửa giải các tạp chất gắn với cột bởi những liên kết không đặc hiệu. Khoảng này xuất hiện đỉnh hấp thụ UV đầu tiên, xuất phát từ hơn 1500 mAU sau đó nhanh chóng hạ xuống dưới 100 mAU trong chưa đầy 20ml. Mẫu thu được trong các phân đoạn này không có màu xanh đặc trưng của GFP. Điều này cho thấy phân đoạn A này chứa các tạp chất liên kết không đặc hiệu với cột sắc ký Niken và đã bị loại bỏ ra khỏi cột với nồng độ Imidazole thấp. Trong phân đoạn B, nồng độ Imidazole trong dung dịch đệm

tăng dần lên và duy trì ở 100mM. Thời điểm này xuất hiện đỉnh hấp thụ UV thứ hai với chỉ số hấp thụ UV thấp ở 50 mAU rồi hạ xuống ở cận giá trị 0. Điều đó thể hiện rằng dung dịch đệm với nồng độ 10% Imidazole có thể loại bỏ các phân tử liên kết không đặc hiệu với Niken ra khỏi cột. Phân đoạn C là giai đoạn rửa giải, khi nồng độ Imidazole tăng từ 10% đến ~ 40% .Tại giai đoạn này, nồng độ Imidazole tăng mạnh để tách GFP-HNRNP K chứa His Tag ra khỏi dung dịch. Các phân đoạn protein GFP-hnRNPK được rửa giải có màu xanh đặc trưng của GFP (Hình 1b). Cụ thể, giá trị hấp thụ UV tăng lên tỉ lệ thuận với sự gia tăng nồng độ Imidazole cho đến khi gần đạt đỉnh giá trị 500 mAU rồi lại giảm xuống gần 50 mAU. Phân đoạn D ứng với thời điểm khi nồng độ Imidazole tiếp tục tăng lên, ta thấy thể tích dung dịch đệm trong khoảng 100 – 110 ml, giá trị hấp thụ UV tăng lên khoảng 100 mAU. Đây là phân đoạn loại bỏ những tạp chất còn lưu lại ra khỏi cột.



Hình 2. Sắc ký đồ SDS-PAGE qua sắc ký ái lực nikel.

MWL: Thang đo điện di protein chuẩn;
BL: trước khi ly giải tế bào; AL: sau khi

ly giải tế bào; ĐNi: Đệm rửa từ NIMAC;
5, 8, 22, 23, 27, 32, 34: các phân đoạn

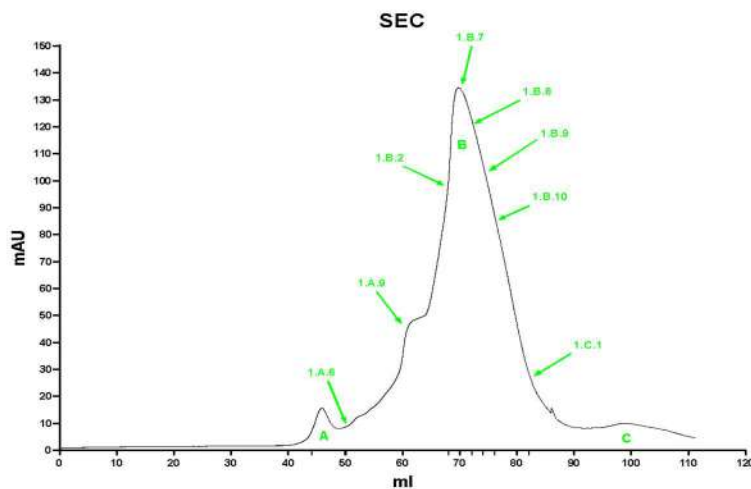
tương ứng trong sắc ký đồ IMAC; -TEV: Trước khi cắt với TEV protease; +TEV: Sau khi cắt với TEV protease; ĐR TEV: Hình 2 cho thấy kết quả điện di SDS-PAGE với các dải protein đã được tinh sạch ở những thời điểm khác nhau. Cột BL và AL biểu thị kết quả hnRNPK - GFP được thể hiện qua hai vạch dày ở vị trí 50-85 kDa. Kết quả biểu hiện rằng trước khi ly giải tế bào bằng siêu âm, SDS đã phá hủy màng tế bào dẫn đến các protein được giải phóng ra ngoài và có nhiều vạch trải dài dọc gel điện di. Ở cột 5 và 8 biểu thị hai phân đoạn tương ứng với phân đoạn B của sắc ký đồ. Có thể thấy dải protein mờ ở vị trí dưới 85 kDa (tương ứng với GFP-hnRNPK) ở cột 8, cho thấy một lượng nhỏ GFP-hnRNPK cùng với các protein tạp đã bị rửa giải ra khỏi cột Niken ở nồng độ Imidazole 20mM và các protein có liên kết không đặc hiệu với Niken bị loại bỏ với nồng độ Imidazole khi tăng lên 68mM. Ở các cột 22, 23, 27, 32, 34 biểu thị quá trình đệm rửa tương ứng với phân đoạn C trong hình 1. Trong khoảng tăng nồng độ Imidazole lên từ 68mM đến 260mM, các phân đoạn protein ở đỉnh cột rửa giải số 32 và 34

đệm rửa chứa hnRNPK khi thực hiện; rIMAC; Ni²⁺ GFP: đệm rửa cột NIMAC chứa GFP.

có độ tinh sạch cao. Trước khi cắt bằng TEV protease, dải băng biểu thị protein GFP-hnRNPK xuất hiện đậm và rất rõ ràng ở vị trí dưới thang 85 kDa. Sau khi cắt với TEV protease, dải băng đậm này biến mất và tách làm hai băng ở vị trí khối lượng riêng nhỏ hơn là trên 50 kDa và hơn 25 kDa, tương ứng với hnRNPK và GFP. Điều này cho thấy TEV đã cắt hoàn toàn GFP ra khỏi hnRNPK với hiệu suất cao. Sau khi cắt protein bởi TEV protease, toàn bộ mẫu protein được chạy qua cột sắc ký ái lực Ni một lần nữa, và protein GFP có His-tag bị giữ lại ở cột sắc ký. Mẫu protein hnRNPK thu được sau khi chạy qua cột sắc ký lần thứ hai đã loại bỏ được GFP và các thành phần protein tạp khác (phân đoạn ĐR TEV).

3.2 Sắc ký lọc gel

Protein hnRNPK sau khi được tinh sạch bước đầu bởi phương pháp sắc ký ái lực Ni, sẽ tiếp tục được tinh sạch bởi phương pháp thứ hai là sắc ký lọc gel để nâng cao mức độ tinh sạch của sản phẩm protein cuối cùng.



Hình 3. Sắc ký đồ của protein hnRNPK đã qua xử lý bằng phương pháp sắc ký lọc gel trên cột gel S200 16/60 SEC tại bước sóng 280nm.

Trục hoành thể hiện thể tích dung dịch đệm (SEC) tăng dần theo thời gian.

Trục tung thể hiện giá trị hấp thụ UV của protein trong dung dịch trong quá trình

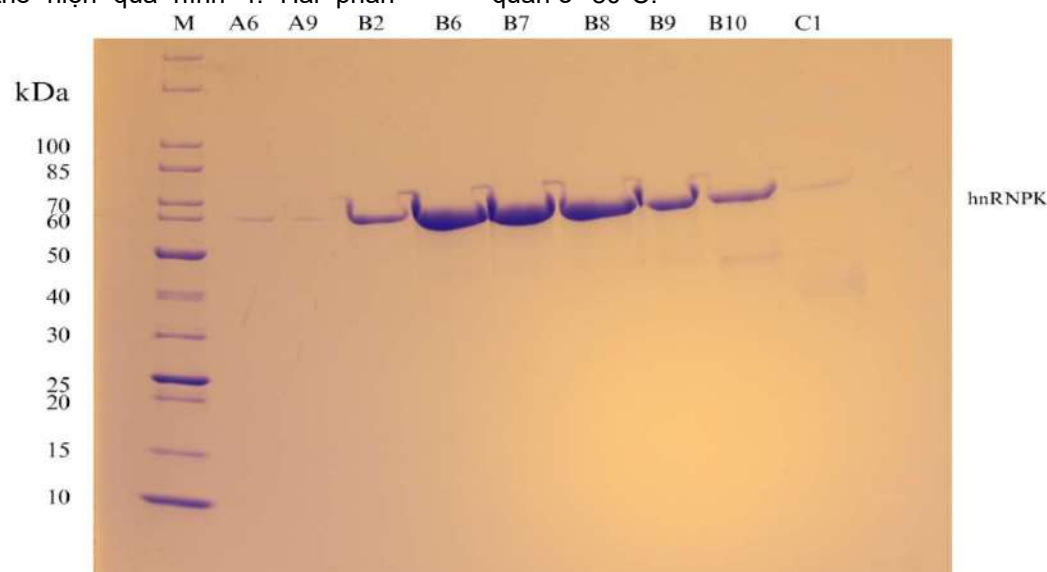
chạy sắc ký. Phân đoạn A: phân đoạn tập trung của các protein đi ra khỏi cột sớm hơn. Phân đoạn B: phân đoạn tập trung chính của protein hnRNPK trong mẫu. Phân đoạn C: phân đoạn tập trung

Phân đoạn A có sự xuất hiện của protein có thể là dạng đa phân của hnRNPK, phân đoạn B có protein hnRNPK chiếm phần lớn trong mẫu, phân đoạn C có sự xuất hiện của các protein ở kích thước nhỏ hơn (Hình 3). Phân đoạn B là đỉnh mẫu chính trong sắc ký đồ hình 3. Cột tín hiệu hấp thụ ở đạt hơn 130 mAU. Tuy nhiên, cột sắc ký đồ của phân đoạn B không có tính đối xứng cao, cũng như có sự xuất hiện của các đỉnh phụ nhỏ như ở vị trí phân đoạn A9. Điều này cho thấy có sự không đồng đều nhất định của mẫu protein hnRNPK ngay cả khi duy trì toàn bộ thí nghiệm ở 4°C.

Kết quả trên cho thấy mức độ cần thiết của bước tinh sạch thứ hai sử dụng sắc ký lọc gel (SEC) để đảm bảo thu được protein hnRNPK ở dạng đơn phân có độ tinh sạch cao. Các phân đoạn nhỏ được đem đi kiểm tra bằng phương pháp điện di SDS-PAGE. Độ tinh khiết của các phân đoạn protein được thể hiện qua hình 4. Hai phân

của các protein đi ra khỏi cột muộn hơn. Các phân đoạn nhỏ của 3 phân đoạn A, B, C được ký hiệu tương ứng trên đồ thị.

đoạn A6 và A9 cho thấy một lượng rất ít protein hnRNPK thể hiện qua độ nhạt của hai dải băng điện di trên gel SDS-PAGE. Các phân đoạn từ B2 đến B10 cho thấy lượng protein tăng dần của hnRNPK trong mẫu, với độ đậm đạt cao nhất ở B6, B7 và B8. Các phân đoạn tiếp theo, B9 và B10, bắt đầu có sự xuất hiện của các băng điện di mờ ở giữa mức 40-50 kDa và nhỏ hơn, cho thấy sự tạp nhiễm đã xuất hiện ở hai phân đoạn này. Phân đoạn C1 chỉ có một dải rất mờ ở vị trí của protein hnRNPK, cho thấy nồng độ hnRNPK đã giảm xuống rất thấp và đi kèm với sự tạp nhiễm của các protein khác. Những quan sát trên cho thấy rằng các phân đoạn B6, B7, B8 là những phân đoạn tốt nhất để thu mẫu protein hnRNPK nhằm đảm bảo độ tinh sạch cao nhất. Sau khi thu mẫu protein từ ba phân đoạn B6, B7, và B8, protein được cô đặc đến nồng độ 20 mg/ml, sau đó được đông lạnh nhanh trong ni tơ lỏng với thể tích 50 µl trước khi bảo quản ở -80°C.



Hình 4. Hình ảnh protein gel SDS-PAGE của các phân đoạn protein hnRNPK sau khi hoàn thành thí nghiệm sắc ký lọc gel (SEC) với cột Superdex S200 16/60.

M: thang protein chuẩn. A6, A9, B2, B6, B7, B8, B9, B10 và C1 là các phân đoạn

4. THẢO LUẬN:

Trong quá trình tinh sạch protein, sự lắng tủa của protein không dễ dàng có thể quan sát thấy, và có thể ảnh hưởng đến chất lượng cuối cùng của protein. Để giải quyết vấn đề này, cDNA của hnRNPK đã được gắn tag GFP (Histag-GFP-hnRNPK), cho phép protein được biểu hiện ra có khả năng phát huỳnh quang màu xanh lục (9). Từ đó, giúp cho việc theo dõi sự lắng tủa và tính tan của protein trong quá trình tinh sạch trở nên dễ dàng hơn, đồng thời đảm bảo chất lượng của protein trong quá trình thí nghiệm.

Những nghiên cứu trước đây đã cho thấy sự kết tủa rất nhanh của protein hnRNPK trong điều kiện thí nghiệm với nồng độ muối KCl thấp (50 mM KCl) trong dung dịch đệm, khi nâng nồng độ muối lên dần thì tốc độ kết tủa của protein cũng chậm lại và dừng lại hoàn toàn ở nồng độ 500 mM KCl (4). Trong nghiên cứu này, nồng độ muối KCl trong dung dịch đệm đã được tăng lên đến 2M để giới hạn tối đa sự kết tủa của protein hnRNPK trong giai đoạn tinh sạch bằng sắc ký ái lực Niken. Phân đoạn A của kết quả sắc ký ái lực Niken (Hình 1a) cho thấy tại thời điểm ban đầu, ngay sau khi phá vỡ màng tế bào E.coli và ly tâm, mẫu protein hnRNPK vẫn còn lẫn lượng lớn tạp chất thể hiện ở cột tín hiệu hấp thụ UV lớn đầu tiên ở phân đoạn A. Sau khi những tạp chất này được rửa giải khỏi cột sắc ký ái lực trong phân đoạn A và B, sản phẩm protein thu được ở phân đoạn C là protein Histag-GFP-hnRNPK màu xanh lục trong suốt, không có dấu hiệu vẩn đục của kết tủa protein (Hình 1b). Sắc ký đồ của thí nghiệm sắc ký lọc gel cũng cho thấy sự đồng đều tương đối cao ở hai nửa đỉnh sắc ký đồ (Hình 3). Các kết quả này cho thấy dưới tác động của GFP, và nồng độ muối cao (2M) ở thời điểm ban đầu, protein hnRNPK thu

nhỏ tương ứng trong sắc ký đồ (hình 3).

được sau quá trình tổng hợp và tinh sạch có tính tan tốt và đồng đều trong dung dịch đệm.

5. KẾT LUẬN:

Trong nghiên cứu này, việc sử dụng kỹ thuật sắc ký ái lực Niken kết hợp cùng sắc ký lọc gel đã được nghiên cứu để tinh sạch protein hnRNPK. Kết quả cho thấy có thể hoàn toàn sử dụng quy trình trên để thu được protein hnRNPK tinh sạch. Cùng kỹ thuật sắc ký lọc gel, chất lượng sản phẩm protein thu được tăng lên đáp ứng được các yêu cầu chất lượng cao đối với mẫu đầu vào cho các nghiên cứu về protein hnRNPK tiếp theo. Tuy nhiên, trong quá trình thao tác thí nghiệm cũng có những hạn chế, như khó khăn trong việc phải duy trì nhiệt độ liên tục ở 4°C để hạn chế sự biến tính của protein nhằm đạt được chất lượng tốt nhất cho sản phẩm protein cuối cùng.

6. ĐỊNH HƯỚNG TƯƠNG LAI:

Hiệu quả giải quyết vấn đề kết tủa của protein hnRNPK tại nồng độ muối KCl 2M đã được khẳng định từ đề tài này, tuy nhiên từ kết quả sắc ký đồ (hình 3) vẫn có sự xuất hiện của các phân tử có khối lượng lớn, cho thấy nồng độ muối cao vẫn chưa ngăn chặn được hoàn toàn sự kết tủa của protein. Trong tương lai, hướng nghiên cứu sử dụng các chất ổn định có thể ngăn chặn tốt hơn sự kết tủa của protein hnRNPK. Các chất này có thể bao gồm các chất chống kết tủa, các chất ổn định protein, hoặc các chất làm giảm độ nhớt của dung dịch. Các chất chống kết tủa có thể giúp ngăn chặn quá trình kết tủa bằng cách tạo ra một môi trường bất lợi cho quá trình hình thành kết tủa diễn ra. Các chất ổn định protein có thể giữ được dạng đơn phân cho protein hnRNPK trong dung dịch và ngăn chặn sự kết tủa. Các chất làm giảm độ nhớt của dung dịch có thể giúp giảm sự tương tác giữa các phân tử protein, từ đó ngăn chặn sự hình

thành các khối kết tủa (4). Việc sử dụng các chất ổn định này có thể cải thiện khả năng ngăn chặn kết tủa của protein

hnRNPK để đạt được hiệu quả tinh sạch tốt nhất.

TÀI LIỆU THAM KHẢO:

1. Wang Z, Qiu H, He J, Liu L, Xue W, Fox A, et al. The emerging roles of hnRNPK. *Journal of Cellular Physiology*. 2019;235.
2. Mucha B, Qie S, Bajpai S, Tarallo V, Diehl JN, Tedeschi F, et al. Tumor suppressor mediated ubiquitylation of hnRNPK is a barrier to oncogenic translation. *Nat Commun*. 2022;13(1):6614.
3. Xu Y, Li R, Zhang K, Wu W, Wang S, Zhang P, et al. The multifunctional RNA-binding protein hnRNPK is critical for the proliferation and differentiation of myoblasts. *BMB Rep*. 2018;51(7):350-5.
4. Moritz B, Lilie H, Naarmann-de Vries IS, Urlaub H, Wahle E, Ostareck-Lederer A, et al. Biophysical and biochemical analysis of hnRNP K: arginine methylation, reversible aggregation and combinatorial binding to nucleic acids. *Biol Chem*. 2014;395(7-8):837-53.
5. Leopoldino AM, Carregaro F, Silva CH, Feitosa O, Mancini UM, Freitas JM, et al. Sequence and transcriptional study of HNRPK pseudogenes, and expression and molecular modeling analysis of hnRNP K isoforms. *Genome*. 2007;50(5):451-62.
6. Lange A, Mills RE, Lange CJ, Stewart M, Devine SE, Corbett AH. Classical nuclear localization signals: definition, function, and interaction with importin alpha. *J Biol Chem*. 2007;282(8):5101-5.
7. Chan JY, Huang SM, Liu ST, Huang CH. The transactivation domain of heterogeneous nuclear ribonucleoprotein K overlaps its nuclear shuttling domain. *Int J Biochem Cell Biol*. 2008;40(10):2078-89.
8. Barondeau DP, Putnam CD, Kassmann CJ, Tainer JA, Getzoff ED. Mechanism and energetics of green fluorescent protein chromophore synthesis revealed by trapped intermediate structures. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003;100(21):12111-6.
9. Su WW. Fluorescent proteins as tools to aid protein production. *Microb Cell Fact*. 2005;4(1):12.
10. Cormack B. Green fluorescent protein as a reporter of transcription and protein localization in fungi. *Curr Opin Microbiol*. 1998;1(4):406-10.

RESEARCH ON PURIFYING hnRNP K PROTEIN USING CHROMATOGRAPHY

**Le Quang Dung^{1*}, Vu Thi Minh Chau¹, Nguyen Trung Kien¹,
Pham Van Tra¹, Bui Thi Van Khanh¹**

¹Department of Biology, University of Natural Sciences, Hanoi National University

ABSTRACT

The hnRNP K protein plays a crucial role in DNA/RNA binding, engaging in nucleic acid interactions and exerting significant influence over cellular biological processes. Aberrations in hnRNP K expression have been closely associated with the development of various cancer types. Consequently, there is a pressing need to efficiently express and purify hnRNP K protein in substantial quantities to facilitate comprehensive investigations centered on this protein. However, challenges arise during protein purification due to hnRNP K's propensity for instability and aggregation, which pose significant hurdles in research endeavors. To overcome these obstacles, the study employs an optimized purification approach involving elevated potassium chloride (KCl) concentrations. This strategic KCl elevation is supplemented by the use of Green Fluorescent Protein (GFP) to enhance the purification process. GFP serves as a valuable tool for real-time monitoring of protein quality during purification, and the increased KCl concentrations in buffers effectively prevent premature hnRNP K protein precipitation. The integration of Nickel-affinity Chromatography and gel filtration chromatography offers the potential to achieve high-purity separation of hnRNP K protein. However, for comprehensive investigations into hnRNP K's structure and function, the final KCl salt concentration is lowered to a physiological level of 300 mM KCl. The reduction of KCl concentrations leads to challenges in maintaining the inherent stability of hnRNP K protein. Hence, future inquiries may explore alternative methodologies to mitigate hnRNP K protein precipitation.

Keywords: hnRNP K, aggregate, Ni affinity chromatography, gel-filtration chromatography, monomeric state

ĐẶC ĐIỂM CẤU TRÚC GIẤC NGỦ CỦA NGƯỜI BỆNH MẮC HỘI CHỨNG NGỪNG THỞ DO TẮC NGHẼN KHI NGỦ TẠI BỆNH VIỆN ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI

Trần Trọng Đạt¹, Lê Đình Tùng^{1,2}

Trường Đại học Y Hà Nội¹, Bệnh viện Đại Học Y Hà Nội²

Tác giả chịu trách nhiệm khoa học: **Lê Đình Tùng**

Tác giả liên hệ chính: **Trần Trọng Đạt**

Email: tung@hmu.edu.vn

Ngày tiếp nhận: 16/11/2023

Ngày phản biện: dd/mm/yyyy

Ngày chấp nhận đăng: dd/mm/yyyy

TÓM TẮT

Mục tiêu: Mô tả đặc điểm cấu trúc giấc ngủ của người bệnh mắc hội chứng ngừng thở do tắc nghẽn khi ngủ đến khám tại Bệnh viện Đại học Y Hà Nội năm 2022-2023 và phân tích mối liên quan giữa thay đổi cấu trúc giấc ngủ và mức độ ngừng thở của nhóm đối tượng trên. **Phương pháp nghiên cứu:** Mô tả cắt ngang trên 42 người bệnh đến khám và ghi đa ký giấc ngủ tại Bệnh viện. **Kết quả và kết luận:** Chỉ số giấc ngủ của đối tượng nghiên cứu: Tổng thời gian giấc ngủ trung bình $315,8 \pm 67,95$ phút, thời gian tiềm giấc ngủ trung bình $10,326 \pm 2,31$ với đa số người bệnh có thời gian tiềm giấc ngủ dưới 30 phút (90,5%), hiệu quả giấc ngủ trung bình $83,90 \pm 13,17$ và tỉ lệ người bệnh có hiệu quả giấc ngủ lớn hơn 80% là 69 %. Tỷ lệ giai đoạn giấc ngủ của đối tượng tham gia nghiên cứu có thay đổi so với người bình thường, trong đó thấy sự kéo dài của tỷ lệ giai đoạn giấc ngủ N1 và N2 (giai đoạn giấc ngủ nông) và sự suy giảm của tỷ lệ giai đoạn giấc ngủ N3 và REM (giai đoạn ngủ sâu). Đặc điểm phân mảnh cấu trúc giấc ngủ của đối tượng nghiên cứu. Chỉ số AHI trung bình: $44,72 \pm 28,02$ cơn/giờ trong đó tỷ lệ người bệnh ngừng thở do tắc nghẽn mức độ nặng (chỉ số AHI ≥ 30 cơn/giờ) chiếm ưu thế với 69 %. Không có sự liên quan giữa thay đổi giấc ngủ N1 và N2 với mức độ ngừng thở của người bệnh. Có sự liên quan giữa thay đổi cấu trúc giấc ngủ của đối tượng tham gia và mức độ ngừng thở do tắc nghẽn theo chỉ số AHI. Sự giảm tỉ lệ trung bình giai đoạn giấc ngủ N3 và giai đoạn giấc ngủ REM và tăng chỉ số vi thức từ nhóm mức độ nhẹ đến nặng có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

Từ khóa: Đa ký giấc ngủ, ngừng thở do tắc nghẽn khi ngủ.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Giấc ngủ là một quá trình hồi phục của cơ thể với rất nhiều chức năng như là củng cố trí nhớ và loại bỏ chất cặn bã của quá trình trao đổi chất từ não [1], [2]. Giấc ngủ có thể được đánh giá bằng cách khách quan bằng cách sử dụng điện não đồ, điện nhãn cầu đồ và điện cơ đồ ghi lại trong quá trình ghi đa ký giấc ngủ qua đêm và phân loại thành cấu trúc giấc ngủ theo tiêu chí xác định [3]. Rối loạn giấc ngủ có thể biểu hiện thông qua sự thay đổi cấu trúc giấc ngủ của người bệnh.

Hội chứng ngừng thở do tắc nghẽn khi ngủ (OSA) là một trong những rối loạn giấc ngủ phổ biến nhất ảnh hưởng đến hơn 900

triệu người trên toàn thế giới [4]. Tìm hiểu cấu trúc giấc ngủ sẽ giúp hiểu rõ ảnh hưởng của bệnh đến giấc ngủ của người bệnh. Trên thế giới đã có nhiều nghiên cứu đánh giá cấu trúc giấc ngủ của người bệnh mắc hội chứng ngừng thở khi ngủ do tắc nghẽn. Tại Việt Nam, chưa có nhiều nghiên cứu đặc điểm cấu trúc giấc ngủ của đối tượng người bệnh này. Do đó chúng tôi thực hiện nghiên cứu này với mục tiêu:

(1) *Mô tả đặc điểm cấu trúc giấc ngủ của người bệnh mắc hội chứng ngừng thở do tắc nghẽn khi ngủ.*

(2) *Phân tích mối liên quan giữa cấu trúc giấc ngủ và mức độ ngừng thở ở nhóm đối tượng trên.*

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Gồm 42 người bệnh mắc hội chứng ngưng thở do tắc nghẽn khi ngủ đến khám tại Bệnh viện Đại học Y Hà Nội. Thời gian từ ngày 1/6/2022 đến ngày 30/07/2023.

