

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

TẠP CHÍ

**SINH LÝ HỌC
VIỆT NAM**

**Tập 28, N^o2
6/2024**

**Vietnam Journal of Physiology
Volume 28, N^o2, June 2024**

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

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: tapchisinhlyhocvietnam@gmail.com

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 26.5*19, 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 qua trang web của Tạp chí Sinh lý học Việt Nam tại địa chỉ: <https://tapchisinhlyhoc.com.vn>
- 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, 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 quyển tạp chí) hoặc 2.000.000 đồng/bài (quy trình 2, bài báo được chấp nhận trong số gần nhất, đã bao gồm 4 quyển 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 quý 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
ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG VÀ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ BỆNH VẢY NÉN THỂ THÔNG THƯỜNG TRÊN BỆNH NHÂN ĐIỀU TRỊ NỘI TRÚ TẠI BỆNH VIỆN VIỆT TIẾP Nguyễn Thị Lệ Thủy, Đào Minh Châu, Hoàng Thị Làn	1
ẢNH HƯỞNG CỦA VIÊN NÉN KIẾN LỰC LÊN TÌNH TRẠNG CHUNG VÀ CÁC CHỈ SỐ HUYẾT HỌC TRÊN CHUỘT CỐNG TRẮNG WISTAR Nguyễn Minh Trang, Phạm Bá Tuyền, Lê Thị Thủy, Trương Thị Huyền, Đoàn Thị Thu Hương, Phạm Thị Vân Anh, Mai Phương Thanh	12
ĐẶC ĐIỂM SÓNG ĐIỆN THỂ ÂM KHÔNG PHÙ HỢP (MISMATCH NEGATIVITY) Ở NGƯỜI VIỆT NAM BÌNH THƯỜNG TRONG ĐỘ TUỔI 18 – 21 Mỵ Duy Hoàng Linh, Đinh Quang Huy, Đỗ Thanh Tuấn, Lê Đình Tùng	20
ẢNH HƯỞNG CỦA VIÊN NÉN KIẾN LỰC LÊN CHỨC NĂNG GAN VÀ THẬN CỦA CHUỘT CỐNG TRẮNG WISTAR Nguyễn Minh Trang, Phạm Bá Tuyền, Lê Thị Thủy, Trương Thị Huyền, Đỗ Mạnh Trung, Phạm Thị Vân Anh, Mai Phương Thanh	28
THỰC TRẠNG HIỂU BIẾT CỦA SINH VIÊN KHỐI NGÀNH SỨC KHỎE TRƯỜNG ĐẠI HỌC PHENIKAA VỀ CHUYÊN NGÀNH PHỤC HỒI CHỨC NĂNG Hà Thúy Ngân, Đoàn Ngân Hoa, Cao Minh Châu	32
TỐC ĐỘ DÒNG CHẢY ĐỘNG MẠCH NÃO GIỮA TRÊN SIÊU ÂM DOPPLER XUYẾN SỌ SAU LẤY HUYẾT KHỐI Ở BỆNH NHÂN NHỒI MÁU NÃO CẤP Lê Thị Mỹ, Hà Hữu Quý, Trần Anh Tuấn, Hồ Văn Hùng, Nguyễn Thanh Bình	39
VAI TRÒ CỦA APOE ϵ4 VÀ BIOMARKER TRONG ĐIỀU TRỊ BỆNH ALZHEIMER THEO CƠ CHẾ THAY ĐỔI BỆNH Hoàng Mai Phương, Phạm Thắng, Nguyễn Trung Anh, William Mantyh, Huong Nguyen, Nguyễn Thanh Bình, Trần Thị Thanh Hương, Nguyễn Thị Thanh Bình, Lê Thị Ngọc, Nguyễn Phương Anh, Nguyễn Thanh Bình	46
NGHIÊN CỨU ĐẶC ĐIỂM TEST THẦN KINH TỰ CHỦ TRONG BỆNH TEO ĐA HỆ THỐNG TẠI BỆNH VIỆN ĐA KHOA TÂM ANH, HÀ NỘI Trương Huệ Linh, Nguyễn Văn Liệu, Vũ Thị Hoàng Yến, Vũ Thị Hình, Đỗ Thị Diệu Linh, Luyện Ngọc Anh	54