Tiêu chuẩn lựa chọn người bệnh:

- Trên 18 tuổi.
- Được chẩn đoán mắc hội chứng ngưng thở do tắc nghẽn khi ngủ theo tiêu chuẩn của Hiệp hội giấc ngủ Hoa Kỳ (American Academy of Sleep Medicine) [5]
- Người bệnh đồng ý tham gia nghiên cứu.

Tiêu chuẩn loại trừ:

- Người bệnh mắc rối loạn giấc ngủ khác.
- Người bệnh không có khả năng ghi đa ký giấc ngủ.
- Người bệnh không đồng ý tham gia nghiên cứu.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

- Thiết kế nghiên cứu: mô tả cắt ngang, chọn mẫu không xác suất.
- Chỉ số nghiên cứu:
 - + Đặc điểm của đối tượng nghiên cứu: Tuổi, giới, cân nặng, chiều cao.
 - + Các chỉ số nghiên cứu liên quan đặc điểm cấu trúc giấc ngủ: Tổng số thời gian ngủ (TST), thời gian tiềm giấc ngủ(SO), hiệu quả giấc ngủ (SE), thời gian thức sau khi đi vào giấc ngủ (WASO), tỷ lệ thời gian thức sau khi đi vào giấc ngủ trên tổng thời gian ngủ (WASO/SP), tỷ lệ từng giai đoạn giấc ngủ, chỉ số vi thức, chỉ số ngưng thở-giảm thở (AHI).
 - + Giấc ngủ trên đa ký có rối loạn dựa trên 1 trong các giá trị sau: thời gian vào giấc ngủ trên 30 phút, hiệu quả giấc ngủ

dưới 80%, AHI ≥ 5 lần /giờ (AHI từ 5 đến 15 lần/ giờ là mức độ nhẹ, AHI từ 15 đến 30 lần/ giờ là mức độ trung bình, AHI ≥ 30 lần/giờ là mức độ nặng), thay đổi cấu trúc giấc ngủ (cấu trúc giấc ngủ bình thường có tỉ lệ giai đoạn N1 là 50 %, N2 là 20%, N3 là 20 % và REM là 25%), có tình trạng phân mảnh giấc ngủ khi có tỉ lệ WASO/SP là trên 20% hoặc chỉ số vi thức trên 25 lần/ giờ hoặc số lần thức giấc trên 6 lần/ đêm [6], [7], [8]

- Công cụ nghiên cứu: Máy ghi đa ký giấc ngủ Natus EBMPG-C1001205 2017 và phần mềm chẩn đoán Remlogic.

2.3. Phương pháp xử lý số liệu

Tất cả số liệu được thu được từ nghiên cứu được xử lý theo phương pháp thống kê Y học bằng phần mềm SPSS 20.0. Các biến định lượng được trình bày bằng trị số trung bình, độ lệch chuẩn, các biến định tính được trình bày dưới dạng tần số và tỷ lệ phần trăm. Để so sánh sự khác biệt giữa các tỷ lệ chúng tôi dùng phép kiểm định chi bình phương, mức ý nghĩa thống kê được xác định khi $p < 0,05$.

2.4. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu này được thực hiện với sự đồng ý tham gia của người bệnh. Các đối tượng được giải thích rõ ràng về mục đích, quy trình tiến cứu nghiên cứu. Thông tin riêng tư của người bệnh được đảm bảo bí mật, các số liệu thu thập từ người bệnh chỉ phục vụ cho nghiên cứu và chỉ được cung cấp cho cá nhân người bệnh. Bên cạnh đó hoàn toàn không có bất kỳ can thiệp ảnh hưởng đến sức khỏe, tâm lý và điều trị của người bệnh.

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm chung đối tượng nghiên cứu

Bảng 1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Đặc điểm	Phân loại	Tần số	Tỷ lệ
Tuổi	≤ 40 tuổi	17	40,5
	> 40 tuổi	25	59,5
	$X \pm SD = 47,26 \pm 14,49$, tuổi Min: 20 tuổi, Max: 75 tuổi		
Giới	Nam	33	78,6
	Nữ	9	21,4

BMI	≤ 23 kg/m ² : không thừa cân béo phì	3	7,1
X ± SD= 27,96 ± 4,9 kg/m ² Min: 21,5 kg/m ² Max: 50.8 kg/m ²	> 23 kg/m ² : có thừa cân béo phì	39	92,9

Nhận xét: Người bệnh tham gia nghiên cứu chủ yếu là nam giới trên 40 tuổi, có thừa cân béo phì. Tỷ lệ người bệnh nam giới 78,6 %, có thừa cân béo phì là 92,9 %.

3.2. Đặc điểm cấu trúc giấc ngủ của người bệnh ngưng thở do tắc nghẽn khi ngủ

Bảng 2. Các chỉ số giấc ngủ của đối tượng nghiên cứu

Thông số	X ± SD	Max	Min	p
Tổng thời gian ngủ (phút)	315,8 ± 67,95	418,9	155,0	p < 0,05
Thời gian tiềm giấc ngủ (phút)	10,326 ± 2,31	0,1	36,4	p < 0,05
Hiệu quả giấc ngủ (%)	83,90 ± 13,17	99,0	43,6	p < 0,05

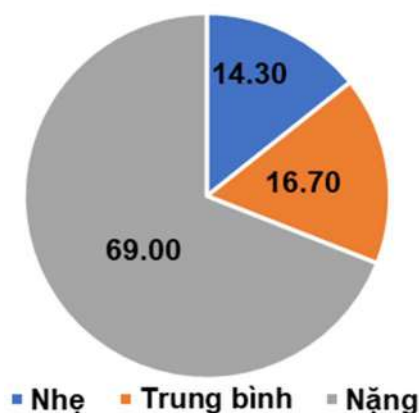
Nhận xét: Tổng thời gian ngủ của người bệnh trung bình 315,8 ± 67,95 đa số người bệnh tổng thời gian ngủ dưới 7h, thời gian tiềm giấc ngủ trung bình 10,326 ± 2,31 với đa số người bệnh có thời gian tiềm giấc ngủ dưới 30 phút (90,5 %), hiệu quả giấc ngủ trung bình 83,90 ± 13,17 và người bệnh có hiệu quả giấc ngủ lớn hơn 80% là 69 %.

Bảng 3. Tỷ lệ giai đoạn giấc ngủ của đối tượng nghiên cứu

Tỷ lệ giai đoạn giấc ngủ	X ± SD %	Giá trị bình thường
N1	26,11 ± 10,97	5 %
N2	54,87 ± 13,70	50 %
N3	11,55 ± 9,65	20 %
REM	8,19 ± 7,72	25 %

Nhận xét: Tỷ lệ giai đoạn giấc ngủ của đối tượng tham gia nghiên cứu có thay đổi so với người bình thường, trong đó thấy sự kéo dài của tỷ lệ giai đoạn giấc ngủ N1 và N2 (giai đoạn giấc ngủ nông) và sự suy giảm của tỷ lệ giai đoạn giấc ngủ N3 và REM (giai đoạn ngủ sâu). Sự thay đổi đều có ý nghĩa thống kê với p < 0,05.

3.3. Chỉ số ngưng thở, giảm thở khi ngủ (AHI)



Biểu đồ 1. Phân loại mức độ ngưng thở của người bệnh

Nhận xét: Chỉ số AHI trung bình của đối tượng nghiên cứu là $44,72 \pm 28,02$ cơn ngừng thở/giờ. Tỷ lệ người bệnh ngừng thở do tắc nghẽn mức độ nặng (chỉ số AHI

> 30 cơn/giờ) chiếm ưu thế với 69 % trong khi tỷ lệ người bệnh mức độ nhẹ 14,3 % và trung bình 16,7%.

3.4. Tình trạng phân mảnh giấc ngủ

Bảng 4. Tình trạng phân mảnh giấc ngủ

Chỉ số	X $\pm$ SD	Phân loại	Tỷ lệ
Tỷ lệ WASO/SP (%)	$12,98 \pm 1,59$	> 20% $\leq 20\%$	23,8 76,2
Số lần thức giấc	$11,72 \pm 2,36$	> 6 lần/ giờ ≤ 6 lần/ giờ	66,7 33,3
Chỉ số vi thức	$26,37 \pm 7,85$	> 25 lần/giờ ≤ 25 lần/giờ	54,8 45,2

Nhận xét: Phần lớn người bệnh tham gia nghiên cứu đều có tình trạng phân mảnh giấc ngủ.

Tỷ lệ người bệnh có thức giấc trên 6 lần một đêm là 66,7 %, số người bệnh có tỷ

lệ WASO trên 20% là 23,8 % và chỉ số vi thức trên 25 lần/giờ là 54,8 %.

3.5. Mối liên quan giữa thay đổi cấu trúc giấc ngủ và mức độ nặng của ngừng thở do tắc nghẽn khi ngủ

Bảng 5. Liên quan giữa thay đổi giai đoạn giấc ngủ và mức độ ngừng thở khi ngủ

Mức độ ngừng thở	N1(%)	N2(%)	N3(%)	REM (%)
Nhẹ (n=6)	$20,63 \pm 12,01$	$48,55 \pm 15,13$	$20,20 \pm 7,8$	$14,85 \pm 6,56$
Trung bình(n=7)	$23,67 \pm 5,6$	$54,54 \pm 17,28$	$13,3 \pm 12,8$	$7,17 \pm 6,40$
Nặng (n =29)	$27,84 \pm 11,52$	$56,26 \pm 12,62$	$9,34 \pm 8,27$	$7,06 \pm 5,62$
p	0,284	0,464	0,033	0,071

Nhận xét: Sự gia tăng tỷ lệ trung bình giai đoạn giấc ngủ N1 và N2 từ nhóm mức độ nhẹ đến nặng không có ý nghĩa thống kê ($p>0,05$).

Sự giảm tỉ lệ trung bình giai đoạn giấc ngủ N3 từ nhóm mức độ nhẹ đến nặng có ý

nghĩa thống kê ($p>0,05$). Đối với giai đoạn ngủ REM, sự thay đổi tỷ lệ giai đoạn REM giữa mức độ nhẹ và trung bình không có ý nghĩa thống kê ($p>0,05$), sự giảm tỷ lệ giấc ngủ REM giữa mức độ vừa và nặng có ý nghĩa thống kê ($p<0,05$).

Bảng 6. Mối liên quan giữa phân mảnh giấc ngủ và mức độ ngừng thở khi ngủ

Mức độ ngừng thở	Tỷ lệ WASO/SP (%)	Số lần thức giấc	Chỉ số vi thức
Nhẹ (n=6)	$13,83 \pm 1,23$	$13,33 \pm 2,23$	$8,71 \pm 1,15$
Trung bình(n=7)	$14,46 \pm 1,45$	$17,57 \pm 3,67$	$17,01 \pm 1,01$
Nặng (n =29)	$12,44 \pm 1,91$	$9,98 \pm 1,72$	$32,29 \pm 14,83$
p	0,905	0,085	0,02

Nhận xét: So sánh giữa nhóm mức độ nhẹ đến nặng thì sự thay đổi của tỷ lệ WASO và số lần thức giấc trong đêm không có ý nghĩa thống kê ($p>0,05$). Trong khi đó chỉ số vi thức có xu hướng tăng từ nhóm

mức độ nhẹ đến nhóm mức độ nặng có ý nghĩa thống kê ($p<0,05$).

4. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Người bệnh chủ yếu là nam giới (78,6%) có độ tuổi trên 40 tuổi (59,5%) và có thừa cân béo phì (92,9%). Tỷ lệ trên phù hợp nghiên cứu dịch tễ học trên thế giới và Việt Nam về đối tượng người bệnh ngưng thở do tắc nghẽn khi ngủ thường là nam giới, thừa cân béo phì. Trong nghiên cứu của Bonsignore đã chỉ ra rằng ngưng thở khi ngủ do tắc nghẽn khi ngủ có thể phổ biến ở nam giới gấp 4 lần nữ giới và nhiều hơn gấp 7 lần ở người thừa cân béo phì [9]. Đối tượng nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với các nghiên cứu khác về người bệnh ngưng thở do tắc nghẽn.

4.2. Đặc điểm cấu trúc giấc ngủ của người bệnh ngưng thở do tắc nghẽn khi ngủ

Bảng 2 cho thấy các thông số giấc ngủ của người bệnh nghiên cứu của người bệnh ngưng thở khi ngủ do tắc nghẽn nghiên cứu này. Thời gian tiềm giấc ngủ hay thời gian vào giấc ngủ của người bệnh trung bình $10,326 \pm 2.31$ phút với đa số người bệnh (90.5%) có thời gian tiềm giấc ngủ dưới 15 phút và hiệu quả giấc ngủ trung bình là $83,90 \pm 13,17$ % với tỉ lệ 69 % người bệnh hiệu quả giấc ngủ bình thường là trên 80 %. Kết quả này cho thấy những đối tượng nghiên cứu của chúng tôi đa số là có thời gian vào giấc ngủ bình thường. Kết quả này tương đồng với các nghiên cứu về hội chứng ngưng thở khi ngủ do tắc nghẽn. Chúng tôi cho rằng kết quả này nhiều khả năng hội chứng ngưng thở khi ngủ do tắc nghẽn không gây ảnh hưởng đến thời gian vào giấc ngủ và hiệu quả giấc ngủ của người bệnh.

Phân tích giai đoạn giấc ngủ của người bệnh tham gia nghiên cứu nhận thấy rằng, tỷ lệ giai đoạn giấc ngủ của người bệnh có xu hướng kéo dài giai đoạn N1, N2 và có sự suy giảm đoạn giấc ngủ sâu N3 và REM (khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$). Kết quả nghiên cứu cho thấy rằng những người mắc hội chứng ngưng thở do tắc nghẽn khi ngủ có giấc ngủ nông hơn và ít thời gian ngủ sâu hơn so với người bình thường, biểu thị rằng tỉ lệ thời gian ngủ

nông (N1, N2) kéo dài và tỉ lệ thời gian ngủ sâu (N3, REM) giảm xuống. Các nghiên cứu của tác giả Shuei Nozawa và Kaveh Shahveisi cho thấy kết quả tương đồng. [10], [11]. Có vẻ như OSA, do một số mức độ kích thích não, vốn là kết quả của việc giảm nồng độ oxy trong máu động mạch, sẽ khiến các đối tượng mắc OSA dành nhiều thời gian hơn cho giấc ngủ nông và ít thời gian hơn cho giấc ngủ sâu [11]. Tuy nhiên, trong nghiên cứu của chúng tôi, tình trạng này rõ ràng không ảnh hưởng đến TST và SE. Có lẽ vì vậy mà người bệnh không phàn nàn về chứng mất ngủ và đôi khi không nhận thức được vấn đề của mình.

Trong nghiên cứu của chúng tôi có 69% tỷ lệ người bệnh tham gia nghiên cứu có mắc hội chứng ngưng thở khi ngủ do tắc nghẽn mức độ nặng. Tỷ lệ này tương đồng với nghiên cứu của . AHI trung bình của đối tượng nghiên cứu $44,72 \pm 28,02$ tương đương so với kết quả nghiên cứu trên những người bệnh ngưng thở khi ngủ do tắc nghẽn [12], [13]. AHI cao nhất là 125,9 cơn/giờ và AHI thấp nhất là 5,8 cơn/giờ.

Tất cả người bệnh tham gia nghiên cứu đều có tình trạng phân mảnh giấc ngủ. Thức giấc nhiều lần trong đêm trên bản ghi đa ký giấc ngủ. Khi so sánh trung bình giữa các nhóm người bệnh có mức độ ngưng thở giảm thở mức độ nhẹ và nặng có sự phân mảnh giấc ngủ khác biệt có ý nghĩa thống kê, đặc biệt với chỉ số vi thức nhóm người bệnh mức độ nặng ngưng thở mức độ nặng lớn hơn nhóm người bệnh mức độ nhẹ. Điều này cho thấy hội chứng ngưng thở khi ngủ do tắc nghẽn khi ngủ có thể gây ra sự phân mảnh giấc ngủ, biểu hiện xuất hiện nhiều vi thức trong giấc ngủ và có sự gia tăng chỉ số vi thức theo mức độ nặng của bệnh. Kết quả này phù hợp với cơ chế bệnh sinh của bệnh lý ngưng thở khi ngủ do tắc nghẽn [14]. Danny J. E khi nghiên cứu cơ chế bệnh sinh của hội chứng ngưng thở do tắc nghẽn đã giải thích tình trạng gia tăng số lần vi thức do sự giảm nồng độ oxy máu và tăng CO_2 trong máu, tăng hiệu ứng thông khí và áp lực âm của dòng khí gây ra

cần có cơn vi thức hay thức giấc thoáng qua để người bệnh tăng nỗ lực hô hấp, đảm bảo thông khí từ đó có thể đưa nồng độ bão hoà oxi trong máu trở về bình thường [15].

4.3. Phân tích mối liên quan giữa thay đổi cấu trúc giấc ngủ và mức độ ngừng thở ở nhóm đối tượng trên.

Chúng tôi nhận thấy có thay đổi cấu trúc giấc ngủ của người bệnh trong nghiên cứu này có liên quan đến mức độ ngừng thở do tắc nghẽn khi ngủ ở người bệnh theo chỉ số ngừng thở giảm thở (AHI). Cụ thể, bảng 3.6 cho thấy rằng so sánh tỉ lệ thời gian giấc ngủ nông N1 và N2 giữa các nhóm mức độ nhẹ, trung bình và nặng khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$) nhưng so sánh trung bình tỉ lệ thời gian giấc ngủ sâu N3 và REM giữa các mức độ nhẹ, trung bình với mức độ nặng khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Tỉ lệ thời gian ngủ sâu của N3 và REM ở người bệnh mắc OSA với mức độ nặng ($AHI \geq 30$ cơn/giờ) thấp hơn rõ rệt so với tỉ lệ thời gian trung bình của nhóm nhẹ và trung bình. Thậm chí, trong nghiên cứu của chúng tôi có 6 người bệnh không có thời gian giấc ngủ REM trên bản ghi đa ký giấc ngủ và 6 người bệnh này đều thuộc nhóm người bệnh có mức độ ngừng thở nặng.

Chúng tôi so sánh sự khác biệt phân mảnh giấc ngủ giữa các nhóm mức độ giảm thở mức độ nhẹ, trung bình và nặng thì thấy rằng: không khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$) ở chỉ số WASO/SP và số lần thức giấc, khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$) ở số vi thức và chỉ số vi thức theo xu hướng chỉ số vi thức tăng theo mức độ nặng của ngừng thở. Nghiên cứu của tác giả Sheau-Hwa Wong cho kết quả rằng khi so sánh giữa 2 nhóm gồm nhóm có ngừng thở, giảm thở mức độ nặng và nhóm không có hoặc ngừng thở, giảm thở mức độ vừa và nhẹ cũng thấy nhóm có ngừng thở, giảm thở nặng có số lần vi thức giấc và chỉ số vi thức giấc lớn hơn nhưng cũng không thấy sự khác biệt giữa số lần thức giấc và tỉ lệ WASO giữa 2 nhóm [16].

5. KẾT LUẬN

Chỉ số giấc ngủ của đối tượng nghiên cứu: Tổng thời gian giấc ngủ trung bình $315,8 \pm 67,95$ phút, thời gian tiềm giấc ngủ trung bình $10,326 \pm 2,31$ với đa số người bệnh có thời gian tiềm giấc ngủ dưới 30 phút (90,5 %), hiệu quả giấc ngủ trung bình $83,90 \pm 13,17$ và tỉ lệ người bệnh có hiệu quả giấc ngủ lớn hơn 80% là 69 %. Tỉ lệ giai đoạn giấc ngủ của đối tượng tham gia nghiên cứu có thay đổi so với người bình thường, trong đó thấy sự kéo dài của tỉ lệ giai đoạn giấc ngủ N1 và N2 (giai đoạn giấc ngủ nông) và sự suy giảm của tỉ lệ giai đoạn giấc ngủ N3 và REM (giai đoạn ngủ sâu). Đặc điểm phân mảnh cấu trúc giấc ngủ của đối tượng nghiên cứu. Chỉ số AHI trung bình: $44,72 \pm 28,02$ cơn/giờ trong đó tỉ lệ người bệnh ngừng thở do tắc nghẽn mức độ nặng (chỉ số $AHI \geq 30$ cơn/giờ) chiếm ưu thế với 69 %. Không có sự liên quan giữa thay đổi giấc ngủ N1 và N2 với mức độ ngừng thở của người bệnh. Có sự liên quan giữa thay đổi cấu trúc giấc ngủ của đối tượng tham gia và mức độ ngừng thở do tắc nghẽn theo chỉ số AHI. Sự giảm tỉ lệ trung bình giai đoạn giấc ngủ N3 và giai đoạn giấc ngủ REM và tăng chỉ số vi thức từ nhóm mức độ nhẹ đến nặng có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

Lời cảm ơn

Chúng tôi xin chân thành cảm ơn Đơn vị Thăm dò chức năng thuộc Bệnh viện Đại học Y Hà Nội, và bộ môn Sinh Lý Học đã giúp đỡ và tạo điều kiện cho chúng tôi thực hiện công trình nghiên cứu này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] S. Diekelmann and J. Born, "The memory function of sleep," *Nature Rev. Neurosci.*, vol. 11, no. 2, pp. 114–126, 2010.
- [2] N. E. Fultz et al., "Coupled electrophysiological, hemodynamic, and cerebrospinal fluid oscillations in human sleep," *Science*, vol. 366, no. 6465, pp. 628–631, 2019.
- [3] R. B. Berry et al., "The AASM manual for the scoring of sleep and associated

- events: Rules, terminology and technical specifications,” Version 2.5, American Academy of Sleep Medicine, Darien, IL, USA, 2018.
- [4] A. V. Benjafield *et al.*, “Estimation of the global prevalence and burden of obstructive sleep apnoea: A literature-based analysis,” *Lancet Respir. Med*, vol. 7, no. 8, pp. 687–698, 2019.
- [5] AASM, “Clinical Practice Guideline for Diagnostic Testing for Adult Obstructive Sleep Apnea: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline,” *Journal of Clinical Sleep Medicine*, Vol. 13, No. 3, 2017.
- [6] Atkinson, JW Report Generation (2012), *Fundamentals of Sleep Technology and Edition*, Baltimore: Wolters Kluwer Health, Lippincott Williams and Wilkins; 381-410.
- [7] Berry RB, Brooks R, Gamaldo CE, *et al* (2017); for the American Academy of Sleep Medicine. The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications. Version 2.4. Darien, American Academy of Sleep Medicine.
- [8] Bonnet M, Arand D. EEG Arousal Nors by Age (2007), *J Clin Sleep Med*, 3 (3): 271-274.
- [9] Bonsignore MR, Saaresranta T, Riha RL: Sex differences in obstructive sleep apnoea. *Eur Respir Rev* 28(154):190030, 2019.
- [10] Nozawa, S., Urushihata, K., Machida, R. *et al.* Sleep architecture of short sleep time in patients with obstructive sleep apnea: a retrospective single-facility study. *Sleep Breath* 26, 1633–1640 (2022).
- [11] Shahveisi K, Jalali A, Moloudi M R, Moradi S, Maroufi A, Khazaie H; Sleep Architecture in Patients With Primary Snoring and Obstructive Sleep Apnea; *Basic Clin Neurosci*. 2018 Mar-Apr; 9(2): 147–156
- [12] Vũ Trí Long, Nguyễn Thanh Bình, Lê Quang Cường, Nguyễn Trung Anh (2020); Mối liên quan giữa mức độ ngừng thở giảm- giảm thở với mức độ ngủ ngáy và buồn ngủ ban ngày của người bệnh ngừng thở khi ngủ do tắc nghẽn; *Tạp chí nghiên cứu y học* số 135.
- [13] Phạm Văn Lưu (2018), *Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và kết quả đo đa kí giấc ngủ của người bệnh ngừng thở khi ngủ*. Luận văn thạc sĩ y học, trường Đại học Y Hà Nội.
- [14] Atul Malhotra, Amy Jordan; *et al* (2016): The importance of arousal in obstructive sleep apnea; *Journal of Thoracic Disease*; Vol 8, Supplement 7 .
- [15] Danny JE, Atul M (2008), *Pathophysiology and Adult Obstructive Sleep Apnea*, *Proceedings of the American Thoracic Society*, vol 5, 144-153.
- [16] Sheau-Hwa Wong, MBBS, MMed1 and Beng-Yeong Ng, MBBS, MMed1 (2015). Review of sleep studies of patients with chronic insomnia at a sleep disorder unit. *Singapore Med J*. Jun; 56(6): 317–323.

SUMMARY**SLEEP ARCHITECTURE OF THE PATIENTS HAVING OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA SYNDROME AT HANOI MEDICAL UNIVERSITY HOSPITAL****Dat Trong Tran¹, Tung Le Dinh^{1,2}**¹Hanoi Medical University, ²Hanoi medical University HospitalCorresponding author: **Le Dinh Tung**

Objective: Describe the characteristics of sleep structure of patients with obstructive sleep apnea syndrome examined at Hanoi Medical University Hospital in 2022-2023 and analyze the relationship between changes in sleep structure sleep and apnea level of the above group of subjects. **Method:** Cross-sectional description on 42 patients who came for examination and polysomnography at the Hospital. **Results and conclusions:** Sleep index of study subjects: Average total sleep time 315.8 ± 67.95 minutes, average sleep latency time $10,326 \pm 2.31$ with the majority of patients having time Sleep potential is less than 30 minutes (90.5%), average sleep efficiency is 83.90 ± 13.17 and the proportion of patients with sleep efficiency greater than 80% is 69%. The proportion of sleep stages of study participants changed compared to normal people, in which the prolongation of the proportion of sleep stages N1 and N2 (light sleep stage) and the decline of sleep stages were observed. ratio of N3 and REM sleep stages (deep sleep stage). Characteristics of sleep structure fragmentation of research subjects. Average AHI index: 44.72 ± 28.02 attacks/hour, in which the proportion of patients with severe obstructive apnea (AHI index ≥ 30 attacks/hour) predominates with 69%. There is no association. Relationship between changes in N1 and N2 sleep with the patient's level of apnea. There is a relationship between changes in the participants' sleep structure and the level of obstructive apnea according to the AHI index. The decrease in the average ratio of N3 sleep stage and REM sleep stage and increase in microwake index from mild to severe group were statistically significant ($p < 0.05$).

Keywords: Polysomnography, obstructive sleep apnea.

MỐI LIÊN QUAN CỦA MỘT SỐ CHỈ SỐ VIÊM VỚI CÁC ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG VÀ CẬN LÂM SÀNG Ở NGƯỜI BỆNH MÀY ĐAY MẠN TÍNH

Hoàng Danh Tân¹, Lê Đình Tùng^{1,2} Bùi Văn Dân^{1,3*}

¹Bộ môn Dị ứng Miễn dịch lâm sàng, Trường Đại học Y Hà Nội

²Bộ môn Sinh lý học, Trường Đại học Y Hà Nội

³Khoa Dị ứng Miễn dịch và Da liễu, Bệnh viện E

Tác giả thực hiện chính: **Hoàng Danh Tân**

Tác giả chịu trách nhiệm khoa học: **Bùi Văn Dân**

Email: buiwandan@hmu.edu.vn

Ngày tiếp nhận: 31/10/2023

Ngày phản biện: dd/mm/yyyy

Ngày chấp nhận đăng: dd/mm/yyyy

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá mối liên quan của một số chỉ số viêm với một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và mức độ nặng của mày đay mạn tính. **Phương pháp nghiên cứu:** Chúng tôi thực hiện nghiên cứu cắt ngang trên 30 người bệnh CU khám tại Khoa Dị ứng Miễn dịch và Da liễu, Bệnh viện E về mối liên quan của D-dimer, CRP, máu lắng và ferritin với các đặc điểm lâm sàng. **Kết quả:** Nhóm nghiên cứu có độ tuổi trung bình $37,67 \pm 16,41$, nữ giới chiếm 70% với thời gian mắc bệnh trung bình 27,07 tháng, trong đó ngắn nhất là 2 tháng và dài nhất là 2 năm. Đặc biệt, nồng độ D-dimer tăng lên ở người bệnh CU và có tương quan với mức độ nặng của bệnh, mà không thấy ở các chỉ số CRP, máu lắng và ferritin. **Kết luận:** D-dimer là dấu ấn viêm có giá trị trong đánh giá mức độ nặng và dự báo kết quả dương tính khi thực hiện test huyết thanh tự thân.

Từ khoá: Mày đay mạn tính, UAS7, D-dimer, máu lắng, ferritin, test huyết thanh tự thân.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Theo

EAACI/GA²LEN/EuroGuiDerm/APAACI năm 2021, mày đay mạn tính (CU) được định nghĩa như tình trạng sẩn, phù mạch hoặc cả hai kéo dài trên 6 tuần, được phân loại thành mày đay tự phát mạn tính (CSU) hoặc mày đay mạn tính có yếu tố khởi phát (CIndU).[1] Bệnh ảnh hưởng tới khoảng 1% dân số, thường gặp ở người trẻ và phụ nữ tuổi trung niên, và thường kéo dài trong vài năm và cần điều trị trên 1 năm cho đến khi có hiệu quả, ảnh hưởng nhiều đến chất lượng cuộc sống và chất lượng giấc ngủ của người bệnh.[2]

Sinh bệnh học của CU với vai trò chủ yếu của tế bào mast trên các mô đích dưới tác dụng của các hoá chất trung gian gây viêm như histamin, yếu tố hoạt hoá tiểu cầu (PAF).[1] Trong những nghiên cứu gần đây, hoạt hoá quá trình

đông máu với sự tham gia của con đường yếu tố mô và bạch cầu ái toan, hình thành thrombin dẫn tới tăng tính thấm thành mạch, hoạt hoá và kích thích sự thoát hạt của tế bào mast cũng liên quan đến sinh bệnh học của CU.[3] Nghiên cứu của Riccardo và cộng sự thấy rằng ở những người bệnh CU nặng có sự tăng nồng độ D-dimer huyết tương trong pha cấp và hoàn toàn bình thường khi lui bệnh.[4] Ngoài ra, protein C phản ứng (CRP) là một trong những dấu ấn viêm có vai trò trong chẩn đoán và theo dõi điều trị các bệnh lý nhiễm trùng, tự miễn, ác tính, bệnh lý tim mạch và bệnh lý đường tiêu hoá.[5] Trong CSU, chỉ số CRP mà không phải máu lắng (ESR) đã được báo cáo có mối tương quan với mức độ hoạt động bệnh và các dấu ấn liên quan đến các chỉ số viêm và đông máu, dương tính với huyết thanh tự thân. Những người bệnh kém đáp ứng với

thuốc kháng histamin thường CRP tăng cao hơn so với những người đáp ứng.[5] Theo EAACI/GA²LEN/EuroGuiDerm/APAACI năm 2022, CRP được khuyến cáo thực hiện cho tất cả các người bệnh CSU và có thể sử dụng trong chẩn đoán và chẩn đoán phân biệt với tình trạng tự viêm hoặc mày đay viêm mạch.[1]

Tại Việt Nam, nghiên cứu được thực hiện năm 2021 ở 97 trường hợp CU và 40 người khoẻ mạnh. Kết quả của nghiên cứu cho thấy nồng độ D-dimer cao hơn ở người bệnh CU so với người khoẻ mạnh và chỉ số này có tương quan với mức độ hoạt động bệnh.[6] Chúng tôi thực hiện nghiên cứu này nhằm đánh giá đặc điểm chung của nhóm người bệnh CU và đánh giá mối tương quan giữa một số chỉ số viêm với mức độ hoạt động bệnh ở người bệnh khám và điều trị tại Khoa Dị ứng, Miễn dịch và Da liễu, Bệnh viện E.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Tiêu chuẩn lựa chọn

Nghiên cứu được tiến hành trên 30 người bệnh được chẩn đoán CU theo hướng dẫn của EAACI/GA²LEN/EuroGuiDerm/APAACI năm 2021, khám và điều trị tại khoa Dị ứng - Miễn dịch và Da liễu, Bệnh viện E.

Tiêu chuẩn loại trừ

Người bệnh dưới 18 tuổi, đang điều trị với kháng histamin/corticoid, có chứng da vẩy nổi, bị bệnh nội khoa nặng hoặc các bệnh lý nhiễm trùng nặng, bệnh máu, ung thư, đang mang thai và không đồng ý tham gia nghiên cứu.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang

Thời gian nghiên cứu: Nghiên cứu thực hiện từ tháng 10/2022 đến tháng 8/2023

Thu thập dữ liệu lâm sàng

Các biến số về nhân sinh trắc (tuổi, giới, chiều cao, cân nặng); triệu chứng và dấu hiệu trong CU (thời điểm xuất hiện,

số lượng sẩn, mức độ ngứa, ảnh hưởng tới giấc ngủ, ảnh hưởng chất lượng cuộc sống, phù mạch, thang điểm UAS7) được ghi nhận trong bệnh án nghiên cứu.

ASST được thực hiện tại Khoa Dị ứng Miễn dịch và Da liễu, Bệnh viện E. Xét nghiệm D-dimer trong huyết tương được đo bằng kỹ thuật ELISA, máy ACL TOP 350 CTS của hãng Instrumentation Laboratory Company tại Khoa Huyết học, Bệnh viện E. Xét nghiệm CRP, ferritin trong huyết tương được đo bằng máy xét nghiệm sinh hóa tự động AU 5800 của hãng Beckman Coulter tại Khoa Sinh hoá, Bệnh viện E.

Số liệu được nhập liệu và phân tích bằng phần mềm SPSS20.0. Các biến định lượng được biểu diễn dưới dạng trung bình (độ lệch chuẩn) hoặc trung vị (Q1-Q3) và các biến định tính được biểu diễn dưới dạng tần số (tỉ lệ phần trăm). Khác biệt trong các so sánh hai nhóm của biến liên tục sẽ được kiểm định bằng t-test hoặc Mann-Whitney U test; so sánh >2 nhóm của biến liên tục được kiểm định bằng ANOVA hoặc Kruskal-Wallis test và tiến hành phân tích hậu định bằng Dunn's test. Khác biệt trong so sánh biến định tính sẽ được kiểm định bằng chi-bình phương hoặc Fisher's exact test (trong trường hợp không thỏa mãn điều kiện của chi-bình phương).

2.3. Đạo đức nghiên cứu trong y học

Đề cương nghiên cứu được thông qua Hội đồng đạo đức trước khi triển khai. Đối tượng được thông báo rõ mục đích nghiên cứu, tham gia trên tinh thần tự nguyện. Các thông tin cá nhân được mã hoá khi nhập vào máy tính và được giữ bí mật.

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm chung của nhóm đối tượng nghiên cứu

Nghiên cứu được thực hiện ở 30 người bệnh chẩn đoán CU từ tháng 10 năm 2022 đến tháng 8 năm 2023 với độ tuổi trung bình $37,67 \pm 16,41$, nữ giới chiếm 70% và thời gian mắc bệnh trung

bình 27,07 tháng, ngắn nhất là 2 tháng và dài nhất là 2 năm. Nhiệt độ nóng/lạnh là yếu tố khởi phát thường gặp nhất chiếm 46,6%. Triệu chứng bệnh có thể xảy ra bất kỳ thời điểm nào trong ngày với 50% trường hợp số lượng ban là 20-50, chủ yếu ở thân mình chiếm 46,76% (*số liệu không công bố*). Trong nhóm nghiên cứu, có 66,7% người bệnh có tiền sử dị ứng và 36,7% trường hợp có biểu hiện phù mạch. Trong CU, ngứa và nổi ban trên da

ảnh hưởng nhiều đến hoạt động hàng ngày và giấc ngủ của người bệnh. Cảm nhận về mức độ ngứa của người bệnh từ không ngứa, ngứa ít, vừa và nhiều lần lượt chiếm 3,3%, 33,3%, 46,7% và 16,7%. Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy có 93,3% người bệnh có ảnh hưởng đến chất lượng cuộc sống từ ít, vừa đến nhiều và 90% cảm thấy có ảnh hưởng đến chất lượng giấc ngủ (Bảng 1).

Bảng 1. Đặc điểm lâm sàng của nhóm người bệnh nghiên cứu

Biến số	n	Trung bình/Tỷ lệ
Tuổi	30	37,67 ± 16,41
Nữ giới	21	70%
Có yếu tố khởi phát	15	50%
Thời gian mắc bệnh (tháng)	30	27,07 ± 33,53
Mức độ ngứa da		
- Không	1	3,3%
- Nhẹ	10	33,3%
- Vừa	14	46,7%
- Nặng	5	16,7%
UAS7	30	27,40 ± 7,85
Phù mạch	11	36,7%
Tiền sử dị ứng	20	66,7%
Chất lượng cuộc sống		
- Không ảnh hưởng	2	6,7%
- Ít ảnh hưởng	9	30%
- Ảnh hưởng vừa	14	46,7%
- Ảnh hưởng nhiều	5	16,7%
Chất lượng giấc ngủ		
- Không ảnh hưởng	3	10%
- Ít ảnh hưởng	14	46,7%
- Ảnh hưởng vừa	11	36,7%
- Ảnh hưởng nhiều	2	6,7%

Kết quả cận lâm sàng của nhóm nghiên cứu không có sự khác biệt so với ngưỡng trên của các giá trị xét nghiệm ở số lượng bạch cầu trung tính, bạch cầu ái kiềm và bạch cầu ái toan, enzym gan, creatinin máu. Đối với các chỉ số viêm, trung bình của D-dimer tăng cao hơn ở nhóm nghiên cứu so với ngưỡng trên (> 500 nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa

thống kê; trong khi đó không có sự khác biệt ở các chỉ số máu lắng, ferritin và CRP. Đặc biệt, nồng độ IgE toàn phần ở nhóm nghiên cứu cao hơn có ý nghĩa thống kê so với ngưỡng trên của người bình thường. Chúng tôi cũng không thấy sự khác biệt về nồng độ kháng thể kháng TPO và 30% người bệnh cho kết quả dương tính với test ASST (Bảng 2).

Bảng 2. Một số chỉ số cận lâm sàng của nhóm người bệnh nghiên cứu

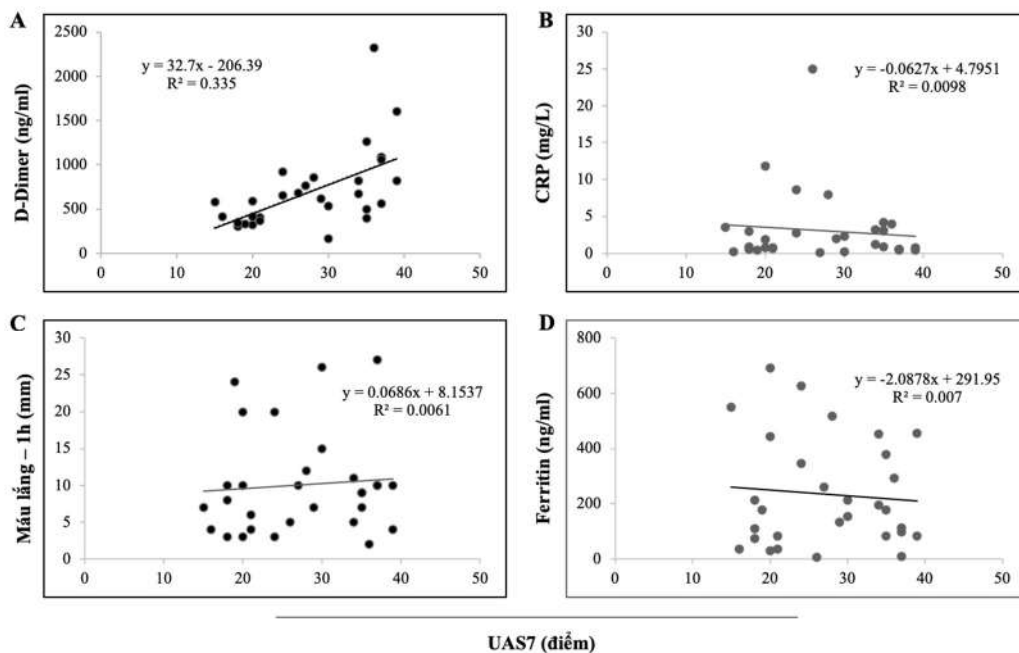
Biến số	Chung	Nam giới	Nữ giới
Bạch cầu trung tính (G/L)	4,43 ± 2,05	4,72 ± 2,64	4,31 ± 1,80
Bạch cầu ái kiềm (G/L)	0,06 ± 0,09	0,04 ± 0,05	0,06 ± 0,11
Bạch cầu ái toan (G/L)	0,35 ± 0,35	0,49 ± 0,48	0,29 ± 0,27
Máu lắng 1h (mm)	10,03 ± 6,92	10,4 ± 9,3	9,8 ± 5,89
D-Dimer (ng/mL)	689,58 ± 443,49	748,95 ± 646,58	664,14 ± 340,14
Creatinin (μmol/L)	66,33 ± 12,87	75,7 ± 11,16*	62,29 ± 11,53
GOT (U/L)	26,4 ± 11,36	27,34 ± 12,26	26,00 ± 11,25
GPT (U/L)	25,69 ± 13,41	28,64 ± 9,43	24,42 ± 14,82
CRP (mg/L)	3,07 ± 4,97	3,91 ± 4,41	2,71 ± 5,26
Ferritin (ng/mL)	234,74 ± 195,58	370,92 ± 230,49*	176,38 ± 149,32
IgE toàn phần (IU/mL)	385,19 ± 289,37 [§]	517,83 ± 305,12	328,35 ± 269,93
Anti-TPO (IU/mL)	36,52 ± 54,5	10,8 ± 4,41	49,37 ± 63,72
ASST dương tính	30%	22,2%	77,8%

[§]: $p < 0,05$ khi so sánh với ngưỡng trên xét nghiệm; * $p < 0,05$ khi so sánh với nữ giới.

3.2. Mối liên quan của các chỉ số viêm với mức độ nặng của bệnh và kết quả ASST

Trong thực hành lâm sàng, thang điểm UAS7 thường được sử dụng trong đánh giá mức độ nặng và trong theo dõi đáp ứng điều trị. Kết quả nghiên cứu của

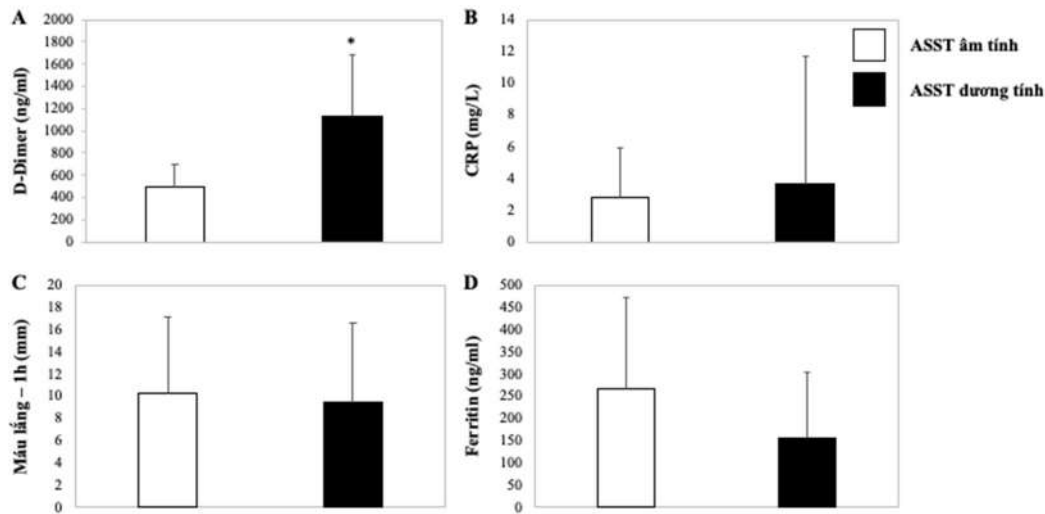
chúng tôi cho thấy, nồng độ D-Dimer (Hình 1A) trong máu có tương quan thuận với mức độ nặng của bệnh, ngược lại không có sự tương quan khi phân tích kết quả của CRP (Hình 1B), máu lắng (Hình 1C) và ferritin (Hình 1D) trong nhóm người bệnh nghiên cứu.

**Hình 1.** Mối tương quan của một số chỉ số viêm với UAS7

Tương quan của UAS7 với nồng độ D-Dimer (A), CRP (B), máu lắng (C) và ferritin (D)

Khi so sánh các chỉ số viêm nhóm âm tính và dương tính với ASST, chúng tôi thấy nồng độ D-Dimer ở nhóm dương tính cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm âm tính (Hình 2A); trong khi đó không có sự khác biệt khi so sánh CRP

(Hình 2B) và máu lắng (Hình 2C). Kết quả còn cho thấy những người bệnh âm tính với ASST thì có nồng độ ferritin cao hơn so với trường hợp dương tính, tuy nhiên khác biệt không có ý nghĩa thống kê (Hình 2D).



Hình 2. So sánh sự thay đổi của các chỉ số viêm với kết quả ASST Trung bình nồng độ D-Dimer (A), CRP (B), máu lắng (C) và ferritin (D) của nhóm âm tính (màu trắng) so với nhóm dương tính (màu đen). * biểu thị sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa nhóm âm tính và dương tính với $p < 0,05$.

4. BÀN LUẬN

Trong nghiên cứu của chúng tôi trên 30 người bệnh CU cho thấy bệnh thường xuất hiện ở nữ giới. Kết quả này cũng tương đồng với các báo cáo trong nước và trên thế giới về CU.[7, 8] Điều này được lý giải bởi sự thay đổi chức năng của hệ thống miễn dịch - nội tiết - thần kinh trong vai trò sinh bệnh học của mày đay. Estrogen, hormon sinh dục nữ, được chứng minh có khả năng hoạt hoá và tăng cường chức năng của tế bào mast thông qua thụ thể với estrogen trên màng tế bào này.[9] Tương tự, sự thay đổi về hormon và tự kháng thể trong viêm tuyến giáp tự miễn, cũng được báo cáo có liên quan đến mật thiết với CSU. Nghiên cứu được thực hiện bởi Nguyễn Thị Thu Hằng và cộng sự trên 84 trường hợp CU cho thấy tỷ lệ dương tính của kháng thể kháng TPO, kháng TG và TRAb ở nữ cao hơn so với ở nam.[7] Điều trị viêm tuyến

giáp tự miễn hoặc khi điều trị với L-thyroxin cải thiện rõ rệt các triệu chứng của mày đay, gợi ý vai trò kích thích miễn dịch và dung nạp của TSH trong CU.[10, 11] Ngoài ra, sự lưu hành với kháng thể kháng tuyến giáp tự miễn cũng liên quan với khả năng ASST dương tính.

Sự tổng hợp và hoạt hoá thrombin theo con đường yếu tố mô cũng được minh chứng tham gia vào sinh bệnh học của CU. Trong đó, D-dimer là sản phẩm giáng hoá của fibrin trong quá trình ly giải cục máu đông, tăng lên trong các bệnh lý tắc mạch và là chỉ số đánh giá sự tăng hoạt tiêu fibrin. Nghiên cứu được thực hiện bởi Asero và cộng sự thấy 20,6% người bệnh mày đay mạn có tăng D-dimer, tương quan với mức độ nặng, điều trị với heparin và tranexamic acid cải thiện rõ rệt tình trạng bệnh.[12] Chỉ số này cũng được báo cáo có tăng lên và liên quan với mức độ nặng của CU ở

chủng tộc người Việt Nam.[6] Chúng tôi cũng thấy sự tăng nồng độ D-dimer trung bình ở nhóm người bệnh nghiên cứu và tương quan với chỉ số UAS7, tuy nhiên do cỡ mẫu nhỏ nên không thấy được sự khác biệt với ngưỡng cao ở người bình thường. Do đó, D-dimer có thể là một dấu ấn độc lập và khách quan phản ánh với mức độ nặng của bệnh. Thêm vào đó, CRP và máu lắng là các chỉ số thường được sử dụng trong chẩn đoán và theo dõi điều trị các tổn thương viêm cấp tính và mạn tính. Trong CU, Operacz và cộng sự so sánh nồng độ các chỉ số viêm cấp trong đó có CRP cho thấy CRP tăng cao ở cả những người bệnh mày đay cấp tính và mạn tính.[13] Nồng độ của CRP tăng cao hơn ở những trường hợp ASST dương tính so với nhóm âm tính trong báo cáo của Magen.[14] Trong khi đó vai trò của máu lắng trong CU vẫn chưa hoàn toàn được sáng tỏ.[15, 16] Trong nghiên cứu của chúng tôi, không có mối liên quan giữa CRP và máu lắng đối với mức độ nặng của bệnh cũng như ở hai nhóm ASST dương tính và âm tính. Kết quả này có thể được giải thích do cỡ mẫu nhỏ và chưa so sánh với nhóm người khỏe mạnh. Ngoài ra, chúng tôi còn đánh giá mối tương quan giữa ferritin, dấu ấn thường để theo dõi trong đánh giá tình trạng viêm trong các bệnh lý tự miễn, và mức độ hoạt động bệnh trong CU. Đáng ngạc nhiên là nồng độ ferritin ở nữ giới thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với nam giới, và nồng độ này thấp hơn ở những người bệnh có ASST âm tính so với nhóm dương tính. Trong báo cáo về thay đổi của các yếu tố vi chất trong đó có ferritin ở CSU, nồng độ của chất này thấp hơn ở nam giới bị bệnh so với những người khỏe mạnh.[17] Điều này có thể gợi ý, nồng độ ferritin có thể là yếu tố bảo vệ tránh đợt cấp nặng hoặc dự báo không liên quan đến yếu tố tự miễn. Tuy nhiên, cần phải thực hiện trên cỡ mẫu lớn hơn và so sánh đối chứng để khẳng định điều này.

5. KẾT LUẬN

Nồng độ D-dimer trong máu có tương quan chặt chẽ với mức độ hoạt động bệnh và tăng có ý nghĩa thống kê ở nhóm ASST dương tính so với nhóm âm tính trong bệnh CU. Trong khi đó, không có sự khác biệt những điểm này khi sử dụng các yếu tố chỉ điểm viêm khác như CRP, máu lắng và ferritin trong nhóm đối tượng nghiên cứu.

Lời cảm ơn

Chúng tôi xin chân thành cảm ơn Ban lãnh đạo và cán bộ Khoa Dị ứng - Miễn dịch và Da liễu, Bệnh viện E đã tạo điều kiện thuận lợi và sự góp ý, nhận xét quý báu của các thầy cô Bộ môn Dị ứng Miễn dịch lâm sàng, Trường Đại học Y Hà Nội cho nghiên cứu được hoàn thành.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Zuberbier, T, Abdul Latiff, AH, Abuzakouk, M, et al (2022). The international EAACI/GA(2)LEN/EuroGuiDerm/APA AAI guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria, Allergy. 77(3), 734-766.
2. Goncalo, M, Gimenez-Arnau, A, Al-Ahmad, M, et al (2021). The global burden of chronic urticaria for the patient and society, Br J Dermatol. 184(2), 226-236.
3. Cugno, M, Marzano, AV, Asero, R, et al (2010). Activation of blood coagulation in chronic urticaria: pathophysiological and clinical implications, Intern Emerg Med. 5(2), 97-101.
4. Asero, R, Tedeschi, A, Riboldi, P, et al (2008). Severe chronic urticaria is associated with elevated plasma levels of D-dimer, Allergy. 63(2), 176-80.
5. Kolkhir, P, Altrichter, S, Hawro, T, et al (2018). C-reactive protein is linked to disease activity, impact, and response to treatment in patients with

- chronic spontaneous urticaria, *Allergy*. 73(4), 940-948.
6. **Nguyen, HT, Vu, TTP (2021).** Plasma D-Dimer Level in Vietnamese Patients with Chronic Urticaria, *Indian J Dermatol*. 66(5), 496-500.
 7. **Phạm Thị Thu Hằng, NHS, Hoàng Thị Lâm (2022).** Khảo sát nồng độ và mối liên quan của kháng thể kháng giáp trên bệnh nhân mày đay mạn tính, *Da liễu học*. 38, 7.
 8. **Kasperska-Zajac, A, Brzoza, Z, Rogala, B (2008).** Sex hormones and urticaria, *J Dermatol Sci*. 52(2), 79-86.
 9. **Bernstein, JA, Bouillet, L, Caballero, T, et al (2021).** Hormonal Effects on Urticaria and Angioedema Conditions, *J Allergy Clin Immunol Pract*. 9(6), 2209-2219.
 10. **Dagher, HN, Aboujaoude, ZC, Jabbour, SA (2002).** Chronic urticaria: an unusual initial manifestation of primary hyperparathyroidism, *Endocr Pract*. 8(1), 47-9.
 11. **Aversano, M, Caiazzo, P, Iorio, G, et al (2005).** Improvement of chronic idiopathic urticaria with L-thyroxine: a new TSH role in immune response?, *Allergy*. 60(4), 489-93.
 12. **Asero, R, Tedeschi, A, Cugno, M (2010).** Heparin and tranexamic Acid therapy may be effective in treatment-resistant chronic urticaria with elevated d-dimer: a pilot study, *Int Arch Allergy Immunol*. 152(4), 384-9.
 13. **Czarnecka-Operacz, M, Szulczynska-Gabor, J, Lesniewska, K, et al (2018).** Acute-phase response and its biomarkers in acute and chronic urticaria, *Postepy Dermatol Alergol*. 35(4), 400-407.
 14. **Magen, E, Mishal, J, Zeldin, Y, et al (2010).** Increased mean platelet volume and C-reactive protein levels in patients with chronic urticaria with a positive autologous serum skin test, *Am J Med Sci*. 339(6), 504-8.
 15. **Kuna, M, Stefanovic, M, Ladika Davidovic, B, et al (2023).** Chronic Urticaria Biomarkers IL-6, ESR and CRP in Correlation with Disease Severity and Patient Quality of Life-A Pilot Study, *Biomedicines*. 11(8).
 16. **Da Woon, S, Eun, YJ, Young-II, K (2019).** Inflammation markers are associated with disease activity in patients with chronic urticaria, *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 143(2), AB51.
 17. **Wu, CH, Eren, E, Ardern-Jones, MR, et al (2015).** Association between Micronutrient Levels and Chronic Spontaneous Urticaria, *Biomed Res Int*. 2015, 926167.