HIỆU QUẢ ĐIỀU TRỊ LOẠN TRƯƠNG LỰC CỎ NGUYÊN PHÁT BẰNG TIÊM BOTULINUM TOXIN A TẠI BỆNH VIỆN ĐA KHOA TÂM ANH: NGHIÊN CỨU TRÊN 17 TRƯỜNG HỢP	62
Vũ Thị Hình, Nguyễn Văn Liệu, Trương Huệ Linh, Nguyễn Thu Hà, Kiều Thị Hậu	
KẾT QUẢ PHỐI HỢP ROBOT ARMEO POWER TRONG CẢI THIẾN VẬN ĐỘNG CHI TRÊN Ở NGƯỜI BỆNH LIỆT NỬA NGƯỜI DO NHỒI MÁU NÃO TRÊN LỀU	68
Nguyễn Thanh Tuấn, Nguyễn Hoài Nam, Nguyễn Trọng Lưu, Phan Thị Kiều Loan, Trịnh Bảo Trâm	
ĐẶC ĐIỂM MẬT ĐỘ XƯƠNG CẰNG TAY ĐO BẰNG PHƯƠNG PHÁP HẤP THỤ TIA X NĂNG LƯỢNG KÉP VÀ GIÁ TRỊ DỰ ĐOÁN LOÃNG XƯƠNG NGUYÊN PHÁT Ở PHỤ NỮ SAU MÃN KINH	75
Nguyễn Thanh Huyền, Lê Đình Tùng, Nguyễn Thị Thu Hiền, Vương Thị Duyên, Nguyễn Thành Luân, Tăng Kỳ Ninh	
KHẢO SÁT BƯỚC ĐẦU VỀ MỨC ĐỘ BIỂU HIỆN CỦA PD-L1 TRÊN BỆNH NHÂN UNG THƯ PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ	85
Hoàng Thị Mai Thanh, Nguyễn Hải Quý Trâm, Nguyễn Thị Kim Dung, Ngô Thị Tuyết Diệu	
ĐẶC ĐIỂM BIÊN ĐỘ SÓNG THETA Ở BỆNH NHÂN BỆNH THẬN MẠN TÍNH LỘC MÁU CHU KỲ	92
Phạm Ngọc Thảo, Nguyễn Thị Ngọc, Phạm Quốc Toàn, Lê Việt Thắng	
APOLIPOPROTEIN E TRONG CHUYỂN HÓA LIPID VÀ BỆNH ALZHEIMER	98
Trần Thị Thanh Hương, Nguyễn Trung Anh, Phạm Thắng, William Mantyh, Hương Nguyen, Trần Việt Lực Nguyễn Thị Thanh Bình, Nguyễn Thanh Bình	
ĐÁNH GIÁ MỘT SỐ DẤU ẮN SINH HỌC Ở QUÂN NHÂN TRÀM CẢM NGƯỜI VIỆT NAM	108
Phạm Thị Bích, Ngô Thị Hải Yến, Trần Đức Khánh, Tô Ngọc Mai, Nguyễn Văn Ca, Đinh Vũ Ngọc Ninh, Lương Thị Mơ, Vũ Thị Thu, Bùi Thị Hương	

ĐẶC ĐIỂM BIÊN ĐỘ SÓNG THETA Ở BỆNH NHÂN BỆNH THẬN MẠN TÍNH LỌC MÁU CHU KỲ

Phạm Ngọc Thảo¹, Nguyễn Thị Ngọc¹,
Phạm Quốc Toàn², Lê Việt Thắng²

Bộ môn-khoa Chẩn đoán Chức năng, Bệnh viện Quân y 103, Học viện Quân y

²Bộ môn Thận- Lọc máu, Bệnh viện Quân y 103, Học viện Quân y

Tác giả chịu trách nhiệm khoa học: **Phạm Ngọc Thảo**

Tác giả liên hệ chính: **Phạm Ngọc Thảo**

Email: phamngocthaovmmu@gmail.com

Ngày tiếp nhận: 22/5/2024

Ngày phản biện: 11/6/2024

Ngày chấp nhận đăng: 25/6/2024

TÓM TẮT

Mục tiêu: Mô tả đặc điểm biên độ sóng theta và một số yếu tố liên quan ở bệnh nhân lọc máu chu kỳ. **Phương pháp:** Tổng số 120 bệnh nhân đang lọc máu chu kỳ được kiểm tra điện não đồ từ tháng 6/2023 đến tháng 5/2024 tại Bệnh viện Quân y 103. Biên độ sóng theta (4–7 Hz) được phân tích ở các vùng trán trước, trán, trung tâm và thái dương 2 bên bán cầu. **Kết quả:** Biên độ sóng theta ở vùng trán trước, trung tâm, trán và thái dương bên trái bán cầu lần lượt là 47.0, 33.7, 32.9 và 24.3 μ V. Biên độ sóng theta vùng trán trước, trán, trung tâm và thái dương bên phải bán cầu là 47.6, 33.7, 32.7 và 26.5 μ V. Giảm biên độ sóng theta vùng trán trước, trán, trung tâm bên trái bán cầu và vùng trán trước, thái dương bên phải bán cầu ở nhóm đối tượng có độ tuổi > 60 tuổi. Biên độ sóng theta vùng trán bên trái bán cầu có tương quan nghịch với chỉ số BMI. Ngược lại, biên độ sóng theta vùng thái dương bên trái bán cầu có tương quan thuận với thời gian lọc máu. **Kết luận:** Tăng biên độ sóng theta được quan sát ở bệnh nhân lọc máu chu kỳ. Tuổi, BMI và thời gian lọc máu là những yếu tố ảnh hưởng tới biên độ sóng theta ở bệnh nhân lọc máu chu kỳ.