SUMMARY**THE RELATIONSHIP OF INFLAMMATION MARKERS WITH CLINICAL AND LABORATORY FINDINGS IN CHRONIC URTICARIA****Hoang Danh Tan¹, Le Dinh Tung^{1,2}, Bui Van Dan^{1,3*}**¹Department of Allergy and Clinical Immunology, Hanoi Medical University²Department of Physiology, Hanoi Medical University³Department of Allergy, Immunology and Dermatology, E Hospital

Objective: To evaluate the correlation of inflammatory markers with clinical and laboratory findings and the severity of chronic urticaria patients. **Methods:** We conducted a cross-sectional study on 30 CU patients examined at the Department of Allergy, Immunology, and Dermatology, E Hospital about the relationship of D-dimer, CRP, erythrocyte sedimentation, and ferritin with clinical characteristics. **Results:** The study subjects had an average age of 37.67 ± 16.41 years, 70% were women with an average disease duration of 27.07 months, of which the shortest was 2 months and the longest was 2 years. In particular, We found that D-dimer concentration increased in CU patients and correlated with disease severity but not in CRP, erythrocyte sedimentation, and ferritin. **Conclusion:** D-dimer is a valuable inflammatory marker in assessing severity and predicting positive results when performing autologous serum tests.

Keywords: Chronic urticaria (CU), UAS7, D-dimer, blood sedimentation, ferritin, autologous serum test (ASST)

NGHIÊN CỨU ĐÁP ỨNG GIAO CẢM DA Ở NGƯỜI BỆNH ĐÁI THÁO ĐƯỜNG TYP 2**Nguyễn Thị Ly¹, Hồ Thị Kim Thanh^{2,3}, Lê Đình Tùng^{2,3}**¹Bệnh viện Đa khoa Medlatec, ²Bệnh viện Đại học Y Hà Nội, ³Trường Đại học Y Hà NộiTác giả thực hiện chính: **Nguyễn Thị Ly**Tác giả chịu trách nhiệm khoa học: **Lê Đình Tùng**Email: tung@hmu.edu.vn

Ngày tiếp nhận: 13/9/2023

Ngày phản biện: dd/mm/yyyy

Ngày chấp nhận đăng: dd/mm/yyyy

TÓM TẮT

Đáp ứng giao cảm da (Sympathetic skin response – SSR) là test thăm dò chức năng giao cảm của dây thần kinh ngoại vi, dễ thực hiện, có thể lặp lại nhiều lần. Khi có một kích thích như đau, stress, lo lắng... hệ giao cảm tăng tiết acetylcholine ở ngoại vi khiến da tăng tiết mồ hôi, dẫn đến thay đổi trở kháng của da, máy điện cơ sẽ ghi lại các dao động đó và thể hiện bằng một sóng đáp ứng, thời gian tiềm của sóng được tính từ lúc kích thích đến lúc bắt đầu xuất hiện điện thế đáp ứng (ms), biên độ được tính là khoảng cách giữa 2 đỉnh của sóng đáp ứng (μV). Kết quả được coi là chắc chắn bất thường nếu như không có phản xạ. **Mục tiêu nghiên cứu:** 1. Khảo sát đáp ứng giao cảm da (SSR) ở người bệnh đái tháo đường typ 2 tại Bệnh viện Đại học Y Hà Nội. 2. Tìm hiểu một số yếu tố liên quan đến đáp ứng giao cảm da (SSR) ở người bệnh đái tháo đường typ 2. **Đối tượng nghiên cứu** 58 người bệnh đái tháo đường (ĐTĐ) typ 2 và 30 người bình thường. **Phương pháp nghiên cứu:** mô tả cắt ngang. **Kết quả nghiên cứu:** Sóng SSR xuất hiện ở 100% nhóm chứng khỏe mạnh. Trong 58 người bệnh, SSR vắng mặt ở 52% người bệnh ĐTĐ typ 2 có biến chứng thần kinh ngoại vi (BCTKNV) và 18.2% người bệnh không có đủ tiêu chuẩn chẩn đoán BCTKNV trên lâm sàng, tỷ suất chênh OR là 4,9, có ý nghĩa thống kê (95%CI từ 1,5 – 15,9 không chứa 1). Sự vắng mặt SSR không tương quan với các yếu tố như tuổi, giới, BMI, tiền sử tăng huyết áp (THA) hay rối loạn chuyển hóa (RLCH) lipid, tình trạng hút thuốc và tình trạng kiểm soát đường huyết nhưng có mối liên quan với số năm mắc bệnh ĐTĐ, thời gian mắc bệnh càng dài tỷ lệ vắng mặt SSR càng tăng. Ngoài ra SSR thường vắng mặt ở những người bệnh có triệu chứng rối loạn chức năng tự chủ (65,2%) như rối loạn tiết mồ hôi, rối loạn tiểu tiện, rối loạn cương dương, hạ huyết áp tư thế, rối loạn nhịp tim với tỷ suất chênh OR là 17,1 có ý nghĩa thống kê (95% CI từ 4,3 – 67,7). Với kết quả nghiên cứu này, SSR có thể là một thăm dò có giá trị trong việc hỗ trợ phát hiện sớm bệnh lý thần kinh ĐTĐ.

Từ khóa: Đáp ứng giao cảm da, SSR, đái tháo đường, thần kinh.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Biến chứng thần kinh là một trong những biến chứng phổ biến nhất của bệnh đái tháo đường gây ảnh hưởng đến khoảng 50% người bệnh¹. Triệu chứng lâm sàng của bệnh TKNV đái tháo đường rất đa dạng, chia làm ba nhóm chính: rối loạn cảm giác như đau, tê bì, dị cảm, giảm hoặc mất cảm giác...; rối loạn vận động như teo yếu cơ, giảm vận động, liệt thần kinh sọ...; rối loạn thần kinh tự chủ về tiêu hóa, tim mạch,

tiết niệu sinh dục và rối loạn bài tiết mồ hôi².

Tuy nhiên các triệu chứng ban đầu rất khó phát hiện và đôi khi không tương xứng với mức độ tổn thương thần kinh, do đó việc phát hiện sớm các dấu hiệu của tổn thương thần kinh có thể có ý nghĩa đáng kể trong chăm sóc người bệnh ĐTĐ. Hiện nay, sinh thiết dây thần kinh là tiêu chuẩn vàng phát hiện bệnh lý thần kinh, tuy nhiên khó thực hiện trong thực hành lâm sàng thường quy. Các kỹ thuật thăm dò điện sinh lý như

ghi điện cơ, đo tốc độ dẫn truyền thần kinh giúp phát hiện tổn thương sợi vận động và cảm giác - chủ yếu nghiên cứu các sợi lớn có myelin. Đáp ứng giao cảm da là một test đã được nghiên cứu ứng dụng để khảo sát chức năng thần kinh giao cảm ngoại vi – là những sợi nhỏ không myelin có thể giúp phát hiện sớm biến chứng thần kinh ĐTĐ³. Nguyên lý của kỹ thuật này là khi có một kích thích như đau, stress, lo lắng... hệ giao cảm ngoại vi tăng tiết acetylcholine tại synap với tuyến mồ hôi làm tăng tiết mồ hôi trên da, khi đó trở kháng da thay đổi, máy điện cơ sẽ ghi được dao động điện thế của da thông qua các điện cực. Tuy nhiên vai trò của SSR vẫn chưa được biết đến và ứng dụng rộng rãi. Hiện tại đã có nhiều nghiên cứu trên thế giới nhưng vẫn chưa đạt được sự đồng thuận về việc SSR thay đổi như nào được coi là bất thường. Tại Việt Nam chúng tôi cũng chưa tìm thấy nghiên cứu nào về SSR được công bố. Vì vậy, với mục đích tìm hiểu ứng dụng của kỹ thuật SSR bổ sung cho chẩn đoán xác định, phát hiện biến chứng thần kinh đái tháo đường, chúng tôi thực hiện đề tài “**Nghiên cứu đáp ứng giao cảm da ở người bệnh đái tháo đường typ 2**”, với 2 mục tiêu:

1. *Khảo sát đáp ứng giao cảm da (SSR) ở người bệnh đái tháo đường typ 2 tại BV ĐHY Hà Nội.*

2. *Tìm hiểu một số yếu tố liên quan đến đáp ứng giao cảm da (SSR) ở người bệnh đái tháo đường typ 2.*

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Đối tượng nghiên cứu gồm 58 người bệnh ĐTĐ (nhóm bệnh) và 30 người nhóm đối chứng.

2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn nhóm bệnh

Người bệnh ĐTĐ typ 2 được xác định theo tiêu chuẩn chẩn đoán của Bộ y tế năm 2020⁴, đến khám tại Bệnh viện Đại học Y Hà Nội.

2.1.2. Tiêu chuẩn lựa chọn nhóm chứng

Người khỏe mạnh tương đồng về tuổi, giới với nhóm nghiên cứu, và đồng ý tham gia nghiên cứu.

2.1.3. Tiêu chuẩn loại trừ

Người bệnh có các bệnh lý thần kinh do nguyên nhân khác hoặc có các yếu tố ảnh hưởng đến kết quả đo SSR như đang mắc các bệnh cấp tính, dùng thuốc ảnh hưởng đến thần kinh tự chủ như chẹn alpha, chẹn beta, kháng cholinergic... hoặc người bệnh có tổn thương bàn tay, bàn chân.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Mô tả cắt ngang

2.3. Phương pháp chọn mẫu

Chọn mẫu không xác suất (mẫu thuận tiện).

2.4. Các chỉ số, biến số nghiên cứu

Đặc điểm chung của nhóm nghiên cứu:

Tuổi, giới, chiều cao, cân nặng, BMI, hút thuốc, tăng huyết áp, rối loạn lipid máu, thời gian mắc bệnh ĐTĐ.

Đặc điểm lâm sàng: huyết áp, mạch, nhiệt độ, hỏi và khám các đặc điểm theo tiêu chuẩn chẩn đoán biến chứng thần kinh ngoại vi ĐTĐ của Hiệp hội thần kinh Anh 2001. Khảo sát triệu chứng thần kinh tự chủ theo thang đo khảo sát các triệu chứng tự chủ SAS.

Đặc điểm cận lâm sàng: glucose máu lúc đói, HbA1c, bộ mỡ máu; đo đáp ứng giao cảm da chi trên, chi dưới.

Đo SSR: Tiến hành đo trong điều kiện ánh sáng vừa phải, giữ nhiệt độ phòng ở 22-24 độ C. Nhiệt độ cơ thể là bình thường tại thời điểm làm test (35,3- 36,6 độ C đo ở nách). Đặt các cặp điện cực ghi ở bàn tay và bàn chân, trong đó điện cực hoạt động ở gan bàn tay và gan bàn chân, điện cực đối chiếu đặt ở mu bàn tay và mu bàn chân. Kích thích điện từ hệ thống máy điện cơ Neuropack Nihon Kohden tại vị trí cổ tay (thần kinh giữa) và mắt cá chân (thần kinh chày) với cường độ 10 – 30 mA, thời gian 0,1s, tần số kích thích 0,2 Hz. Kết quả sẽ được máy điện cơ ghi lại, có hay không có SSR, nếu có thì ghi lại các giá trị thời gian tiềm

và biên độ của sóng. Kết quả được coi là không có SSR nếu sau ít nhất năm lần kích thích mà không có phản ứng nào được phát hiện. Mỗi lần đo cách nhau khoảng 1 phút để tránh tình trạng phản hồi theo thói quen^{5,6}.

2.5. Quản lý và xử lý số liệu

Sử dụng phần mềm SPSS 20.0. Các biến số định lượng được mô tả bằng

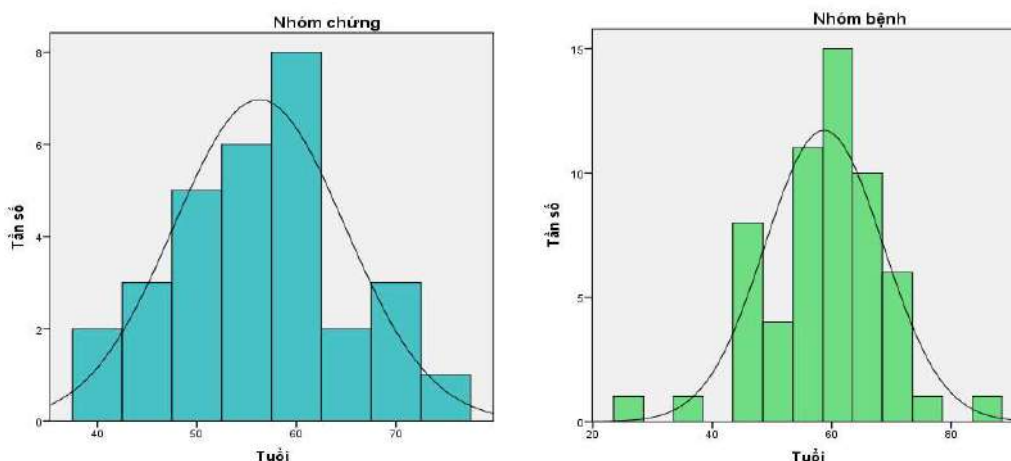
trung bình và độ lệch chuẩn; Các biến số định tính được mô tả bằng tần số và tỷ lệ phần trăm. So sánh các giá trị trung bình bằng kiểm định T-test; so sánh tỷ lệ bằng kiểm định Chi bình phương (χ^2). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm chung của nhóm nghiên cứu

Bảng 1. Đặc điểm tuổi của nhóm nghiên cứu

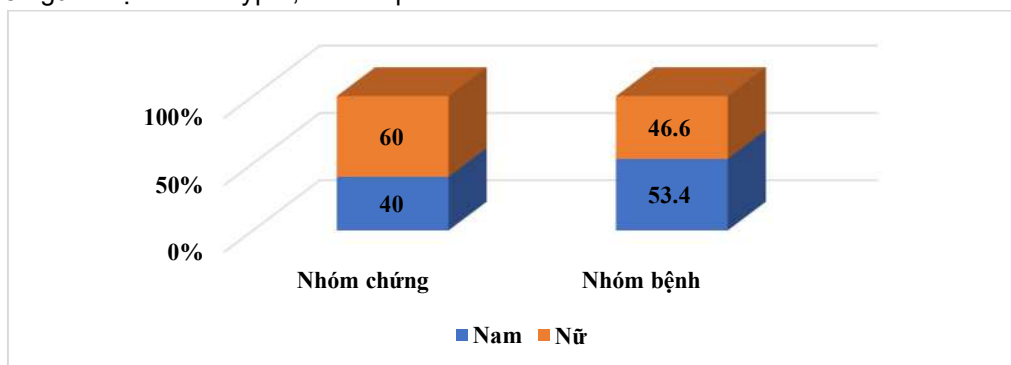
Nhóm nghiên cứu	n	Đặc điểm tuổi			p (T – test)
		Thấp nhất	Cao nhất	$\bar{X} \pm SD$	
Nhóm chứng	30	37	71	$56,3 \pm 8,6$	> 0,05
Nhóm bệnh	58	26	86	$58,7 \pm 9,9$	



Biểu đồ 1. Đặc điểm tuổi của nhóm nghiên cứu

Nhóm chứng gồm 30 người tình nguyện khỏe mạnh có độ tuổi từ 37 – 71, trung bình $56,27 \pm 8,58$. Nhóm bệnh gồm 58 người bệnh ĐTĐ typ 2, tuổi thấp nhất là

26, cao nhất là 86, trung bình $58,72 \pm 9,87$. Độ tuổi giữa hai nhóm không có sự khác biệt ($p > 0,05$).



Biểu đồ 2. Đặc điểm giới của nhóm nghiên cứu

Nhóm chứng khỏe mạnh có 12 đối tượng là nam, 30 đối tượng là nữ. Nhóm bệnh có 31 nam và 27 nữ. Tỷ lệ nam, nữ của từng nhóm khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Bảng 2. BMI trung bình của nhóm nghiên cứu

Nhóm nghiên cứu	n	Đặc điểm BMI (kg/m ²)			p
		Thấp nhất	Cao nhất	$\bar{X} \pm SD$	
Nhóm chứng	30	19,0	28,1	$22,5 \pm 2,4$	< 0,05
Nhóm bệnh	58	15,6	31,2	$24,3 \pm 3,0$	

BMI trung bình của nhóm chứng là $22,5 \pm 2,4$ kg/m², thấp nhất là 19, cao nhất là 28,1. Trong khi BMI của nhóm bệnh trung bình là $24,3 \pm 3,0$ kg/m², thấp nhất là 15,6, cao nhất là 31,2

Bảng 3. Đặc điểm một số yếu tố nguy cơ của nhóm bệnh

Đặc điểm	n	Đặc điểm	Số lượng	Tỷ lệ %
Thời gian mắc bệnh	58	<5 năm	32	55,2
		5-10 năm	13	22,4
		>10 năm	13	22,4
BMI	58	BT	20	34,5
		Thừa cân	17	29,3
		Béo phì	21	36,2
THA	58	Có	38	65,5
		Không	20	34,5
RLCH lipid	54	Có	39	75,2
		Không	15	27,8
Hút thuốc lá	58	Có	15	25,9
		Không	43	74,1
Tổng				100

Trong số các người bệnh nghiên cứu, nhóm người bệnh ĐTĐ có thời gian mắc bệnh dưới 5 năm chiếm tỉ lệ cao nhất (52,2%), có 22,4% số người bệnh có thời gian mắc bệnh > 10 năm. Có 36,2% người bệnh béo phì, nhóm thừa cân chiếm 29,3%,

nhóm BMI bình thường chiếm 34,5%; Có 65,5% người bệnh ĐTĐ mắc THA, 75,2% mắc RLCH lipid kèm theo. Tỷ lệ số người bệnh hút thuốc lá chỉ chiếm 25,9%.

3.2. Đặc điểm sống SSR của nhóm nghiên cứu

Bảng 4. Tỷ lệ SSR bất thường ở nhóm nghiên cứu

Nhóm nghiên cứu	SSR vắng mặt (ít nhất 1 chỉ)		SSR xuất hiện		Tổng	
	n	%	n	%	n	%
Nhóm chứng	0	0	30	100	30	100
Nhóm bệnh	19	32,8	39	67,2	58	100

SSR xuất hiện ở tất cả 30 đối tượng chứng và 39 trong số 58 người bệnh ĐTĐ typ 2 chiếm 67,2%. Có 32,8% tổng số người bệnh có SSR bất thường (không xuất hiện ở ít nhất 1 chi.

Bảng 5. Đặc điểm sóng SSR của nhóm nghiên cứu

	n	Thời gian tiềm (ms)		Biên độ (μ V)	
		Chỉ trên	Chỉ dưới	Chỉ trên	Chỉ dưới
Nhóm chứng	30	1259 $\pm$ 164	1794 $\pm$ 287	2815 $\pm$ 1752	848 $\pm$ 605
Nhóm bệnh	39	1276 $\pm$ 162	1812 $\pm$ 238	2433 $\pm$ 1398	757 $\pm$ 400
p		> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05

Ở nhóm chứng, sóng SSR có thời gian tiềm trung bình chỉ trên là 1259 $\pm$ 164 ms; chỉ dưới là 1794 $\pm$ 287 ms; biên độ trung bình chỉ trên là 2815 $\pm$ 1752 μ V; chỉ dưới là 848 $\pm$ 605 μ V. Trong khi ở nhóm bệnh, thời gian tiềm trung bình sóng SSR chỉ trên là 1276 $\pm$ 162 ms; chỉ dưới là 1812 $\pm$ 238 ms; biên độ trung bình chỉ trên là

2433 $\pm$ 1398 μ V; chỉ dưới là 757 $\pm$ 400 μ V. Nhóm người bệnh ĐTĐ typ 2 có thời gian tiềm kéo dài hơn và biên độ sóng thấp hơn ở cả chỉ trên và chỉ dưới so với nhóm chứng, tuy nhiên sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

3.3. Mối liên quan giữa một số yếu tố với biến đổi SSR ở nhóm bệnh

Bảng 6. Mối liên quan giữa SSR với đặc điểm lâm sàng nhóm bệnh

Nhóm nghiên cứu		SSR vắng mặt		SSR xuất hiện		Tổng		p	OR (95% CI)
		n	%	n	%	n	%		
BCTKNV	Không	6	18,2	27	81,8	33	100	< 0,05	4,9 (1,5 – 15,9)
	Có	13	52	12	48	25	100		
BCTKTC	Không	4	11,1	32	88,9	36	100	< 0,01	17,1 (4,3 – 67,7)
	Có	15	68,2	7	31,8	22	100		
BCTKNV + BCTKTC		13	72,2	5	27,8	18	100	< 0,01	

Trong 58 đối tượng nghiên cứu có 25 người bệnh có BCTKNV, SSR vắng mặt ở 13 và có mặt ở 12 người bệnh. Ngược lại 6 trong số 33 người bệnh không có BCTKNV cũng không có SSR. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Tỷ suất chênh OR là 4,9, có ý nghĩa thống kê (95%CI từ 1,5 – 15,9 không chứa 1). Có 15 (68,2%) trong số 22 người bệnh có triệu

chứng thần kinh tự chủ không có SSR. Trong số 36 người bệnh không có triệu chứng thần kinh tự chủ cũng có 4 người bệnh không có SSR. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,01$). Tỷ suất chênh OR là 17,1 có ý nghĩa thống kê (95% CI từ 4,3 – 67,7). Có 18 đối tượng có cả BCTKNV và BCTKTC, trong đó có 13 (72,2%) không có SSR.

Bảng 7. SSR và một số yếu tố liên quan

Yếu tố đánh giá	SSR xuất hiện	SSR vắng mặt	Giá trị p
Tuổi ($\bar{X} \pm SD$)	58,8 $\pm$ 8,8	58,6 $\pm$ 12,1	> 0,05
Thời gian mắc bệnh ($\bar{X} \pm SD$)	3,7 $\pm$ 3,4	9,0 $\pm$ 5,5	< 0,05
BMI ($\bar{X} \pm SD$)	23,9 $\pm$ 2,8	25,2 $\pm$ 3,3	> 0,05
Hút thuốc lá (Tỷ lệ %)	33,3	10,5	> 0,05
Glucose lúc đói ($\bar{X} \pm SD$)	9,0 $\pm$ 2,7	9,1 $\pm$ 2,8	> 0,05
HbA1C ($\bar{X} \pm SD$)	8,3 $\pm$ 1,6	8,5 $\pm$ 2	> 0,05
ĐTĐ typ 2 + THA (tỷ lệ %)	66,7	63,2	> 0,05
ĐTĐ typ 2 + RLCH lipid (tỷ lệ %)	69,4	77,8	> 0,05

Thời gian mắc ĐTĐ của nhóm SSR xuất hiện là 3,7 $\pm$ 3,4 năm, thấp hơn nhóm SSR vắng mặt là 9,0 $\pm$ 5,5 năm, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Không phát hiện mối tương quan giữa tuổi, BMI, hút thuốc, tình trạng kiểm soát đường huyết, THA hay RLLP máu với SSR.

4. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Nghiên cứu được tiến hành trên 30 đối tượng khỏe mạnh bình thường và 58 người bệnh đái tháo đường typ 2, được chẩn đoán theo tiêu chuẩn chẩn đoán của Bộ y tế 2020⁴, đến khám tại Bệnh viện Đại học Y Hà Nội cho thấy: Nhóm chứng có độ tuổi từ 37 – 71, trung bình 56,3 $\pm$ 8,6, trong đó tỷ lệ nam giới (40%) thấp hơn nữ giới (60%). Nhóm bệnh gồm 58 người bệnh ĐTĐ typ 2, tuổi thấp nhất là 26, cao nhất là 86, trung bình 58,7 $\pm$ 9,9. Trong đó có 31 (53,4%) nam và 27 nữ (46,6%). Tuy nhiên, sự khác biệt về tuổi và giới tính của nhóm nghiên cứu không có ý nghĩa thống kê ($p >$

0,05).

Qua bảng 2 và 3 cho thấy BMI trung bình của nhóm chứng là 22,5 $\pm$ 2,4 thấp hơn của nhóm bệnh là 24,3 $\pm$ 3,0, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Trong nhóm người bệnh mắc ĐTĐ chỉ có 34,5% có BMI bình thường, 29,3% người bệnh thừa cân và 36,2% người bệnh béo phì.

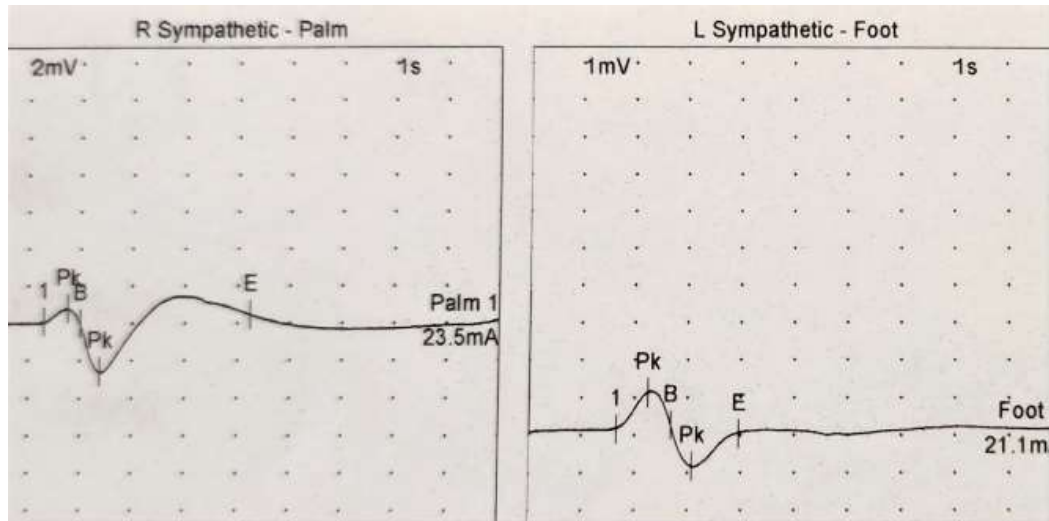
Trong nghiên cứu này chúng tôi thấy rằng thời gian mắc bệnh dưới 5 năm chiếm tỷ lệ cao nhất (55,2%); 22,4% người bệnh mắc bệnh từ 5 – 10 năm, nhóm mắc trên 10 năm chiếm 22,4%. Có 65% người bệnh mắc THA và 75,2% mắc rối loạn chuyển hóa lipid máu kèm theo. Chỉ có 15 trong số 58 người bệnh có thói quen hút thuốc lá (25,9%).

4.2. Đặc điểm sống SSR của nhóm nghiên cứu và tìm hiểu một số yếu tố liên quan đến SSR.

Hình dạng của sống phản ứng giao cảm da có thể khác nhau, bị ảnh hưởng bởi nhiều yếu tố như tuổi, giới, phương thức kích thích, nhiệt độ da, các thuốc ảnh

hưởng hệ giao cảm. Hình dạng sóng chúng tôi thu được thường có ba pha, với sóng âm nhỏ ban đầu, sau đó là sóng dương lớn và sóng âm kéo dài tiếp theo hoặc hai pha với đỉnh âm hoặc dương ban đầu, tương tự với các kết quả nghiên cứu khác^{5,7}. Thời gian tiềm được tính từ lúc kích thích đến lúc bắt

đầu xuất hiện điện thế đáp ứng, biên độ được tính là khoảng cách giữa 2 đỉnh của sóng đáp ứng^{8,9}. Sự thay đổi biên độ và thời gian tiềm có thể được giảm thiểu bằng cách giảm tần số kích thích, tăng cường độ kích thích và/hoặc thay đổi vị trí hoặc chế độ kích thích⁷.



Hình 1. Hình ảnh sóng SSR ghi được sau khi kích thích điện từ tay và chân của một người bệnh ĐTĐ typ 2.

Trong nghiên cứu của chúng tôi SSR có mặt ở tất cả 30 đối tượng khỏe mạnh, vắng mặt ở 32,8% người bệnh ĐTĐ typ 2, 52% người bệnh có BCTKNV (cao hơn 4,9 lần nhóm người bệnh ĐTĐ typ 2 không có BCTKNV), 68,2% người bệnh có BCTKTC (cao hơn 17,1 lần nhóm không có BCTKTC) và 72,2% người bệnh có BCTKNV có triệu chứng lâm sàng của thần kinh tự chủ. Kết quả này phù hợp với các kết quả quan sát được trong các nghiên cứu khác. Trong một nghiên cứu về SSR trên 50 người bệnh ĐTĐ bị bệnh thần kinh ngoại biên của Al-Moallem và cộng sự năm 2008, SSR hiện diện ở tất cả đối tượng khỏe mạnh và 32 người bệnh đái tháo đường, SSR vắng mặt ở 36% người bệnh ĐTĐ typ 2 có BCTKNV và 87,5% số người bệnh có triệu chứng thần kinh tự chủ¹⁰. Tương tự trong nghiên cứu của Soliven và cộng sự năm 1987 có 66% người bệnh có bệnh TKNV và 90% người bệnh có bệnh thần kinh tự chủ không

có SSR¹¹, còn kết quả ở nghiên cứu của Niakan và Harati 1988 là vắng mặt SSR ở 83% người bệnh có bệnh TKNV⁶. Trong nghiên cứu của chúng tôi cũng vắng mặt SSR ở 4/36 (11,1%) người bệnh không có bằng chứng về bệnh lý thần kinh tự chủ tương tự như nghiên cứu của Al-Moallem với 11,8%¹⁰. Trên thực tế một vài nghiên cứu khác đã chỉ ra hơn một nửa số người bệnh đái tháo đường không có triệu chứng thần kinh tự chủ đã có biểu hiện bất thường trên các thăm dò sinh lý thần kinh về chức năng tự chủ, như vậy sự vắng mặt của SSR có thể là một dấu hiệu gợi ý chẩn đoán bệnh thần kinh tự chủ cận lâm sàng^{12,13}. Một giải thích khác được Uncini và cộng sự đưa ra, bệnh thần kinh ngoại vi là đủ để gây ra sự mất đáp ứng giao cảm da¹⁴.

Trên các đối tượng còn đáp ứng giao cảm da, các giá trị về thời gian tiềm và biên độ trung bình của nhóm bệnh tương tự so với của nhóm chứng ($p > 0,05$). Kết quả này

tương tự với kết luận của Shahani và cộng sự năm 1984 khi nghiên cứu về SSR³. Tuy nhiên cũng có các nghiên cứu khác như của Soliven 1987 lại cho thấy nhóm người bệnh ĐTĐ typ 2 có BCTKNV có biên độ thấp hơn có ý nghĩa thống kê ở cả chi trên và chi dưới so với nhóm chứng khỏe mạnh nhưng thời gian tiềm thì không khác biệt¹¹. Cho đến hiện tại chỉ có việc mất SSR được đồng thuận là bất thường, sự bất thường về thời gian tiềm và biên độ của sóng còn cần được nghiên cứu nhiều hơn.

Cũng theo kết quả nghiên cứu này chúng tôi phát hiện có sự liên quan giữa bất thường SSR với thời gian mắc bệnh ĐTĐ, thời gian mắc bệnh dài tỉ lệ xuất hiện SSR bất thường càng lớn, nhất là nhóm đối tượng mắc bệnh trên 10 năm chiếm 66,7% số người bệnh có bất thường SSR, lớn hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm đối tượng dưới 5 năm (23,5%) và nhóm 5 – 10 năm (33,3%) ($p < 0.05$). Không có mối liên quan giữa tình trạng SSR bất thường với tuổi, giới, BMI, tình trạng hút thuốc, tình trạng kiểm soát đường huyết, bệnh lý THA hay RLCH lipid máu đi kèm. Kết quả này đồng nhất với kết quả nghiên cứu của Al – Moallem tại Ả rập xê út 2008¹⁰.

5. KẾT LUẬN

Đáp ứng giao cảm da là test thăm dò chức năng giao cảm của dây thần kinh ngoại vi, dễ thực hiện, có thể lặp lại nhiều lần. Đặc trưng của phản xạ này là đường truyền vào rất đa dạng nhưng chỉ có một đường truyền ra chung qua tủy sống, các sợi giao cảm trước và sau hạch, cơ quan đáp ứng là tuyến mồ hôi. Phản xạ này được điều khiển bởi phần sau vùng dưới đồi, cấu trúc lưới phần trên của thân não. SSR có thể là một test đáng tin cậy để đánh giá rối loạn chức năng thần kinh ngoại biên, đặc biệt là chức năng thần kinh tự chủ ở người bệnh đái tháo đường typ 2. Tuy nhiên vẫn cần các nghiên cứu sâu hơn với quy mô lớn hơn để làm rõ vai trò của SSR ở người bệnh ĐTĐ không có triệu chứng và xác định giá trị của biên độ và thời gian tiềm của SSR

trong đánh giá chức năng thần kinh ngoại vi.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Zaino B, Goel R, Devaragudi S, et al. Diabetic neuropathy: Pathogenesis and evolving principles of management. *Disease-a-Month*. Published online May 8, 2023;101582.
2. Hội Nội tiết - Đái tháo đường Việt Nam. *Khuyến Cáo về Chẩn Đoán và Điều Trị Bệnh Đái Tháo Đường*. Nhà xuất bản Y học; 2018.
3. Shahani BT, Halperin JJ, Boulu P, Cohen J. Sympathetic skin response--a method of assessing unmyelinated axon dysfunction in peripheral neuropathies. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 1984;47(5):536-542.
4. Quyết định số 5481/QĐ-BYT. Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị Đái tháo đường típ 2.2020.
5. Sympathetic Skin Response (SSR) - VitalScan. Accessed September 6, 2023. https://www.vitalscan.com/dtr_sudo_ssr.html
6. Niakan E, Harati Y. Sympathetic skin response in diabetic peripheral neuropathy. *Muscle Nerve*. 1988;11(3):261-264.
7. Kucera P, Goldenberg Z, Kurca E. Sympathetic skin response: review of the method and its clinical use. *Bratisl Lek Listy*. 2004;105(3):108-116.
8. Choi BO, Bang OY, Sohn YH, Sunwoo IN. Sympathetic skin response and cardiovascular autonomic function tests in Parkinson's disease. *Yonsei Med J*. 1998;39(5):439-445.
9. Chroni E, Argyriou AA, Polychronopoulos P, Sirrou V. The effect of stimulation technique on sympathetic skin responses in healthy subjects. *Clin Auton Res*. 2006;16(6):396-400.
10. Al-Moallem MA, Zaidan RM, Alkali NH. The sympathetic skin response in diabetic neuropathy and its relationship to autonomic symptoms. *Saudi Med J*. 2008;29(4):568-572.
11. Soliven B, Maselli R, Jaspan J, et al. Sympathetic skin response in diabetic neuropathy. *Muscle Nerve*. 1987;10(8):711-716.

12. Kempler P, Tesfaye S, Chaturvedi N, et al. Autonomic neuropathy is associated with increased cardiovascular risk factors: the EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabet Med.* 2002;19(11):900-909.
13. Huang Y ning, Jia Z rong, Shi X, Sun X ru. Value of sympathetic skin response test in the early diagnosis of diabetic neuropathy. *Chin Med J (Engl).* 2004;117(9):1317-1320.
14. Uncini A, Pullman SL, Lovelace RE, Gambi D. The sympathetic skin response: normal values, elucidation of afferent components and application limits. *J Neurol Sci.* 1988;87(2-3):299-306.

SUMMARY

RESEARCH OF SYMPATHETIC SKIN RESPONSE IN TYPE 2 DIABETES PATIENTS

Nguyen Thi Ly¹, Ho Thi Kim Thanh^{2,3}, Le Dinh Tung^{2,3}

¹Medlatec general Hospital.

²Hanoi Medical University Hospital

³Hanoi Medical University

*Sympathetic skin response (SSR) is a test that investigates the sympathetic function of the peripheral nervous system. It is easy to perform and can be repeated multiple times. When there is a stimulus such as pain, stress, or anxiety, the sympathetic system increases the secretion of acetylcholine in the periphery, causing an increase in sweat production and resulting in changes in skin impedance. An electromechanical device records these oscillations, which are represented as an SSR waveform. The latency of the waveform is measured from the onset of the stimulus to the appearance of the response potential (ms), and the amplitude is measured as the distance between the two peaks of the waveform (μV). The absence of a reflex is considered an abnormal result. **The research objectives:** 1. To investigate SSR in patients with type 2 diabetes at the Hanoi Medical University Hospital. 2. To explore factors related to SSR in patients with type 2 diabetes. **The study subjects:** 58 patients with type 2 diabetes and 30 healthy individuals. **The research method:** cross-sectional description. **Results:** SSR waves were present in 100% of the healthy control group. Among the 58 diabetic patients, SSR was absent in 52% of those with diabetic peripheral neuropathy (DPN) complications and in 18.2% of those without clinically diagnosed DPN, with an odds ratio (OR) of 4.9, which was statistically significant (95% confidence interval [CI] from 1.5 to 15.9, not including 1). The absence of SSR was not correlated with factors such as age, gender, body mass index (BMI), history of hypertension, lipid metabolism disorders, smoking status, or blood glucose control. However, it was associated with the duration of diabetes, with a higher rate of SSR absence observed in patients who had been diagnosed with diabetes for a longer period of time. Additionally, SSR was often absent in patients with autonomic dysfunction symptoms (65.2%), such as sweating disorders, urinary disorders, erectile dysfunction, orthostatic hypotension, and arrhythmias, with an OR of 17.1, which was statistically significant (95% CI from 4.3 to 67.7). Therefore, SSR can be a valuable technique in supporting the early detection of diabetic neuropathy.*

Keywords: Sympathetic skin response, SSR, diabetes, neurological.

MỨC ĐỘ MẤT ĐOẠN LỚN CỦA ADN TY THỂ Ở BỆNH NHÂN UNG THƯ ĐẠI TRỰC TRÀNG

Phạm Thị Bích¹, Tạ Văn Tò², Trịnh Hồng Thái^{1,3*}

¹Khoa Sinh học, Trường Đại học Khoa học Tự nhiên,

²Bộ môn Giải phẫu bệnh - Tế bào, Bệnh viện K

³Phòng thí nghiệm Trọng điểm Công nghệ Enzyme và Protein,

Trường Đại học Khoa học Tự nhiên

*Tác giả chịu trách nhiệm: thaith@vnu.edu.vn

TÓM TẮT

Mục tiêu: Xác định được mức độ mất đoạn lớn của ADN ty thể ở mẫu mô u, mô lân cận u và mẫu máu của bệnh nhân ung thư đại trực tràng (UTĐTT) qua đó đánh giá mối liên quan giữa mức độ mất đoạn với các đặc điểm bệnh học, so sánh mức độ mất đoạn giữa mẫu máu của bệnh nhân ung thư với mẫu máu của người khỏe mạnh làm đối chứng.

Phương pháp: Mức độ mất đoạn lớn của ADN ty thể đã được xác định bằng phương pháp PCR định lượng (real-time PCR). Mức độ mất đoạn được so sánh bằng các kiểm định thống kê phù hợp. Chúng tôi đã phân tích mức độ mất đoạn trên bộ mẫu từ 94 bệnh nhân UTĐTT, trong đó 54 cặp mẫu mô u và lân cận u (LCU) được cung cấp bởi bệnh viện K, 40 cặp mẫu mô u và LCU có kèm theo mẫu máu của 40 bệnh nhân được cung cấp tại Bệnh viện Quân Y 103. Mẫu máu của 67 người khỏe mạnh được sử dụng làm đối chứng. **Kết quả:** Nghiên cứu đã xác định được mức độ mất đoạn lớn của ADN ty thể trên mô u, mô LCU, mẫu máu ở một nhóm bệnh nhân UTĐTT người Việt Nam và mẫu máu đối chứng tương ứng là 56,89%; 58,09%; 59,37% và 53,61%. Mức độ mất đoạn ở mẫu máu của bệnh nhân cao hơn so với mẫu máu đối chứng ($p < 0,05$). Mức độ mất đoạn không phụ thuộc vào độ tuổi, giới tính và các đặc điểm bệnh học. **Kết luận:** Phần lớn bệnh nhân có mức độ mất đoạn thuộc khoảng 50-60%. Mức độ mất đoạn ở mẫu máu của bệnh nhân cao hơn so với mẫu máu đối chứng ($p < 0,05$). Mức độ mất đoạn không phụ thuộc vào các đặc điểm bệnh học của bệnh nhân. Sự tương quan về mức độ mất đoạn giữa mẫu mô và máu của bệnh nhân UTĐTT là tương quan yếu ($p > 0,05$).

Từ khóa: Mức độ mất đoạn lớn ADN ty thể, ung thư đại trực tràng và PCR định lượng.

1. MỞ ĐẦU

Ung thư đại trực tràng là một trong 5 loại ung thư phổ biến nhất trên thế giới và cả ở Việt Nam. Tỷ lệ mắc mới của bệnh cao thứ ba và là nguyên nhân dẫn đến tử vong cao thứ tư trong tổng số các loại ung thư. Nhìn chung, tỷ lệ mắc UTĐTT có xu hướng tăng ở các quốc gia có thu nhập thấp và trung bình, ổn định và có xu hướng giảm ở các nước có thu nhập cao. Ước tính đến năm 2030 có khoảng 2,2 triệu ca mắc mới và khoảng 1,1 triệu ca tử vong, điều đó cho thấy UTĐTT là căn bệnh nguy hiểm và vẫn đang là gánh nặng toàn cầu [6].

Ty thể là bào quan có mặt trong tế bào nhân chuẩn, có hệ gen riêng với chức năng chính là nhà máy sản xuất năng lượng của tế bào thông qua quá

trình hô hấp tế bào. Ngoài ra, ty thể còn tham gia vào quá trình apoptosis (quá trình tế bào chết theo chương trình) [15], quá trình lão hóa [7], điều chỉnh tín hiệu canxi nội bào [13]. Vì vậy, biến đổi của hệ gen ty thể đã được xác định liên quan đến sự phát sinh ung thư [10]. Các dạng biến đổi của hệ gen ty thể như đột biến mất đoạn, sự thay đổi số lượng bản sao ADN ty thể, đột biến điểm và các đa hình thường xuyên được quan sát thấy trong nhiều loại ung thư khác nhau [2, 5, 8]. Do ADN ty thể có nhiều bản sao trong một tế bào vì vậy biểu hiện của bệnh do đột biến ADN ty thể còn phụ thuộc vào tỷ lệ bản sao bị đột biến so với bản sao dạng bình thường (mức độ dị thể bào chất) [5, 10], thường khi đột biến đạt đến ngưỡng nhất định khoảng từ 50% đến 90% [4]. Hơn

nữa, ngưỡng đột biến ảnh hưởng đến biểu hiện bệnh còn phụ thuộc từng loại đột biến và từng loại mô trong cơ thể [14]. Các mất đoạn lớn khá thường xuyên xảy ra trong hệ gen ty thể, trong đó mất đoạn 4977bp được xác định là mất đoạn phổ biến. Mất đoạn này làm mất đi 7 gen mã hóa cho các polypeptide của phức hệ I, IV và V, 5 gen mã hóa cho các tARN. Đột biến này đã được xác định có liên quan đến ung thư vú, phổi, niêm mạc tử cung, thực quản, dạ dày, gan, thận, tuyến giáp và UTĐTT [1, 8, 9].

Ở Việt nam, nghiên cứu về mức độ mất đoạn của ADN ty thể trong mối liên quan với bệnh ung thư vẫn còn hạn chế. Đặc biệt, trên đối tượng bệnh nhân UTĐTT chưa thấy có công bố. Vì vậy, nghiên cứu: “Mức độ mất đoạn lớn của ADN ty thể ở bệnh nhân ung thư đại trực tràng” được tiến hành để xác định mức độ mất đoạn lớn của ADN ty thể qua đó đánh giá mối liên quan giữa mức độ mất đoạn với tiến triển của ung thư UTĐTT.

2. VẬT LIỆU VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Vật liệu

Mẫu nghiên cứu thu được từ 94 bệnh nhân UTĐTT, trong đó 54 cặp mẫu mô u và mô lân cận u (LCU) do Bệnh viện K cung cấp; 40 cặp mẫu mô u, LCU và mẫu máu do Bệnh viện Quân Y 103 cung cấp. Các thông tin của bệnh nhân như độ tuổi, giới tính, kích thước u, giai đoạn bệnh cũng được cung cấp đầy đủ. Mô LCU đảm bảo không chứa tế bào ung thư. Ngoài ra nghiên cứu sử dụng 67 mẫu máu của người khỏe mạnh bình thường làm đối chứng. Đối tượng nghiên cứu tự nguyện tham gia nghiên cứu và cho mẫu.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Tách chiết ADN tổng số: ADN tổng số từ mẫu mô, mẫu máu của bệnh nhân UTĐTT và mẫu đối chứng được tách chiết bằng các kit QIAamp DNA Mini Kit (QIAGEN, Đức). Chi tiết các bước của quy trình tách chiết theo hướng dẫn của

nhà sản xuất. Kit tách chiết này đảm bảo việc tách được cả ADN ty thể. Nồng độ và độ sạch ADN sau khi tách chiết được xác định bằng máy quang phổ Nano drop 2000c (Thermo, Mỹ) và bảo quản ở -20°C.

Xác định mức độ mất đoạn ADN ty thể bằng kỹ thuật PCR định lượng (Real-time PCR)

Trong nghiên cứu này, mức độ mất đoạn lớn của ADN ty thể được xác định bằng kỹ thuật real-time PCR trên máy Mygopro (IT-IS Life Science, Anh) với màu huỳnh quang chèn là SYBR Green I. Kết quả real-time PCR cho giá trị chu kỳ ngưỡng (Threshold cycle, Ct). Tùy thuộc vào số lượng bản sao ADN đích ban đầu có trong ống phản ứng mà giá trị Ct của các mẫu khác nhau là khác nhau. Trong nghiên này mức độ mất đoạn lớn của ADN ty thể được định lượng tương đối.

Công thức tính mức độ mất đoạn

Hai cặp mồi ND1 và ND4 được sử dụng cho phản ứng real-time PCR trong đó cặp mồi ND1 nhân đoạn ADN dài 115 bp thuộc gen ND1 là gen thuộc vùng có tỷ lệ mất đoạn thấp nên sự có mặt sản phẩm PCR từ mồi ND1 là chỉ thị cho sự có mặt của ADN ty thể. Cặp mồi ND4 nhân đoạn ADN dài 128 bp thuộc gen ND4 là gen thuộc vùng mất đoạn chính, sự có mặt sản phẩm PCR từ cặp mồi ND4 là chỉ thị cho sự có mặt của bản sao ADN ty thể không chứa mất đoạn. Trình tự hai cặp mồi: ND1- mồi xuôi: 5'-AGT GGC TCC TTT AAG GAG TG -3'; ND1- mồi ngược: 5'-GGT TGG TCT CTG CTA CAC GA -3'; ND4- mồi xuôi: 5'-CCT ATT TAG CTG TCT CCC AA -3'; ND4 - mồi ngược: 5'-GTG ATA GTG GTT CCA TGG ATA AGT -3'.

Dựa trên sự có mặt của đoạn ADN thuộc gen ND4 và gen ND1 qua phản ứng real-time PCR, chúng tôi tính được tỷ lệ số bản sao ADN ty thể không bị mất đoạn trong tổng số bản sao có

trong mẫu nghiên cứu (TLND4/ND1) theo công thức:

$$TL_{ND4/ND1} = 2^{\Delta Ct}$$

Trong đó: $\Delta Ct = Ct_{ND1} - Ct_{ND4}$. Từ đó, mức độ mất đoạn của ADN ty thể được xác định bằng công thức:

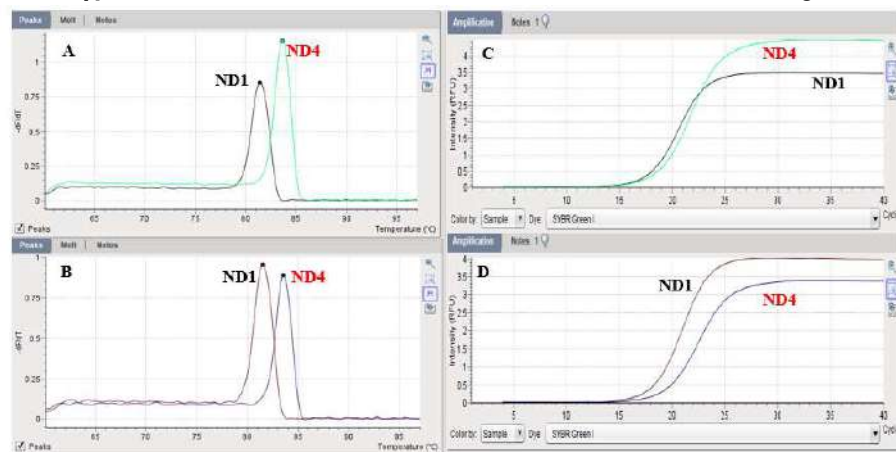
$$\text{Mức độ mất đoạn (\%)} = (1 - TL_{ND4/ND1}) \cdot 100\%$$

Các phương pháp thống kê được dùng trong nghiên cứu

Mức độ mất đoạn được so sánh bằng kiểm định Student t-test (nếu số liệu tuân theo phân phối chuẩn); kiểm định Man-Whitney U test hoặc Kruskal-Wallis đối với số liệu không tuân theo phân phối chuẩn. Các giá trị so sánh có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$ theo 2 phía.

3. KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

3.1. Thiết lập real-time PCR để xác



Hình 1. Minh họa biểu đồ phân tích nhiệt độ đỉnh chảy (A, B) và đường biểu diễn khuếch đại (C, D) trên mô u và LCU bệnh nhân số 65

Hình 1 cho thấy, ở biểu đồ phân tích nhiệt độ đỉnh chảy (hình A, B) chỉ có một đỉnh rõ nét tương ứng với từng cặp mồi, điều đó chứng tỏ cặp mồi dùng cho phản ứng là đặc hiệu. Các đường khuếch đại (C, D) rõ nét vì vậy kết quả định lượng trên các mẫu nghiên cứu là đáng tin cậy.