Từ khóa: sóng theta, EEG, Lọc máu chu kỳ.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh thận mạn tính (Chronic Kidney Disease - CKD) được xác định khi có sự bất thường của thận về cấu trúc và chức năng kéo dài trên 3 tháng và ảnh hưởng lên sức khỏe người bệnh. Theo số liệu thống kê năm 2022, tỷ lệ mắc bệnh thận mạn tính trong cộng đồng được ước tính khoảng lớn hơn 10% với tổng số khoảng 843,6 triệu người trên thế giới mắc bệnh thận mạn tính [1] với khoảng 0,1% bệnh nhân mắc bệnh thận giai đoạn 5 [2]. Tỷ lệ này có xu hướng gia tăng, đặc biệt ở các nước đang phát triển. Do vậy, việc quản lý, dự phòng và điều trị bệnh nhân thận mạn tính đóng vai trò rất quan trọng đối với tất cả các quốc gia trên thế giới.

CKD tiến triển gây ra những biến

chứng nguy hiểm gây tăng tỷ lệ tử vong ở bệnh nhân CKD như các biến chứng tim mạch, rối loạn điện giải, thiếu máu, rối loạn cấu trúc xương hoặc bệnh não do tăng urê máu... Bên cạnh đó, ngày càng gia tăng các bằng chứng cho thấy điện não đồ (EEG) rất có ý nghĩa trong việc đánh giá và theo dõi tiến triển của bệnh não tăng urê huyết. Các kết quả điện não đồ có mối tương quan chặt chẽ với các triệu chứng lâm sàng của bệnh não do tăng urê huyết. Ngoài ra, EEG có vai trò loại trừ các nguyên nhân khác như nhiễm trùng hoặc bất thường về cấu trúc não bộ. Tác giả Gadewar và cộng sự đã chỉ ra rằng những biến đổi về sóng theta ở vùng trán trước ở bệnh nhân CKD giai đoạn

IV và V [3]. Tác giả Arieff và cộng sự chỉ ra tăng sự xuất hiện của sóng theta và giảm khả năng đáp ứng trên EEG đối với các kích thích được quan sát ở bệnh nhân bệnh thận mạn tính [4]. Kết quả này chỉ ra, những biến đổi về sóng điện não, đặc biệt là sóng theta có vai trò quan trọng trong việc xác định các biến đổi liên quan đến bệnh não liên quan đến tăng urê huyết đối với bệnh nhân mắc CKD.

Tại Việt Nam ước tính có khoảng 5 triệu người mắc CKD và hàng năm có khoảng 8 000 ca bệnh mới. Trong đó, số lượng người mắc CKD giai đoạn cuối khoảng 800 000 người, chiếm 0,1% dân số [5]. Các bệnh nhân trên lựa chọn phương pháp điều trị thay thế thận suy khác nhau với điều kiện hoàn cảnh của mình. Tuy nhiên, những nghiên cứu về biến đổi EEG ở bệnh nhân bệnh thận mạn tính lọc máu chu kỳ còn hạn chế. Do vậy, chúng tôi thực hiện nghiên cứu này với mục tiêu: Mô tả đặc điểm về biên độ của sóng theta và khảo sát một số yếu tố liên quan ở bệnh nhân bệnh thận mạn tính lọc máu chu kỳ điều trị tại khoa Thận – Lọc máu, Bệnh viện Quân y 103. Nghiên cứu này giúp cung cấp thêm những bằng chứng về biến đổi EEG ở bệnh nhân lọc máu chu kỳ.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Tổng số 120 bệnh nhân đang lọc máu chu kỳ tại khoa Thận – Lọc máu được kiểm tra điện não đồ tại khoa Chẩn đoán Chức năng, Bệnh viện Quân y 103 từ tháng 6/2023 đến tháng 5/2024.

Tiêu chuẩn lựa chọn:

- Tất cả bệnh nhân bệnh thận mạn tính giai đoạn 5 do mọi nguyên nhân được chẩn đoán bệnh thận mạn tính giai đoạn 5 đang lọc máu chu kỳ.