3.2. Mức độ mất đoạn trên các mẫu nghiên cứu

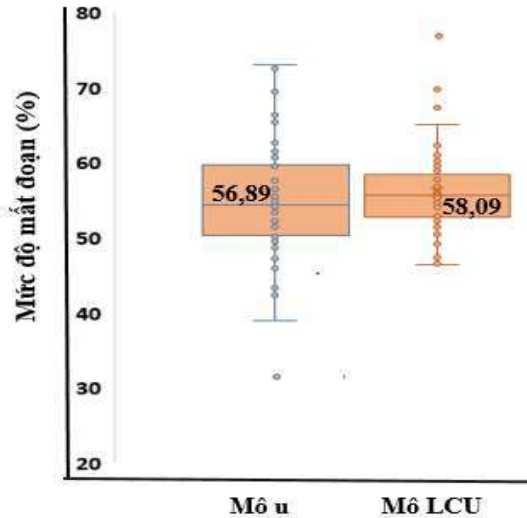
Sử dụng kỹ thuật real-time PCR đã thiết lập được với hai cặp mồi ND1 và

định mức độ mất đoạn ở các mẫu nghiên cứu

Trong nghiên cứu trước [1], chúng tôi đã xây dựng các đường chuẩn ND1 và ND4 từ các plasmid tinh sạch để đánh giá độ tin cậy, tính chính xác, ổn định của phương pháp real-time PCR. Các thông số của đường chuẩn như hệ số tương quan, hiệu quả khuếch đại và hệ số biến thiên đã khẳng định kỹ thuật real-time PCR được thiết lập để xác định mức độ mất đoạn lớn của ADN ty thể cho nghiên cứu là đảm bảo độ chính xác, tin cậy và ổn định, vì vậy có thể áp dụng trên các mẫu nghiên cứu.

Sử dụng 2 cặp mồi và các điều kiện phản ứng real-time PCR, khi áp dụng trên các mẫu UTĐTT, kết quả real-time PCR được minh họa trong Hình 1.

ND4, công thức tính mức độ mất đoạn (xem ở phần phương pháp), mức độ mất đoạn lớn của ADN ty thể đã được xác định trên 94 cặp mô u và LCU. Kết quả định lượng cho thấy, phần lớn bệnh nhân có mức độ mất đoạn trong khoảng 50-60%. Giá trị trung vị và khoảng tứ phân vị của mức độ mất đoạn ở mô u và mô LCU tương ứng là 56,89 (53,70 – 61,44) và 58,09 (54,82 – 61,18) (Hình 2).



Hình 2. Mức độ mất đoạn ADN ty thể ở mô u và mô LCU

Thanh trong hộp thể hiện giá trị trung vị, các dấu • là các giá trị ngoại biên

Khi so sánh mức độ mất đoạn giữa mô u và LCU, kết quả cho thấy, mức độ mất đoạn lớn trên mô LCU và u không có sự khác biệt đáng kể ($p>0,05$). Trong tổng số 94 bệnh nhân được định lượng mức độ mất đoạn chúng tôi thấy có 38 bệnh nhân có mức độ mất đoạn trên mô u cao hơn so với mô LCU, 46 bệnh nhân trên mô LCU cao hơn mô u. Kết quả này khá tương đồng với nhóm bệnh nhân UTĐTT người Trung Quốc, họ cũng xác định được mức độ mất đoạn trên mô LCU cao hơn so với mô u, tác giả cho rằng các tế bào ung thư có thể ít nhạy

cảm hơn với các mất đoạn lớn của ADN ty thể [8]. Đặc điểm này cũng thấy trên bệnh ung thư vú, ung thư dạ dày và ung thư vùng đầu cổ [9].

Đối với ung thư, các đặc điểm như kích thước u, di căn hạch hay giai đoạn bệnh phản ánh mức độ bệnh. Để xem xét mức độ mất đoạn ADN ty thể có liên quan đến các đặc điểm bệnh học nêu trên hay không, chúng tôi tiến hành phân tích mức độ mất đoạn theo các đặc điểm bệnh học của bệnh UTĐTT. Kết quả được trình bày trong Bảng 1.

Bảng 1. Mức độ mất đoạn theo đặc điểm bệnh học của bệnh nhân UTĐTT

	Đặc điểm	Số lượng mẫu	Số trung vị (25 th -75 th)	P
Tuổi	< 50	19	56,77 (54,55-60,39)	0,78*
	>= 50	75	58,71 (53,90 -60,93)	
Giới tính	Nam	48	56,73 (54,08-61,15)	0,84*
	Nữ	46	57,13 (53,77-62,73)	
Kích thước u (cm)	<3	21	55,16 (52,30-58,96)	0,38**
	>=3, <=3,5	21	59,56 (54,28-60,83)	

Đặc điểm	Số lượng mẫu	Số trung vị (25 th -75 th)	P	
	>3,5	52	56,77 (53,91-62,73)	
Vị trí khối u	Trực tràng	24	54,93 (53,00-59,64)	0,11*
	Đại tràng	70	57,95 (53,93-62,79)	
Mức độ xâm lấn của khối u (T)	T1	7	52,66 (50,29-55,92)	0,09**
	T2	30	56,49 (53,55-59,81)	
	T3 và T4	57	58,61 (54,23-62,83)	
Hạch di căn (N)	N0	58	56,65 (52,71-60,83)	0,10*
	N1 và N2	36	58,38 (54,11-62,81)	
Giai đoạn bệnh	I	25	55,16 (52,30-57,93)	0,13**
	II	32	56,77 (53,47-62,45)	
	III và IV	37	58,38 (54,28-62,79)	

Ghi chú: *: Giá trị p nhận được từ kiểm định Man-Whitney U test,

**: từ kiểm định Kruskal-Wallis; (25th-75th): khoảng tứ phân vị thứ 25 và 75;

Bảng 1 cho thấy, mức độ mất đoạn không có sự khác biệt theo các đặc điểm bệnh học được nghiên cứu như kích thước u, vị trí u, sự di căn hạch, giai đoạn bệnh cũng như độ tuổi và giới tính của bệnh nhân ($p>0,05$). Trong khi đó, cũng trên bệnh nhân UTĐTT người Trung Quốc, mức độ mất đoạn có liên quan với giai đoạn bệnh, cụ thể mức độ mất đoạn giảm theo sự tiến triển của ung thư ($p=0,031$). Ngoài ra, mức độ mất đoạn cũng không liên quan đến các đặc điểm như độ tuổi hay sự di căn hạch của ung thư [8].

Việc xác định mức độ mất đoạn lớn của ADN ty thể trên mẫu mô ung thư yêu cầu phải có các thủ thuật xâm lấn như sinh thiết hay phẫu thuật. Vì vậy, nếu việc xác định các giá trị này được tiến hành trên nguồn mẫu lấy được từ dịch cơ thể như nước tiểu hay máu ngoại vi mà vẫn phản ánh được xu hướng biến đổi trên mô ung thư thì việc đánh giá sẽ

được thực hiện dễ dàng, thuận lợi và có nhiều ý nghĩa lâm sàng hơn. Trong bộ mẫu được cung cấp, chỉ có 40 bệnh nhân được cung cấp đầy đủ cả mẫu máu, mẫu mô ung thư. Do đó, chúng tôi đã tiến hành xác định mức độ mất đoạn trên 40 mẫu máu, mẫu mô của những bệnh nhân này và của 67 mẫu máu của người khỏe mạnh làm đối chứng. Kết quả so sánh giữa mẫu máu của bệnh nhân ung thư và máu đối chứng cho thấy mức độ mất đoạn trên máu bệnh nhân là 59,37% cao hơn có ý nghĩa thống kê ($p<0,05$) so với mẫu máu đối chứng (53,61%). Kết quả này tương đồng với kết quả nghiên cứu của Nie và cs (2016) [12] khi so sánh mức độ mất đoạn lớn của ADN ty thể trên máu của bệnh nhân ung thư vú với máu của nhóm người không bị ung thư vú ($p<0,001$). Đặc biệt, cũng trong cùng bộ mẫu chúng tôi nghiên cứu, nhóm tác giả Mai và cs đã công bố về tình trạng stress oxy hóa ở mẫu huyết tương của bệnh

nhân cao hơn so với máu của nhóm đối chứng [3]. Tương tự Nie và cs cũng xác định thấy mức độ stress oxy hóa ở huyết tương của bệnh nhân ung thư vú cao hơn so với nhóm đối chứng [12]. Như vậy, trong bộ mẫu nghiên cứu của chúng tôi và của Nie đều cho thấy mức độ mất đoạn và tình trạng stress oxy hóa đều tăng cao hơn ở nhóm bệnh nhân ung thư so với nhóm đối chứng. Tuy nhiên, trong hai yếu tố tăng mức độ mất đoạn và tình trạng tăng stress oxy hóa đâu là yếu tố nguyên nhân thì cần các nghiên cứu sâu hơn. Nhưng theo Aral và cs đã chỉ ra rằng mức độ stress oxy hóa tăng dẫn đến

các gốc tự do được sản sinh ra nhiều vượt quá khả năng cân bằng của hệ thống chống oxy hóa của cơ thể, hậu quả là các gốc tự do sẽ tác động lên các phân tử sinh học như ADN, protein, lipid gây ra sự sai hỏng, đặc biệt đối với phân tử ADN ty thể dễ bị tổn thương hơn bởi các gốc tự do [5].

Để tìm hiểu mối tương quan về mức độ mất đoạn giữa mẫu mô và mẫu máu của bệnh nhân UTĐTT, chúng tôi sử dụng hệ số tương quan Spearman (do số liệu không tuân theo phân phối chuẩn). Kết quả được thể hiện trong Bảng 2.

Bảng 2. Kết quả phân tích tương quan về mức độ mất đoạn giữa các vị trí lấy mẫu

		Mức độ mất đoạn ở máu ngoại vi	Mức độ mất đoạn mô LCU
Mức độ mất đoạn mô LCU	r	0,15	
	p	0,37	
Mức độ mất đoạn mô u	r	0,13	0,42
	p	0,42	0,01

Ghi chú: r: hệ số tương quan Spearman, p: mức ý nghĩa theo hai phía.

Kết quả phân tích ở Bảng 2 cho thấy mối tương quan về mức độ mất đoạn ADN ty thể của bệnh nhân UTĐTT giữa máu ngoại vi và mô ung thư là tương quan yếu và không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Tuy nhiên, giữa mẫu mô u và ô LCU có mối tương quan với hệ số tương quan là 0,42 ($p < 0,05$). Như vậy, mức độ mất đoạn lớn của ADN ty thể ở máu ngoại vi không phản ánh đầy đủ tình trạng của chúng ở mô ung thư. Kết quả này tương đồng với nghiên cứu của Jakupciak và cs (2008) cũng chỉ ra rằng các đột biến trong dịch cơ thể không tương quan với các đột biến trong mô khối u nên không thể đánh giá các đột biến ADN ty thể của khối u thông qua xác định chúng trong dịch cơ thể [11].

4. KẾT LUẬN

Nghiên cứu đã xác định được mức độ mất đoạn lớn của ADN ty thể trên mô u, mô LCU, mẫu máu ở một nhóm bệnh

nhân UTĐTT người Việt Nam và mẫu máu đối chứng. Kết quả nghiên cứu cho thấy, phần lớn bệnh nhân có mức độ mất đoạn thuộc khoảng 50-60%. Mức độ mất đoạn ở mẫu máu của bệnh nhân cao hơn so với mẫu máu đối chứng ($p < 0,05$). Mức độ mất đoạn không phụ thuộc vào độ tuổi, giới tính và các đặc điểm bệnh học. Mối tương quan về mức độ mất đoạn giữa mẫu máu và mẫu mô ung thư của bệnh nhân UTĐTT là tương quan yếu.

Lời cảm ơn

Công trình được hoàn thành với sự hỗ trợ kinh phí của Đề tài cấp nhà nước KC.04.10/11-15, đề tài QG15.05. Quy trình và các thủ tục lấy mẫu nghiên cứu được sự giúp đỡ từ các bác sĩ, y tá của Bệnh viện K - Hà Nội và Bệnh viện Quân y 103. Bệnh nhân tham gia nghiên cứu tự nguyện.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Phạm Thị Bích (2018)**, Luận án tiến sĩ ngành Sinh học, Đại học Khoa học Tự Nhiên, ĐHQG Hà Nội.
2. **Phạm Thị Bích, Đặng Thị Len, Đỗ Minh Hà, Tạ Văn Tờ, Trịnh Hồng Thái (2015)**, Mất đoạn lớn của ADN ty thể ở bệnh nhân ung thư biểu mô đại trực tràng. Tạp chí Khoa học ĐHQGHN: Khoa học Tự nhiên và công nghệ., 31(4S): 16-24.
3. **Lê Thị Mai (2016)**, Nghiên cứu tình trạng stress oxi hóa ở bệnh nhân ung thư đại trực tràng, Luận văn thạc sĩ khoa học, Đại học Khoa học Tự Nhiên, ĐHQG Hà Nội.
4. **Abbott J.A., Francklyn C.S., Robey S. M (2014)**, Transfer RNA and human disease. Front in Genet., DOI: 10.3389/fgene.2014.00158.
5. **Aral C., Ayşe Ö (2007)**. Mitochondrial ADN and cancer. Marmara Med J., 20(2): 127-136.
6. **Arnold M., Sierra MS., Laversanne M., Soerjomataram I., Jemal A., Bray F (2017)**, Global patterns and trends in colorectal cancer incidence and mortality. Gut., 66(4): 683-691.
7. **Bratic A., Larsson N.G (2013)**, The role of mitochondria in aging. J Clin Invest., 123(3): 951-957.
8. **Chen T., He J., Shen L., Fang H., Nie H., Jin T., Wei X., Xin Y., Jiang Y., Li H., Chen G., Lu J., Bai Y (2011)**, The mitochondrial ADN 4977-bp deletion and its implication in copy number alteration in colorectal cancer. BMC Med Genet., 2350: 12-18.
9. **Dani M.A., Dani S.U., Lima S.P., Martinez A., Rossi B.M., Soares F., Zago M.A., Simpson A.J (2004)**, Less Deltamt 4977 than normal in various types of tumors suggests that cancer cells are essentially free of this mutation. Genet Mol Res., 3(3): 395-409.
10. **DiMauro S., (2007)**, Mitochondrial ADN medicine. Biosci Rep., 27(3): 5-9.
11. **Jakupciak J.P., Maragh S., Markowitz M.E., Greenberg A.K., Hoque M.O., Maitra, A., Barker P.E., Wagner P.D., Rom W.N., Srivastava S., Sidransk D., O'Connell, C.D (2008)**, Performance of mitochondrial ADN mutations detecting early stage cancer. BMC Cancer., 8: 285-295.
12. **Nie H., Chen G., He J., Zhang F., Li M., Wang Q., Zhou H., Lyu J., Bai Y (2016)**, Mitochondrial common deletion is elevated in blood of breast cancer patients mediated by oxidative stress. Mitochondrion., 26: 104-112.
13. **Rizzuto R., De Stefani D., Raffaello A., Mammucari C (2012)**, Mitochondria as sensors and regulators of calcium signaling. Nat Rev Mol Cell Biol., 13(9): 566-578.
14. **Wallace D.C., Chalkia D (2013)**, Mitochondrial ADN genetics and the heteroplasmy conundrum in evolution and disease. Cold Spring Harb Perspect Biol 5(11)., DOI: 10.1101/cshperspect.a021220.
15. **Wang X (2016)**, The expanding role of mitochondria in apoptosis. Genes Dev., 15(22): 2922-2933.

LEVEL OF LARGE DELETIONS OF MITOCHONDRIAL DNA IN COLORECTAL CANCER PATIENTS

Pham Thi Bich, Ta Van To², Trinh Hong Thai^{3*}

¹Faculty of Biology, VNU University of Science

²Department of Anatomical Pathology - Cytopatology, Vietnam National Cancer Hospital,

³Key Laboratory of Enzyme and Protein Technology, VNU University of Science

Tác giả chịu trách nhiệm: thaith@vnu.edu.vn

ABSTRACT

Objectives: To determine the level of large-scale deletions of mitochondrial DNA in tumor tissues, tumor-adjacent normal tissues and blood samples from patients with colorectal cancer; thereby, evaluating the relationship between the levels of these deletion with clinico-pathological characteristics, comparing the level of these deletions in blood samples obtained from cancer patients and normal healthy people (serves as controls).

Methods: The level of large-scale deletions was determined by quantitative PCR (real-time PCR). The relationship between the level of deletion and the pathological characteristics of colorectal cancer was also tested by using suitable statistic methods. A total of 94 patients with colorectal cancer were analyzed. In which, 54 paired tumor and tumor-adjacent normal tissues from 54 patients were provided by Vietnam National Cancer Hospital; 40 paired tumor and adjacent normal tissues associated with blood samples from 40 patients were provided by Military Hospital 103. Blood samples of 67 normal healthy people were used as controls. **Results:** The obtained results showed that the levels of large-scale deletions of mitochondrial DNA in tumor tissue, tumor-adjacent normal tissues, blood patient's samples and blood control samples were 56.89%, 58.09%, 59.37% and 53.61%, respectively. The level of large deletions in the patient's blood sample was higher than in the control blood sample ($p < 0.05$). The level of large-scale deletions of mitochondrial DNA was independent of age, sex and pathological features. **Conclusions:** The level of large-scale deletions in the range of 50-60% was mostly found in the subjected patients. The mtDNA deletion level in the patients' blood sample was significantly higher than that in the control sample ($p < 0.05$). The deletion level was not associated with clinico-pathological characteristics of the studied patients. There was a weak correlation of deletion level between tissue samples and blood samples of patients with colorectal cancer ($p > 0.05$).

Keywords: Level of large deletions of mitochondrial DNA, colorectal cancer, real-time PCR

ĐÁNH GIÁ CHẤT LƯỢNG CUỘC SỐNG Ở NGƯỜI BỆNH NHỒI MÁU CƠ TIM SAU CAN THIỆP ĐỘNG MẠCH VÀNH TẠI VIỆN TIM MẠCH VIỆT NAM

Nguyễn Thị Hạnh¹, Chu Dũng Sĩ¹

¹Viện Tim mạch Việt Nam, Bệnh viện Bạch Mai

Tác giả chịu trách nhiệm khoa học: Chu Dũng Sĩ

Tác giả liên hệ chính: Chu Dũng Sĩ

Email: Sichu.bvbachmai@gmail.com

Ngày tiếp nhận: 28/02/2022

Ngày phản biện: 15/04/2022

Ngày chấp nhận đăng: 30/12/2023

TÓM TẮT

Mục tiêu: Nghiên cứu (NC) đánh giá chất lượng cuộc sống (CLCS) của người bệnh (NB) sau Nhồi máu cơ tim (NMCT) đã được can thiệp động mạch vành (ĐMV) tại Viện Tim mạch Việt nam. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** NC 200 người bệnh NMCT đã được đặt stent ĐMV tại Viện Tim Mạch, Bệnh viện Bạch mai từ 09/2015-06/2016. NC mô tả cắt ngang. Sử dụng bộ câu hỏi MacNew. **Kết quả:** Đa số các câu hỏi về CLCS phần lớn NB có từ 5 điểm trở lên: Điểm CLCS chung của nhóm NC là $5,26 \pm 0,64$, trong đó điểm CLCS về thể chất là $5,17 \pm 0,64$, về tinh thần là $5,68 \pm 0,75$ về hoạt động xã hội là $4,92 \pm 0,67$. Trong đó CLCS về thể lực là yếu tố bị ảnh hưởng đầu tiên.

Từ khóa: Chất lượng cuộc sống, thể chất, tinh thần, xã hội.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Chất lượng cuộc sống (CLCS) là một thuật ngữ sử dụng để đánh giá chung nhất về các mức độ tốt đẹp của cuộc sống đối với cá nhân và trên phạm vi toàn xã hội cũng như đánh giá về mức độ sự sáng khoái, hài lòng hoàn toàn về thể chất, trí tuệ tinh thần và hoạt động xã hội [14].

Nhồi máu cơ tim (NMCT) là tình trạng hoại tử một vùng cơ tim, nguyên nhân do tắc nghẽn một hay nhiều nhánh động mạch vành (ĐMV) gây thiếu máu cơ tim đột ngột. Hiện nay với nhiều tiến bộ trong chẩn đoán và điều trị bệnh, đặc biệt là can thiệp ĐMV qua da đã cải thiện rõ rệt tiên lượng và tử vong của bệnh [6]. Tuy vậy đây vẫn là bệnh có nhiều biến chứng và tỷ lệ tử vong cao. Những người bệnh (NB) sống sót sau NMCT thường để lại di chứng suy tim và nguy cơ các biến cố như tái nhồi máu, tái nhập viện do suy tim, rối loạn nhịp và đột tử [7]. NMCT cũng là bệnh có chi phí điều trị cao trong giai đoạn cấp và cần theo dõi điều trị liên tục lâu dài (suốt đời). NMCT là bệnh có ảnh hưởng

đến hoạt động thể lực, cũng như tinh thần và CLCS nói chung của NB sau NMCT [8]. Đánh giá CLCS của người bệnh NMCT sau can thiệp là rất cần thiết, không chỉ phản ánh tác động của bệnh đến cuộc sống của NB mà còn giúp đánh giá hiệu quả của một can thiệp một cách rõ ràng [13].

Trên thế giới đã có một số nghiên cứu (NC) đánh giá về CLCS của BN sau NMCT, phần lớn cho thấy NB sau NMCT có CLCS giảm đáng kể cả về thể chất, tinh thần và các hoạt động trong môi trường xã hội [5]. Tại Việt Nam, đã có một số NC về CLCS của NB như Alzheimer, sau mổ nội soi cắt túi mật do sỏi, sau đột quỵ và lĩnh vực tim mạch (suy tim, THA, ...), nhưng vẫn chưa ghi nhận được có NC nào về CLCS của NB sau NMCT được can thiệp ĐMV [1], [2], [3]. Vì vậy, chúng tôi tiến hành NC này nhằm mục tiêu: “*Mô tả đặc điểm và thực trạng CLCS của NB sau NMCT đã được can thiệp ĐMV tại Viện Tim mạch Việt nam năm 2016*”.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

NC mô tả cắt ngang [14], NC 200 NB đã được chẩn đoán NMCT và được điều trị can thiệp ĐMV tại Viện Tim mạch, Bệnh Viện Bạch Mai trong khoảng thời gian từ tháng 09/2015 đến 03/2016.

Tiêu chuẩn lựa chọn: NB đã được chụp ĐMV và can thiệp ≥ 6 tuần đến khám và điều trị ngoại trú tại Viện Tim mạch Việt Nam. Chẩn đoán NMCT theo tiêu chuẩn của WHO 1971 [4]. NB có đủ năng lực nhận thức để trả lời các câu hỏi phỏng vấn. Tự nguyện đồng ý tham gia NC.

Công cụ, biến số và chỉ số NC: Sử dụng bộ câu hỏi MacNew đã được dịch sang tiếng việt [9], chỉ tiến hành phỏng vấn từ câu 1 đến câu 26. Riêng câu 27 hỏi về vấn đề tình dục là vấn đề nhạy cảm nên chúng tôi không đưa vào NC, và theo các NC thì cũng không ảnh hưởng đến toàn bộ các câu hỏi khác. Biến số và chỉ số NC: Mô tả đặc điểm chung của đối tượng NC. Mô tả CLCS của NB sau NMCT được can thiệp ĐMV: Phỏng vấn theo bộ câu hỏi sử dụng bộ câu hỏi MacNew đã được dịch sang tiếng việt [9]. Tinh thần (Câu 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 12, 13, 15, 18, 23.), thể chất (Câu: 1, 6, 9, 12, 14, 16, 17, 19, 20, 21, 24, 25, 26), hoạt động xã hội (Câu: 2,

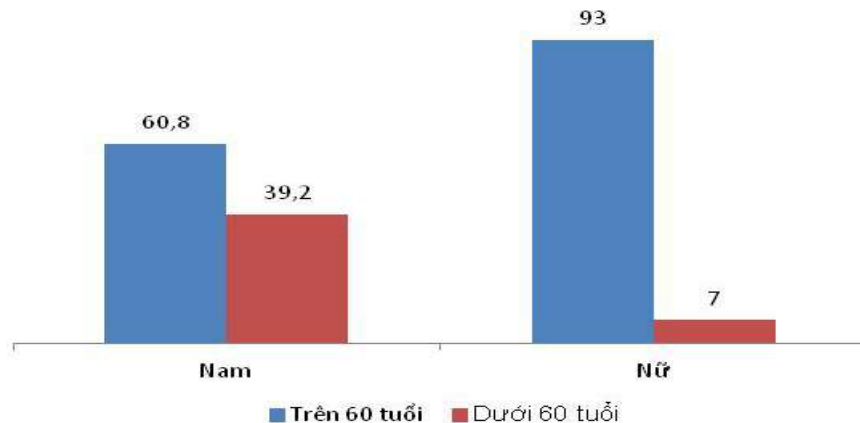
11, 12, 13, 15, 17, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26). Cho điểm theo 7 mức từ 1- 7, tương ứng với các mức điểm đó là CLCS tăng dần. Điểm CLCS theo lĩnh vực là trung bình của các mục ở lĩnh vực đó. Điểm CLCS chung là trung bình của tổng 26 mục.

Số liệu được xử lý bằng Phần mềm SPSS 21.0. Các biến định lượng được thể hiện dưới dạng trung bình $\pm$ độ lệch chuẩn, các biến định tính được thể hiện dưới dạng tỉ lệ %. Sử dụng t-test để so sánh 2 giá trị trung bình.

3. KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN

3.1. Đặc điểm chung của các đối tượng nghiên cứu

NC 200 người bệnh NMCT đủ tiêu chuẩn NC; trong số đó có 143 nam giới là chiếm đa số 72,5%, còn 57 nữ giới chiếm 28,5%. Tuổi trung bình của nhóm NC là $66,4 \pm 9,97$ [40 – 89], nam giới có độ tuổi trung bình $64,6 \pm 10,07$ [40 – 86] còn nữ giới là $66,4 \pm 9,97$ [40 - 89]. So sánh 2 nhóm về giới cho thấy độ tuổi trung bình của NB nam thấp hơn các NB nữ ($64,6 \pm 10,07$ so với $70,9 \pm 8,18$) sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$). Kết quả còn cho thấy đa số NB > 60 tuổi. Tỷ lệ > 60 tuổi ở nhóm NB nữ là 93% cao hơn so với ở nhóm NB nam (60,8%), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.



Biểu đồ 3.1. Phân bố tuổi theo 2 giới của nhóm nghiên cứu

Tuổi trung bình của nhóm người bệnh NMCT này thuộc nhóm cao tuổi ($66,4 \pm 9,97$ tuổi). Yếu tố tuổi là yếu tố ảnh

hưởng đến tần suất mắc bệnh mạch vành, điều đã được chứng minh trong đa số các NC dịch tễ bệnh mạch vành. Thực tế, yếu

tổ tuổi đã được đưa vào các thang điểm đánh giá nguy cơ bệnh tim mạch như Framingham. Do đó, kết quả về độ tuổi trong NC của chúng tôi tương đồng với các NC đánh giá CLCS của NB mắc bệnh tim mạch của các tác giả khác. NC Thomas M. Maddox năm 2007 về CLCS người bệnh sau NMCT, độ tuổi trung bình là $61,0 \pm 13$ tuổi [11]. Kết quả của chúng tôi cũng tương đồng với NC của Ewurabena Simpson và Louise Pilote (2005) tiến hành 01/1997 – 12/1998 tại Bệnh viện Quebec ở Canada về CLCS của 587 NB sau NMCT cấp có so sánh giữa 2 nhóm có mắc ĐTD kèm theo và nhóm không mắc ĐTD với độ tuổi trung bình tương ứng của 2 nhóm này là 66 tuổi và 60 tuổi [11]. Tại Việt Nam, một NC trên 213 NB bị NMCT cấp có ST chênh lên tại Thành phố Hồ Chí Minh của Ngô Hàng Vinh và Phạm Nguyễn Vinh vào năm 2011, khảo sát đã cho thấy độ tuổi trung bình là $61,97 \pm 11,98\%$, cao nhất là 88 tuổi, thấp nhất là 34 tuổi. [11].

Trong NC của chúng tôi, nam giới chiếm 72,5%, nữ giới chiếm 37,5%. Độ tuổi trung bình ở nam giới và nữ giới trong NC lần lượt là $64,6 \pm 10,07$ và $70,9 \pm 8,18$. Trong đó, 63,8% NB nam giới > 60 tuổi, và 93% NB nữ giới > 60 tuổi. Theo hội tim mạch Hoa Kỳ, yếu tố giới tính làm tăng nguy cơ bệnh mạch vành: nam giới, và nữ giới > 55 tuổi. Điều này giúp lý giải tại sao nhóm NB nam trong NC của chúng tôi lại chiếm tỉ lệ cao hơn hẳn so với nhóm nữ giới, và tỉ lệ 93% NB nữ trong NC có độ tuổi > 60. NC của Man Sin Wong và cộng sự (2007) nghiên cứu CLCS ở NB được can thiệp mạch vành cũng cho tỉ lệ nam 75,4% trong khi nữ là 24,6% (tỉ lệ nam/nữ

là 3/1) [13]. Tại Việt Nam, thống kê của Tác giả Phạm Gia Khải (2005) trên 194 NB bị BTMBCB đã được điều trị can thiệp ĐMV qua da tại Viện Tim mạch Bệnh viện Việt Nam năm 2005, cho kết quả có 148 nam (76,3%) và 46 nữ (23,7%), tỷ lệ nam/nữ là 3/1, tương đồng với NC này của chúng tôi [2]. NC của Phạm Gia Khải (2005) trên NB được can thiệp ĐMV qua da có 148 nam (76,3%) và 46 nữ (23,7%), và cũng cho tỷ lệ nam/nữ là 3/1 [2]. NC này còn cho thấy không gặp trường hợp nào < 50 tuổi, tỷ lệ mắc bệnh tương tự nhau giữa 2 giới trong lứa tuổi từ 50 – 70 và tỷ lệ này bị đảo ngược ở nhóm ≥ 70 tuổi (ở độ tuổi này tỷ lệ nữ giới nhiều hơn).

Nhiều NC cho thấy, nam giới có nguy cơ phát triển bệnh ĐMV sớm hơn nữ giới 10-15 năm. Theo thống kê tại Hoa Kỳ, vào thời điểm 60 tuổi chỉ có 1/17 phụ nữ là có biến cố bệnh mạch vành trong khi nam giới là 1/5. Một số NC về dịch tễ học cho thấy nguy cơ tim mạch ở phụ nữ gia tăng 5 năm sau tuổi mãn kinh. Sự suy giảm hoạt động của buồng trứng là nguyên nhân thuận lợi dẫn đến bệnh mạch vành ở phụ nữ mãn kinh. Estrogen có thể có tác dụng bảo vệ chống xơ vữa động mạch một cách trực tiếp trên thành mạch máu (các receptor estrogen hiện diện ở các tế bào mạch máu), điều này được nghĩ đến do có sự cải thiện về chức năng nội mạc khi dùng estrogen. Suy giảm Estrogen làm tăng cholesterol, tăng LDL-C và giảm HDL-C; Do đó làm tăng nguy cơ bệnh ĐMV [2], [6].

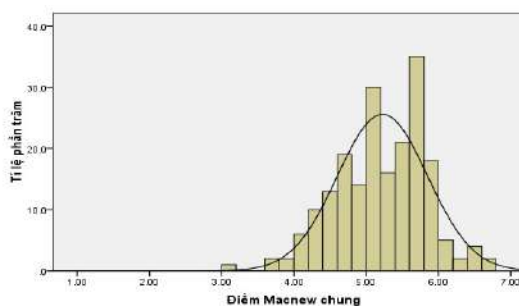
3.2. Chất lượng cuộc sống của bệnh nhân nhồi máu cơ tim sau can thiệp động mạch vành

Bảng 3.1. Kết quả nghiên cứu chất lượng cuộc sống chung và theo 3 lĩnh vực của bệnh nhân nhồi máu cơ tim sau can thiệp

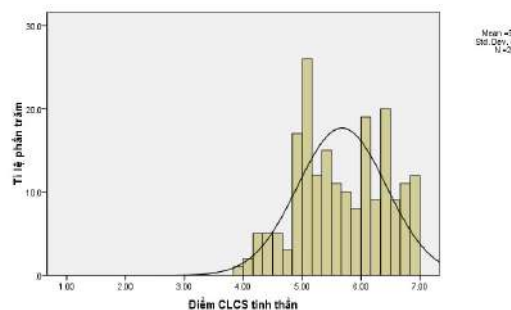
Các chỉ số của thang đo chất lượng cuộc sống	Điểm số chất lượng cuộc sống NB sau NMCT			
	$\bar{X} \pm SD$	Giá trị nhỏ nhất	Giá trị lớn nhất	Giá trị trung vị
Tinh thần	$5,68 \pm 0,75$	3,85	6,92	5,7
Thể chất	$5,17 \pm 0,64$	3,08	6,83	5,0

Hoạt động xã hội	4,92 ± 0,67	2,38	6,77	4,9
Điểm Macnew chung	5,26 ± 0,64	3,1	6,82	5,25

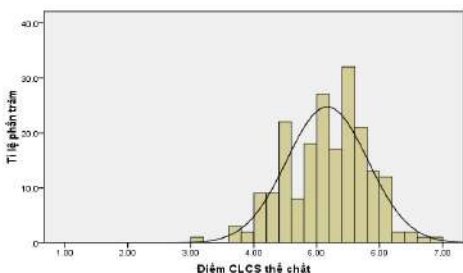
Bảng 3.1 cho thấy: Điểm CLCS chung của nhóm NC là $5,26 \pm 0,64$, giá trị trung vị là 5,25, cao nhất là 6,82 thấp nhất 3,1. Điểm trung bình CLCS tinh thần của NB sau can thiệp là $5,68 \pm 0,75$, thấp nhất là 3,85, cao nhất là 6,92, giá trị trung vị là 5,7. Điểm trung bình CLCS thể chất là $5,17 \pm 0,64$, thấp nhất là 3,08, cao nhất là 6,83, giá trị trung vị là 5,0. Điểm trung bình CLCS về HĐXH là $4,92 \pm 0,67$, thấp nhất là 2,38, cao nhất là 6,77, giá trị trung vị là 4,9. Trong 3 lĩnh vực, điểm CLCS về hoạt động là thấp nhất (4,92), điểm CLCS về tinh thần cao nhất (5,68).



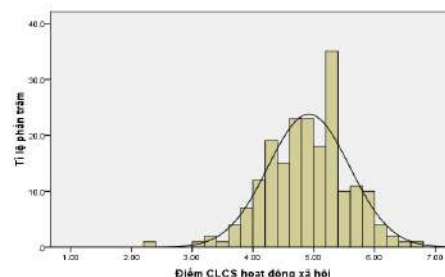
Biểu đồ 3.2a. Phân bố điểm chất lượng cuộc sống chung (n=200)



Biểu đồ 3.2b. Phân bố điểm chất lượng cuộc sống tinh thần (n=200)



Biểu đồ 3.2c. Phân bố điểm chất lượng cuộc sống thể chất (n=200)



Biểu đồ 3.2d. Phân bố điểm chất lượng cuộc sống hoạt động xã hội (n=200)

Biểu đồ 3.2. Phân bố điểm chất lượng cuộc sống

Biểu đồ phân bố điểm về CLCS chung (Biểu đồ 3.2a) cho thấy Điểm CLCS tổng thể nhóm NC là $5,26 \pm 0,64$, giá trị CLCS chung của NB sau NMCT có dạng lệch phải. Có 133 NB (66,5 %), có điểm CLCS chung > 5 điểm, 67 NB (33,5%) có điểm CLCS < 5 điểm

Biểu đồ phân bố điểm CLCS của NB về tinh thần (Biểu đồ 3.2b) có dạng lệch phải. Có 166 NB (83 %), có điểm CLCS

tinh thần > 5 điểm, có 34 NB (17%) có điểm CLCS < 5 điểm. Biểu đồ phân bố các điểm CLCS về thể chất của NB (Biểu đồ 3.2c) có dạng lệch phải, có 104 NB (52 %) có điểm CLCS thể chất > 5 điểm, có 96 NB (48 %) có điểm CLCS thể chất < 5 điểm. Biểu đồ phân bố điểm CLCS về hoạt động xã hội của NB (Biểu đồ 3.2d) có dạng lệch phải. Có 92 NB (46 %) điểm CLCS xã hội > 5. có 108 NB (54%) điểm CLCS < 5.

Bảng 3.2. Điểm chất lượng cuộc sống về tinh thần của bệnh nhân nghiên cứu

Câu hỏi	Các chỉ số	Tỷ lệ BN theo các mức điểm (%)													
		1		2		3		4		5		6		7	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
1	Chán nản	0	0	0	0	0	0	6	3	9	4,5	114	57	71	35,5
2	Vô dụng	0	0	1	0,5	1	0,5	9	4,5	32	16	73	36,5	84	42
3	Tự tin	0	0	1	0,5	47	23,5	36	18	32	16	51	25,5	33	16,5
4	Buồn chán	0	0	0	0	2	1	5	2,5	17	8,5	102	51	74	37
5	Thoải mái	0	0	3	1,5	33	16,5	41	20,5	44	22	54	27	25	12,5
6	Kiệt sức	0	0	0	0	4	2	15	7,5	50	25	90	45	41	20,5
7	Hạnh phúc với cuộc sống cá nhân	0	0	1	0,5	30	15	130	65	28	14	11	5,5	0	0
8	Bồn chồn	0	0	0	0	0	0	0	0	12	6	87	43,5	101	50,5
12	Các hoạt động xã hội	1	0,5	8	4	15	7,5	43	21,5	62	31	52	26	19	9,5
13	Người khác thiếu tin tưởng vào bạn	0	0	0	0	3	1,5	7	3,5	70	35	29	14,5	91	45,5
15	Thiếu tin tưởng bản thân	0	0	0	0	1	0,5	23	11,5	61	30,5	47	23,5	68	34
18	Hoảng sợ	0	0	0	0	0	0	7	3,5	51	25,5	99	49,5	43	21,5
23	Gánh nặng cho người khác	0	0	2	1	0	0	12	6	46	23	91	45,5	49	24,5

Xem xét chi tiết về từng mức điểm trong phần lớn thời gian (2-3 điểm) & Có CLCS cho từng câu hỏi (Bảng 3.2) cho 24 % NB chỉ cảm thấy tự tin trong một thấy: Có 2 NB (1%) cảm thấy vô dụng phần thời gian (2-3 điểm)

Bảng 3.3. Điểm chất lượng cuộc sống về thể chất của bệnh nhân sau can thiệp nhồi máu cơ tim

Câu hỏi	Các chỉ số	Tỷ lệ NB theo các mức điểm (%)													
		1		2		3		4		5		6		7	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
1	Chán nản	0	0	0	0	0	0	6	3	9	4,5	114	57	71	35,5
6	Kiệt sức	0	0	0	0	4	2	15	7,5	50	25	90	45	41	20,5
9	Khó thở (hụt hơi)	0	0	0	0	4	2	6	3	20	10	58	29	112	56
12	Các hoạt động xã hội	1	0,5	8	4	15	7,5	43	21,5	62	31	52	26	19	9,5
14	Đau ngực	0	0	0	0	8	4	24	12	33	16,5	102	51	33	16,5
16	Chân bị đau	1	0,5	0	0	8	4	12	6	50	25	52	26	77	38,5
17	Hạn chế thể thao/gắng sức	12	6	83	41,5	47	23,5	17	8,5	21	10,5	19	9,5	1	0,5
19	Choáng váng	0	0	0	0	0	0	7	3,5	51	25,5	99	49,5	43	21,5
24	Cảm thấy bị loại trừ	0	0	6	3	7	3,5	25	12,5	59	29,5	92	46	11	5,5
25	Không thể tiếp cận xã hội	2	1	13	6,5	10	5	36	18	64	32	70	35	4	2
26	Hạn chế thể lực	11	5,5	84	42	45	22,5	21	10,5	20	10	19	9,5	0	0

Kết quả Bảng 3.3 cho thấy: 6,5% (câu 25). 47,5% NB cảm thấy hạn chế hoạt động thể lực từ mức nhiều trở lên. (câu 17 và 24). 12,5% NB không thể tiếp cận xã hội và 26).

Bảng 3.4. Điểm số trung bình các chỉ số thang đo hoạt động xã hội của bệnh nhân sau can thiệp nhồi máu cơ tim

Câu hỏi	Các chỉ số	Tỷ lệ BN theo các mức điểm (%)													
		1		2		3		4		5		6		7	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
2	Vô dụng	0	0	1	0,5	1	0,5	9	4,5	32	16	73	36,5	84	42
11	Phụ thuộc nhiều hơn	0	0	2	1	4	2	12	6	83	41,5	59	29,5	40	20
12	Các hoạt động xã hội	1	0,5	8	4	15	7,5	43	21,5	62	31	52	26	19	9,5
13	Người khác thiếu tin tưởng vào bạn	0	0	0	0	3	1,5	7	3,5	70	35	29	14,5	91	45,5
15	Thiếu tin tưởng bản thân	0	0	0	0	1	0,5	23	11,5	61	30,5	47	23,5	68	34
17	Hạn chế hoạt động thể lực	12	6	83	41,5	47	23,5	17	8,5	21	10,5	19	9,5	1	0,5
20	Hạn chế hoặc giới hạn khả năng do bệnh	8	4	82	41	49	24,5	19	9,5	23	11,5	19	9,5	0	0
21	Không chắc chắn về gắng sức	0	0	9	4,5	8	4	43	21,5	56	28	69	34,5	15	7,5
22	Gia đình bảo vệ quá mức cần thiết	1	0,5	9	4,5	3	1,5	27	13,5	72	36	69	34,5	19	9,5
23	Gánh nặng cho người khác	0	0	2	1	0	0	12	6	46	23	91	45,5	49	24,5
24	Cảm thấy bị loại trừ	0	0	6	3	7	3,5	25	12,5	59	29,5	92	46	11	5,5
25	Không thể tiếp cận xã hội	2	1	13	6,5	10	5	36	18	64	32	70	35	4	2
26	Hạn chế thể lực	11	5,5	84	42	45	22,5	21	10,5	20	10	19	9,5	0	0

Bảng 3.4 cho thấy có 5,5% NB cảm thấy vô dụng một phần thời gian trở lên; Có tới 75,5% NB trả lời là hiếm khi hoặc không bao giờ tham gia vào hoạt động xã hội; 69,5% NB cảm thấy bị hạn chế khả năng hoạt động từ mức độ một phần đến nhiều và rất nhiều (1- 3 điểm); 7,5% NB cảm thấy bị loại trừ khỏi xã hội (câu 24), 12,5 % cảm thấy không thể tiếp cận xã hội ở mức đa phần thời gian (1-3 điểm).

Như vậy, trong NC của chúng tôi, kết quả đánh giá CLCS trên 3 phương diện chính là Thể chất, tinh thần và hoạt

động xã hội và điểm CLCS chung. Điểm CLCS của người bệnh NMCT sau can thiệp về Thể chất là: $5,17 \pm 0,64$; Tinh thần là: $5,68 \pm 0,75$; Hoạt động xã hội là: $4,92 \pm 0,67$. Điểm CLCS chung là $5,26 \pm 0,64$.

Đối với đa số các câu hỏi về CLCS phần lớn NB có điểm từ 5 trở lên (NB cảm thấy ít hoặc không ảnh hưởng đến CLCS). Riêng đối với các câu hỏi số 17 và 26 đánh giá về mức độ hạn chế chơi thể thao, hoạt động thể lực và câu 19 hỏi về triệu chứng choáng váng, chóng mặt của NB thì có tới > 75% NB cảm thấy có hạn chế.

Ở các người bệnh NMCT, CLCS về thể lực là yếu tố bị ảnh hưởng đầu tiên. Đau ngực do thiếu máu cơ tim và suy tim sau nhồi máu sẽ làm hạn chế khả năng gắng sức của NB. Ngoài ra các NC cũng cho thấy ở người bệnh NMCT cũng có tỷ lệ cao (khoảng 30%) có dấu hiệu lo lắng và trầm cảm [56]. Đây là yếu tố làm giảm CLCS tinh thần cũng như hòa nhập xã hội của NB.

NC của tác giả Stefan Hofer trên 276 NB đau thắt ngực không ổn định và 156 NB bệnh tim thiếu máu cục bộ, khi áp dụng bảng điểm Macnew đánh giá CLCS, ghi nhận kết quả tương đương với kết quả NC của chúng tôi. Trong NC này, nhóm NB đau thắt ngực không ổn định có điểm Macnew chung là $5,3 \pm 1,1$ và nhóm bệnh tim thiếu máu cục bộ có điểm Macnew chung là $5,13 \pm 1,2$ [10]. Joanna M. Morys (2014) nghiên cứu CLCS trên 112 NB sau NMCT, sử dụng bộ công cụ MacNew. Kết quả cho thấy điểm CLCS chung là $5,3 \pm 0,9$, thể chất $5,1 \pm 1,1$, tinh thần $5,4 \pm 1,0$, xã hội $5,4 \pm 1,1$. Có liên quan giữa điểm CLCS với mức độ trầm cảm và lo lắng (đánh giá bằng thang HADS) với $r = -0,50$ và $-0,57$ [11]. Kjell I. Pettersen và cộng sự (2008) NC trên 256 bệnh nhân NMCT để tìm hiểu mối liên quan giữa CLCS và chức năng thất trái. Tác giả kết luận: Chức năng thất trái sau NMCT là yếu tố tiên lượng độc lập CLCS ở NB sau NMCT [12].

4. KẾT LUẬN

NC trên 200 người bệnh NMCT đã được đặt stent ĐMV tại Viện Tim Mạch, Bệnh viện Bạch mai từ 09/2015 - 06/2016, chúng tôi rút ra một số kết về thực trạng CLCS ở người bệnh NMCT sau can thiệp ĐMV như sau: Đa số các câu hỏi về CLCS phần lớn NB có từ 5 điểm trở lên: Điểm CLCS chung của nhóm NC là $5,26 \pm 0,64$, trong đó điểm CLCS về tinh thần là $5,68 \pm 0,75$ về thể chất là $5,17 \pm 0,64$ về hoạt động xã hội là $4,92 \pm 0,67$. Trong đó CLCS về thể lực là yếu tố bị ảnh hưởng đầu tiên.

Lời cảm ơn

Nhóm tác giả trân trọng cảm ơn Lãnh đạo Viện Tim mạch Quốc Gia Việt Nam, Bệnh viện Bạch Mai, Trường Đại Học Y Hà Nội đã tạo điều kiện trong suốt quá trình thực hiện nghiên cứu này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Hồ thị diễm thu (2014)**, Nghiên cứu chất lượng cuộc sống của bệnh nhân sau mổ nội soi cắt túi mật do sỏi. luận án tiến sĩ y học, đại học y dược thành phố hồ chí minh.
2. **Nguyễn Thị Bích Ngọc (2014)**, Chất lượng cuộc sống của bệnh nhân Alzheimer, người chăm sóc và đánh giá hiệu quả của một số biện pháp can thiệp không dùng thuốc. luận án tiến sĩ y học, Viện vệ sinh dịch tễ trung ương.
3. **Trần Công Duy (2014)**, nghiên cứu chất lượng cuộc sống ở bệnh nhân tăng huyết áp. Luận án tiến sĩ y học, đại học y dược thành phố hồ chí minh.
4. **Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, et al (2013)**, Heart Disease and Stroke Statistics - 2013 Update. Circulation, 127 (1): e6-e245 Page e1-e8.
5. **Bernd S, Matthias H, Christa M, et al (2009)**, Quality of life several years after myocardial infarction: Comparing the Monika/Kora registry to the general population. European Heart Journal, 30 (4): 436-443.
6. **Jneid H, Anderson JL, Wright RS, et al (2012)**, 2012 ACCF/AHA Focused Update of the Guideline for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction (Updating the 2007 Guideline and Replacing the 2011 Focused Update): A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation, 126 (7): 875 – 910.
7. **Brorsson B, Bernstein SJ, Brook RH, et al (2001)**, Quality of life of

- chronic stable angina patients 4 years after coronary angioplasty or coronary artery bypass surgery. *Journal of Internal Medicine*, 249 (1): 47-57.
8. **Dempster M and Donnelly M (2000)**, Measuring the health related quality of life of people with ischaemic heart disease. *Heart*, 83: 641-644.
 9. **Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al (2012)**, Third Universal Definition of Myocardial Infarction. *Eur Heart J*, 33 (20): 2551-67.
 10. **Pettersen KI, Kvan E, Rollag A, et al (2008)**. Health-related quality of life after myocardial infarction is associated with level of left ventricular ejection fraction. *BMC Cardiovasc Disord*, 8 (28): 1-9.
 11. Maddox TM, Reid KJ, Rumsfeld JS, et al (2007), One year health status outcomes of unstable angina versus myocardial infarction: a prospective, observational cohort study of ACS survivors. *BMC Cardiovasc Disord*, 7 (28): 1-28.
 12. Morie G, Roscani MG, Matsubara LS, et al (2010), Quality of Life in Patients with Severe and Stable Coronary Atherosclerotic Disease. *Arq Bras Cardiol*, 95 (6): 691-7.
 13. **Wong MS, Chair SY (2007)**, Changes in health related quality of life following percutaneous coronary intervention: A longitudinal study. *International Journal of Nursing Studies*, 44 (8): 1334 - 1342.
 14. **World Health Organization Quality of Life Assessment Group (1995)**, The World Health Organization Quality of Life Assessment (WHOQOL): Position Paper from the World Health Organization. *Social Science and Medicine*, 41 (10): 1403-1409.

ABSTRACT

ASSESSING THE QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH MYOCARDIAL INFARCTION AFTER CORONARY INTERVENTION AT THE VIETNAM NATIONAL HEART INSTITUTE

Nguyen Thi Hanh¹, Chu Dung Si¹

¹Vietnam National Heart Institute, Bach Mai Hospital

Objective: To study on assessing the quality of life in patients after myocardial infarction who received coronary intervention at the Vietnam Heart Institute. **Subjects and methods:** A cross-sectional descriptive was conducted on 200 patients with heart attacks who got coronary stents at the Vietnam National Heart Institute from September 2015 to June 2016. Make use of the MacNew questionnaire. **Results:** Most of the questions about the quality of life in patients are over five points. The quality of life group's overall and most of the questions about the quality of life score were over five points. The overall quality of life score of patients was 5.26 ± 0.62 ; In which, the life quality score of the physical was 5.17 ± 0.64 , the mental was 5.68 ± 0.75 , the social activities was 4.92 ± 0.67 , respectively; The physical is the first affected factors.

Keywords: Quality of life, physical, mental, social.

ĐẶC ĐIỂM SỬ DỤNG THUỐC CHỐNG ĐÔNG Ở NHỮNG NGƯỜI BỆNH CÓ CHỈ ĐỊNH THỦ THUẬT CẮY MÁY TẠO NHỊP VĨNH VIỄN TẠI VIỆN TIM MẠCH VIỆT NAM

Trần Song Giang¹, Chu Dũng Sĩ^{1,2,3}, Nguyễn Thị Hiền⁴

¹Viện Tim mạch Quốc Gia Việt Nam, Bệnh viện Bạch Mai

²Trung tâm đào tạo và chỉ đạo tuyến Bệnh viện Bạch Mai

³Bộ môn Nội, Học viện Y Dược Học Cổ truyền Việt Nam

⁴Bệnh viện Đa khoa tỉnh Thái Bình

Email: Sichu.bvbachmai@gmail.com

TÓM TẮT

Mục tiêu nghiên cứu: Nghiên cứu (NC) với mục tiêu chính là tìm hiểu tình hình sử dụng thuốc chống đông ở những người bệnh (NB) có chỉ định thủ thuật cấy máy tạo nhịp vĩnh viễn (MTNVV) tại Viện Tim Mạch Việt Nam. **Phương pháp nghiên cứu:** NC mô tả cắt ngang, tiến cứu. Những NB được can thiệp cấy MTNVV tại Viện Tim mạch Việt Nam trong thời gian từ tháng 08 năm 2019 đến tháng 03 năm 2020. **Kết quả:** NC 294 NB cấy MTNVV thu được kết quả: Số lượng NB có dùng thuốc chống đông, chống kết tập tiểu cầu chiếm 36,4%, trong đó số NB dùng 2 loại thuốc chiếm 6,5%. Xung quanh quá trình cấy máy, NB được dùng thuốc kháng vitamin K và NOAC chiếm tỷ lệ cao nhất 13,3%, dùng thuốc chống kết tập tiểu cầu (KTTC) kép là 8,5%, chống KTTC đơn là 9,2%, Heparin trọng lượng phân tử thấp (LMWH) là 5,4%. Trong số những NB dùng thuốc chống đông đường uống có 33,3% tiếp tục duy trì thuốc NOAC, kháng Vitamin K, 64,0% tiếp tục duy trì thuốc chống KTTC kép, 63% tiếp tục được duy trì thuốc chống KTTC đơn và 18,8% được duy trì LMWH trong quá trình cấy máy. Khi cấy máy, chỉ số INR chủ yếu trong giới hạn an toàn ($INR < 1,5$) chiếm 96,6%, chỉ có 3,4% có $INR \geq 1,5$ trong đó giá trị INR lớn nhất là 3,95. Thuốc giảm đau dùng sau cấy máy chủ yếu là thuốc giảm đau bậc 1 và bậc 2, không có trường hợp nào phải dùng đến thuốc giảm đau bậc 3.

Từ khóa: Đặc điểm, sử dụng thuốc chống đông, máy tạo nhịp tim, cấy máy tạo nhịp vĩnh viễn.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Mặc dù nhiều năm qua việc chỉ định cấy máy tạo nhịp vĩnh viễn (MTNVV) được mở rộng cho nhiều bệnh lý khác nhau nhưng chỉ định kinh điển như trong bệnh lý suy nút xoang và block nhĩ thất vẫn là phổ biến nhất¹. Gần đây, thể giới ước tính mỗi năm có khoảng 1,2 triệu máy tạo nhịp (MTN) được cấy ghép². Tại Việt Nam MTN đầu tiên được cấy ghép từ những năm 1973 bởi các bác sĩ tại Viện Tim mạch Quốc Gia Việt Nam (VTMQGVN) và Bệnh viện Việt Đức³, sau đó là Bệnh viện Chợ Rẫy⁴. Lợi ích MTN mang lại là rất lớn giúp giảm tỷ lệ tử vong và nâng cao chất lượng cuộc sống ở những người bệnh (NB) được chỉ định cấy máy; Nhưng bên cạnh đó NB cũng phải đối mặt với một số biến chứng (BC) của thủ thuật, nhất là BC chảy máu, bầm tím, tụ máu ở

máy, tràn máu màng phổi, tràn máu màng ngoài tim..., đặc biệt ở những NB có những bệnh lý tim mạch hay bệnh lý nền mà đang phải sử dụng thuốc chống đông khi có chỉ định thủ thuật cấy MTN thì nguy cơ biến chứng phải đối mặt sẽ là cao hơn^{5,6}.

Tại Việt Nam đã có một số những nghiên cứu (NC) đến chủ đề MTN nhưng chủ yếu về hoạt động của máy, chỉ định cấy máy, kỹ thuật cấy máy và hiệu quả huyết động của phương pháp cấy máy, có một số NC có đề cập đến BC của thủ thuật nhưng chưa phân tích các yếu tố liên quan đến BC, nhất là vấn đề sử dụng thuốc chống đông. Những năm gần đây, trung bình tại VTMQGVN có khoảng 600 MTN được chỉ định cấy mỗi năm cho NB, trong khi những báo cáo về tình hình sử dụng thuốc chống đông khi có chỉ định cấy MTN còn ít. Vì vậy

chúng tôi tiến hành NC này với mục tiêu chính là NC “Đặc điểm sử dụng thuốc chống đông ở những người bệnh có chỉ định thủ thuật cấy máy tạo nhịp vĩnh viễn tại Viện Tim Mạch Quốc Gia Việt Nam”.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

294 NB được can thiệp cấy MTNVV tại VTMQGVN trong thời gian từ tháng 08 năm 2019 đến hết tháng 03 năm 2020.

Tiêu chuẩn lựa chọn: NB được cấy MTNVV với một trong các loại máy: MTN 1 buồng thất, MTN 2 buồng (Nhĩ - Thất), máy khử rung ICD (Implantable cardioverter defibrillator), máy tái đồng bộ CRT (Cardiac Resynchronization Therapy). NB Đồng ý và tự nguyện tham gia vào NC.

Tiêu chuẩn loại trừ: NB có cấy MTN nhưng mắc kèm theo bệnh lý nặng hoặc tử vong do các nguyên nhân khác. Cấy MTN tại thượng tâm mạc, MTN không dây.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

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

Các loại thuốc chống đông, chống kết tập tiểu cầu: NOAC, kháng vitamin K, heparin không phân đoạn, heparin trọng lượng phân tử thấp (LMWH),

aspirin, kháng kết tập tiểu cầu (KTTC) đơn, kháng kết tập tiểu cầu kép. Thuốc giảm đau sau cấy máy: Các thuốc dùng sau cấy máy, chia thành bậc 1, bậc 2 theo thang giảm đau của tổ chức y tế thế giới WHO.

Số liệu được nhập vào máy tính bằng phần mềm và được phân tích trên phần mềm thống kê SPSS 21.0 theo các thủ thuật toán thống kê.

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU VÀ BÀN LUẬN

Qua NC 294 NB được cấy MTNVV, ICD, CRT tại Viện tim mạch Quốc Gia Việt Nam có kết quả tỷ lệ nữ giới chiếm 56,4% cao hơn nam giới (43,6%) sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Tuổi trung bình trong nhóm NC là $65,5 \pm 16,1$, cao nhất là 93, thấp nhất là 17.

Đặc điểm sử dụng các loại thuốc chống đông, chống kết tập tiểu cầu cho thấy có 107 NB dùng thuốc chống đông trong số 294 NB được chỉ định cấy MTN, chống kết tập tiểu cầu chiếm tỷ lệ 36,4% trong đó số NB dùng 2 loại thuốc chiếm tỷ lệ 6,5%.

Dùng thuốc LMWH bao gồm những NB dùng LMWH đơn độc hoặc kết hợp với kháng đông đường uống trong chiến lược bắc cầu

Bảng 3.1. Tỷ lệ dùng các loại thuốc chống đông, chống kết tập tiểu cầu

STT	Loại thuốc	Tần suất (n = 294)	Tỷ lệ %
1	Kháng vitamin K, NOAC	39	13,3
2	Chống KTTC kép	25	8,5
3	Chống KTTC đơn	27	9,2
4	LMWH	16	5,4
Tổng:		107	36,4

Kết quả Bảng 3.1 cho thấy tỷ lệ NB dùng thuốc kháng vitamin K và NOAC chiếm tỷ lệ cao nhất (13,3%), tỷ lệ NB dùng thuốc chống kết tập tiểu cầu

kép là 8,5%, chống kết tập tiểu cầu đơn là 9,2%. Tỷ lệ NB được dùng Heparin trọng lượng phân tử thấp xung quanh quá trình cấy máy là 5,4%.

Bảng 3.2. Tỷ lệ duy trì thuốc chống đông, chống kết tập tiểu cầu trong các nhóm dùng thuốc khi làm thủ thuật cấy máy

STT	Duy trì thuốc	Tần suất	Tỷ lệ%
1	NOAC, kháng Vitamin K (n=39)	13	33,3
2	Kháng tiểu cầu kép (n=25)	16	64,0
3	Kháng tiểu cầu đơn (n=27)	17	63,0
4	LMWH (n=16)	3	18,8
Tổng:		49	33,3

Bảng 3.2 cho thấy trong tổng số những NB dùng thuốc chống đông đường uống (n = 107) có 33,3% NB được tiếp tục duy trì thuốc NOAC, kháng Vitamin K, có 64,0% NB tiếp tục

duy trì thuốc chống kết tập tiểu cầu kép chiếm, 63,0% NB tiếp tục được duy trì thuốc chống kết tập tiểu cầu đơn và 18,8% được duy trì LMWH trong quá trình cấy máy.

Bảng 3.3. Đặc điểm đau và dùng thuốc giảm đau khi cấy máy

Đặc điểm		Tần suất (n=294)	Tỷ lệ %
Đau sau cấy máy	Mức độ nhẹ	80	27,2
	Mức độ vừa	204	69,4
	Mức độ nặng	10	3,4
Thuốc giảm đau sau cấy máy	Bậc 1	109	37,1
	Bậc 2	185	62,9

Kết quả Bảng 3.3 cho thấy mức độ đau sau cấy máy tạo nhịp chủ yếu ở mức độ đau vừa chiếm (69,4%), mức độ đau nhẹ (27,2%), mức độ đau nhiều chiếm 3,4%. Thuốc giảm đau dùng sau

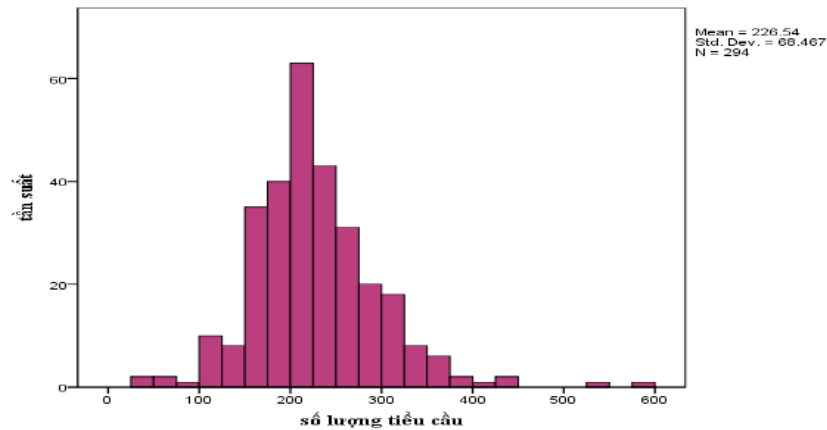
cấy máy chủ yếu là thuốc giảm đau bậc 2 và bậc 1 theo bậc thang dùng thuốc giảm đau của Tổ chức y tế thế giới WHO, không có NB nào phải dùng đến thuốc giảm đau bậc 3.

Bảng 3.4. Đặc điểm về INR khi cấy máy

Đặc điểm		Tần suất (n=294)	Tỷ lệ %
INR khi cấy máy	INR $\geq 1,5$	10	3,4
	INR $< 1,5$	284	96,6

Trong số NB cấy máy, tỷ lệ INR $< 1,5$ là chiếm đa số với (96,6%), chỉ có 3,4% có

INR $\geq 1,5$ khi cấy máy, trong đó giá trị INR lớn nhất là 3,95 (Bảng 3.4).



Biểu đồ 3.1. Số lượng tiểu cầu khi cấy máy

Số lượng tiểu cầu khi cấy máy trung bình là $226 \pm 69,5$ G/l, đa phần NB có số lượng tiểu cầu trong ngưỡng bình thường khi cấy máy (Biểu đồ 3.1).

Nghiên cứu của chúng tôi có tỷ lệ dùng thuốc kháng đông đường uống là 13,3%, kháng tiểu cầu kép là 8,5%, kháng tiểu cầu đơn là 9,3%, heparin trong lượng phân tử thấp là 5,5%. Và khi dùng các thuốc này có 33,3%BN dùng thuốc kháng đông đường uống, 63% NB dùng thuốc kháng tiểu cầu đơn, 64% NB dùng thuốc kháng tiểu cầu kép, 18,8% NB dùng heparin trọng lượng phân tử thấp tiếp tục được duy trì.

Về cá thể hóa thì thuốc chống đông có thể được duy trì hay ngừng thuốc trước khi cấy máy tùy thuộc vào mỗi bệnh cảnh khác nhau. Đối với việc dùng thuốc LMWH bao gồm những NB dùng LMWH đơn độc hoặc kết hợp với kháng đông đường uống trong chiến lược bắc cầu; Sử dụng liệu trình bắc cầu Heparin theo khuyến nghị của hội tim mạch học Việt Nam: Ngừng thuốc kháng vitamin K 5 ngày trước thủ thuật, nếu $INR < 2$, dùng Heparin trọng lượng phân tử thấp, ngừng 12-24h trước thủ thuật, dùng lại sau 12- 48h sau thủ thuật khi không còn nguy cơ chảy máu, bắt đầu dùng lại kháng vitamin K, đợi khi đạt hiệu quả của thuốc, nếu $INR \geq 2$, ngừng heparin trọng lượng phân tử thấp.

Mặc dù các hướng dẫn và nhiều NC đều chỉ ra rằng bắc cầu heparin làm tăng tỷ lệ khối máu tụ hơn so với tiếp tục dùng thuốc kháng đông đường uống, nhưng trong NC này chúng tôi vẫn còn 3 lượt NB cấy máy được bắc cầu Heparin vì 2 NB của chúng tôi có bệnh van tim do thấp, có rung nhĩ thuộc nhóm nguy cơ cao của biến chứng huyết khối (trên 10%/năm), được bắc cầu 1 ca với enoxaparin liều thấp, 1 ca liều cao đã có biến chứng tụ máu và nhiễm trùng MTN và 1 lượt bắc cầu chống đông cũng ở NB này là khi NB đã được thay van hai lá cơ học, thuộc nhóm nguy cơ huyết khối rất cao với enoxaparin liều thấp ngắn ngày hơn. Mặc dù lần 2 nguy cơ huyết khối cao hơn lần 1 nhưng lại được bắc cầu Heparin liều thấp hơn, thời gian ngắn hơn, có lẽ do khi NB bắc cầu heparin lần 1 có BC nên lần 2 các BS chọn liều thấp hơn. Tuy nhiên dựa trên các hướng dẫn thì NB này có thể cân nhắc bắc cầu Heparin nhưng nếu có thì cũng là liều thấp đến liều trung bình và theo thử nghiệm BRUISE CONTROL thì không nên bắc cầu Heparin mặc dù nguy cơ huyết khối từ trung bình đến cao, nên tiếp tục duy trì chống đông đường uống^{7, 8}. Hơn thế nữa, Bernard ML và cộng sự (2012) khi tiến hành phân tích gộp trên gần 6 nghìn NB được cấy ghép các thiết bị cũng chỉ ra rằng kể cả đối với

những NB nguy cơ huyết khối từ trung bình đến cao, bắc cầu Heparin làm tăng tỷ lệ chảy máu gấp 5 lần so với tiếp tục dùng thuốc kháng đông đường uống⁹.

Sở dĩ có sự khác nhau đối với việc dùng thuốc kháng kết tập tiểu cầu giữa các NB là do những bệnh lý đi kèm khác nhau ở mỗi NB, thường là do bệnh lý mạch vành hoặc bệnh tim mạch do xơ vữa khác, dựa vào căn cứ giữa nguy cơ tắc mạch và nguy cơ xuất huyết để xét có tiếp tục dùng các thuốc kháng kết tập tiểu cầu xung quanh thời điểm cấy MTN hay không. Những NB có can thiệp mạch vành là đối tượng tiếp tục được duy trì thuốc chống kết tập tiểu cầu kép nhiều nhất; Tuy nhiên với những can thiệp mạch vành đã trên 1 năm, các bác sỹ cân nhắc chuyển sang kháng kết tập tiểu cầu đơn. Một số NC cho rằng mặc dù không làm tăng tỷ lệ của BC chảy máu có ý nghĩa thống kê nhưng khi dùng Aspirin đơn độc vẫn làm tăng tỷ lệ chảy máu lên đến 1,5 lần so với việc không dùng chống kết tập tiểu cầu nào⁹; Bởi vậy thực tế trong thực hành lâm sàng thì đối với những NB có nguy cơ của các bệnh mạch máu xơ vữa thấp hoặc khi đã có những chẩn đoán xác định không yêu cầu tiếp tục dùng thuốc thì NB nên được ngừng thuốc khi làm thủ thuật cấy MTN.

Như vậy, vấn đề dùng thuốc kháng đông, kháng kết tập tiểu cầu là rất quan trọng vì tỷ lệ BC tăng rõ ràng ở những NB sử dụng các thuốc này, việc dùng các thuốc này dựa vào cân nhắc nguy cơ chảy máu, nguy cơ tắc mạch, bệnh lý đi kèm của NB. Mặc dù tỷ lệ BC này không cao nhưng hậu quả chảy máu trong ổ máy là rất lớn. Tuy nhiên vấn đề dùng thuốc này ở NB cấy MTNVV vẫn chưa thực sự đưa vào khuyến cáo chính thức và việc áp dụng chưa được thống nhất.

4. KẾT LUẬN

Qua NC 294 NB cấy máy tạo nhịp vĩnh viễn tại Viện tim mạch Quốc gia Việt Nam rút ra kết luận:

Số lượng NB có dùng thuốc chống đông, chống kết tập tiểu cầu chiếm tỷ lệ 107/294 (36.4%), trong đó số NB dùng 2 loại thuốc chiếm tỷ lệ 6,5%. Tỷ lệ NB dùng thuốc kháng vitamin K và NOAC chiếm tỷ lệ cao nhất 13,3%, tỷ lệ NB dùng thuốc chống kết tập tiểu cầu kép là 8,5%, chống kết tập tiểu cầu đơn là 9,2%, tỷ lệ NB được dùng Heparin trọng lượng phân tử thấp xung quanh quá trình cấy máy là 5,4%.

Trong những NB dùng thuốc chống đông đường uống, đối với mỗi nhóm thuốc có 33,3% NB tiếp tục duy trì thuốc NOAC, kháng Vitamin K, 64% NB tiếp tục duy trì thuốc chống kết tập tiểu cầu kép, 63% NB tiếp tục được duy trì thuốc chống kết tập tiểu cầu đơn và 18,8% NB vẫn được duy trì LMWH trong quá trình cấy máy.

Trong số NB cấy máy, tỷ lệ INR chủ yếu trong giới hạn an toàn (INR < 1,5) chiếm 96,6%, còn nhóm có chỉ số INR ≥ 1,5 chỉ chiếm 3,4% khi cấy máy trong đó giá trị INR lớn nhất là 3,95. Thuốc giảm đau dùng sau cấy máy chủ yếu là thuốc giảm đau bậc 1 và bậc 2, không có trường hợp nào phải dùng đến thuốc giảm đau bậc 3.

LỜI CẢM ƠN

Nhóm tác giả trân trọng cảm ơn Lãnh đạo Viện Tim mạch Quốc gia Việt Nam, Bệnh viện Bạch Mai, Trường Đại học Y Hà Nội đã tạo điều kiện trong suốt quá trình thực hiện nghiên cứu này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Mond HG, Proclemer A (2011).** The 11th world survey of cardiac pacing and implantable cardioverter-defibrillators: calendar year 2009--a World Society of Arrhythmia's project. Pacing and clinical electrophysiology; 34 (8): 1013-27.
2. **Raatikainen M, Arnar DO, Merkely B, et al (2017).** A decade of information on the use of cardiac implantable electronic

- devices and interventional electrophysiological procedures in the European Society of Cardiology Countries: 2017 Report from the European Heart Rhythm Association. *EP Europace*; 19 (2): 1-90.
3. **Phạm Như Hùng, Tạ Tiến Phước, Trần Văn Đồng và cs (2014).** Nhìn lại những chỉ định kinh điển của máy tạo nhịp tim trên cơ sở những nghiên cứu lâm sàng. *Tạp chí Tim mạch học Việt Nam*; 65: 99-107.
 4. **Lê Thanh Liêm, Nguyễn Tri Thức, Kiều Ngọc Dũng và cs (2012).** Báo cáo ba trường hợp thủng tim do điện cực tạo nhịp tại Khoa nội Tim mạch Bệnh viện Chợ Rẫy. *Tạp chí Hội nhịp học thành phố Hồ Chí Minh*. 2012.
 5. **Greenspon AJ, Patel JD, Lau E, et al (2012).** Trends in permanent pacemaker implantation in the United States from 1993 to 2009: increasing complexity of patients and procedures. *Journal of the American College of Cardiology*; 60 (16): 1540-1545.
 6. **Nguyễn Sỹ Huyền và cộng sự (1994).** Máy tạo nhịp cơ bản và thực hành. *Tạp chí tim mạch học Việt Nam*. 1994.
 7. **Zacà V, Marcucci R, Parodi G, et al (2015).** Management of antithrombotic therapy in patients undergoing electrophysiological device surgery. *EP Europace*; 17 (6): 840-854.
 8. **Birnie DH, Healey JS, Wells GA, et al (2013).** For the BRUISE CONTROL Investigators. Pacemaker or defibrillator surgery without interruption of anticoagulation. *N Engl J Med*; 368: 2084-2093.
 9. **Bernard ML, Shotwell M, Nietert PJ, et al (2012).** Meta-analysis of bleeding complications associated with cardiac rhythm device implantation. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*; 5 (3): 468-474.

CHARACTERISTICS OF ANTICOAGULANT DRUG USE IN PATIENTS HAVE AN INDICATION FOR PERMANENT PACEMAKER IMPLANTATION AT THE VIETNAM NATIONAL HEART INSTITUTE

Tran Song Giang ¹, Chu Dung Si ^{1,2,3} Nguyen Thi Hien ⁴

¹ Vietnam National Heart Institute, Bach Mai Hospital

² Training and Direction of Healthcare Activities Center, Bach Mai Hospital

³ Department of Internal Medicine, Vietnam Traditional University of Medicine and Pharmacy

⁴ Thai Binh Provincial General Hospital

Email: Sichu.bvbachmai@gmail.com

ABSTRACT

Objective: Research with the main objective is to find out the characteristics of anticoagulant drug use in patients who are indicated for the permanent pacemaker implantation at the Vietnam National Heart Institute. **Methods:** Cross-sectional, prospective descriptive study. Study on the patients who are indicated for the permanent pacemaker implantation at the Vietnam National Heart Institute during the period from August 2019 to March 2020. **Results:** Study on the 294 patients who are indicated for the pacemaker implantation obtained the following results: Number of patients who used anticoagulants and antiplatelet accounted for 36.4%, of which the number of patients using 2 drugs accounted for 6.5%. Around the process of implantation, patients were given vitamin K antagonists and NOACs with the highest rate of 13.3%, dual antiplatelet drugs was 8.5%, single antiplatelet drugs were 9.2. %, Low Molecular Weight Heparin (LMWH) is 5.4%. Among patients taking oral anticoagulants, 33.3% continued to maintain NOACs, vitamin K antagonists, 64.0% continued to maintain dual antiplatelet drugs, and 63% continued to maintain single antiplatelet drugs and 18.8% maintained LMWH during implantation. When transplanting, INR index is mainly within safe limit ($INR < 1.5$) accounting for 96.6%, only 3.4% have $INR \geq 1.5$ in which the largest INR value is 3.95. Analgesic drugs used after implantation are mainly first- and second-line analgesics, in no case requiring the use of tertiary analgesia.

Keywords: *Characteristic, Anticoagulant drug user, pacemaker, permanent pacemaker implantation*

TABLE OF CONTENTS

ARTICLE	PAGE
POSTERIOR TIBIAL AND DEEP PERONEAL MOTOR NERVE CONDUCTION STUDIES AND H-REFLEX LATENCIES IN HEALTHY ADULTS AGED 40 – 60 <i>Ly Luong Linh, Thanh Nguyen Huu</i>	1
RESEARCH ON PURIFYING hnRNPK PROTEIN USING CHROMATOGRAPHY <i>Le Quang Dung, Vu Thi Minh Chau, Nguyen Trung Kien, Pham Van Tra, Bui Thi Van Khanh</i>	11
SLEEP ARCHITECTURE OF THE PATIENTS HAVING OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA SYNDROME AT HANOI MEDICAL UNIVERSITY HOSPITAL <i>Dat Trong Tran, Tung Le Dinh</i>	20
THE RELATIONSHIP OF INFLAMMATION MARKERS WITH CLINICAL AND LABORATORY FINDINGS IN CHRONIC URTICARIA <i>Hoang Danh Tan, Le Dinh Tung, Bui Van Dan</i>	28
RESEARCH OF SYMPATHETIC SKIN RESPONSE IN TYPE 2 DIABETES PATIENTS <i>Nguyen Thi Ly, Ho Thi Kim Thanh, Le Dinh Tung</i>	36
LEVEL OF LARGE DELETIONS OF MITOCHONDRIAL DNA IN COLORECTAL CANCER PATIENTS <i>Pham Thi Bich, Ta Van To, Trinh Hong Thai</i>	45
ASSESSING THE QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH MYOCARDIAL INFARCTION AFTER CORONARY INTERVENTION AT THE VIETNAM NATIONAL HEART INSTITUTE <i>Nguyen Thi Hanh, Chu Dung Si</i>	53
CHARACTERISTICS OF ANTICOAGULANT DRUG USE IN PATIENTS HAVE AN INDICATION FOR PERMANENT PACEMAKER IMPLANTATION AT THE VIETNAM NATIONAL HEART INSTITUTE <i>Tran Song Giang, Chu Dung Si, Nguyen Thi Hien</i>	61

VIETNAM JOURNAL OF PHYSIOLOGY

Editor in Chief:

Prof. Pham Thi Minh Duc MD. PhD.

Deputy Editors:

Assoc.Prof. Tran Hai Anh MD. PhD.

Assoc.Prof. Nguyen Tung Linh MD. PhD.

Editor Board:

Assoc.Prof. Tran Hai Anh MD. PhD.

Assoc.Prof. Dang Quoc Bao MD. PhD.

Assoc.Prof. Ta Tuyet Binh MD. PhD.

Prof. Pham Thi Minh Duc MD. PhD.

Assoc.Prof. Tran Minh Hau MD. PhD.

Assoc.Prof. Nguyen Trung Kien MD. PhD.

Assoc.Prof. Nguyen Tung Linh MD. PhD.

Assoc.Prof. Nguyen Bach Ngoc MD. PhD.

Assoc.Prof. Vu Dang Nguyen MD. PhD.

Prof. Le Quy Phuong MD. PhD.

Assoc.Prof. Le Dinh Tung MD. PhD.

Editorial Secretaries:

Assoc.Prof. Vu Thi Thu PhD.

Assoc.Prof. Vu Thi Thom PhD.

Pham Ngoc Thao MD. PhD.

Dinh Trong Ha MD. PhD.

Nguyen Huu Ben MD.

Nguyen Thi Ha MD.

Do Thanh Tuan MD.

Editorial Office:

First Floor, B2 Building, Hanoi Medical University

Nº1 Ton That Tung Street, Dong Da District, Hanoi City

Tel: 84-4-3852-3798. Ext: 203, 205, 207

Email: tapchi@sinhlyhoc.com.vn

Contact Addresses:

First Floor, B2 Building, Hanoi Medical University

Nº1 Ton That Tung Street, Dong Da District, Hanoi City

Tel: 84-4-3852-3798. Ext: 203, 205, 207

Email: tapchi@sinhlyhoc.com.vn