- Tuổi từ 18 trở lên

- Bệnh nhân bắt đầu lọc máu tối thiểu từ 3 tháng trở lên tính đến thời điểm nghiên cứu

- Bệnh nhân đồng ý tham gia nghiên cứu này.

Tiêu chuẩn loại trừ: người bệnh từ chối tham gia nghiên cứu

Các thông tin về tuổi, giới, thời gian lọc máu, chỉ số khối cơ thể (BMI), tiền sử bệnh lý của bệnh nhân được thu thập

2.2. Ghi và phân tích điện não đồ.

Dữ liệu điện não đồ với dải tần số từ 0.5-9 Hz với tần số lấy mẫu là 500Hz được thu thập bằng máy điện não Neurofax EEG-1200K (Nihon Kohden, Nhật Bản) trong thời gian 1 phút ở trạng thái bệnh nhân nhắm mắt. Điện cực đặt trên da đầu theo sơ đồ quốc tế 10-20 của bệnh nhân được ghi ở các vùng trán trước, trán, thái dương, đỉnh, trung tâm, chẩm ở 2 bán cầu với điện cực tham chiếu đỉnh (Cz). Độ lớn về biên độ của sóng theta (4–7 Hz) được phân tích ở các vùng ưu thế bao gồm: trán trước, trán, thái dương và trung tâm 2 bên bán cầu bằng EEGLAB trong phần mềm MATLAB (The MathWorks, Inc., MA, USA). Phương pháp phân tích điện não đồ bằng phần mềm MATLAB được mô tả chi tiết trong nghiên cứu của chúng tôi trước đây [6].

2.3. Phân tích kết quả

Thống kê mô tả đặc điểm của bệnh nhân và độ lớn biên độ của sóng theta được thực hiện bằng phần mềm phân tích thống kê SPSS 21.0. Phân tích tương quan Pearson và kiểm định Independent Sample T Test được sử dụng để đánh giá mối liên quan giữa biên độ sóng theta ở các vùng não khác nhau với thời gian lọc và chỉ số BMI. Phân tích phương sai (Analysis of variance) được sử dụng để so sánh giá trị biên độ sóng theta với giữa các nhóm đối tượng có độ tuổi khác nhau (< 40, 40-60, > 60 tuổi). Giá trị $p < 0.05$ được xác định có ý nghĩa thống kê.

2.4. Đạo đức trong nghiên cứu

Nghiên cứu được chấp thuận bởi hội đồng đạo đức trong nghiên cứu y sinh học Bệnh viện Quân y 103, Học viện Quân y (Số 3389/ QĐ-HVQY ngày 17 tháng 8 năm 2023). Bệnh nhân được giải thích trước khi tham gia nghiên cứu và tự nguyện tham gia. Các thông tin của bệnh nhân và kết quả khảo sát của bệnh nhân được bảo mật.

3. KẾT QUẢ

3.1. Đặc điểm đối tượng nghiên cứu

Bảng 1. Đặc điểm đối tượng nghiên cứu

Đặc điểm		N	%
Tuổi	< 20 tuổi	4	3.3
	20-40 tuổi	73	60.8
	40-60 tuổi	38	31.7
	>60 tuổi	5	4.2
	Mean (SD)	38.2 (11.0)	
Giới	Nam	47	39.2
	Nữ	73	60.8
Thời gian lọc máu	<1 năm	64	53.3
	1-5 năm	39	32.5
	> 5 năm	17	14.2
	Mean (SD)	30.7 (38.9)	
BMI	< 18.5 kg/m ²	22	18.3
	18.5-24.9 kg/m ²	89	74.2
	> 24.9 kg/m ²	9	7.5
	Mean (SD)	20.9 (2.5)	
Tiền sử bệnh lý	Có	96	80
	Không	24	20

N: Số đối tượng, Mean: giá trị trung bình, SD: Độ lệch chuẩn, BMI: Chỉ số khối cơ thể

Giá trị trung bình độ tuổi của đối tượng nghiên cứu là 38.2 tuổi, trong đó có 60.8% tổng số đối tượng có độ tuổi từ 20 tới 40 tuổi, 31.7% đối tượng có độ tuổi từ 40-60 tuổi, chỉ có 3.3% tổng số đối tượng nhỏ hơn 20 tuổi và 4.2% tổng số đối tượng trên 60 tuổi. Tỷ lệ nam giới nhỏ hơn nữ giới

với tỷ lệ lần lượt là 39.2% và 60.8% tổng số đối tượng nghiên cứu. Giá trị trung bình chỉ số khối cơ thể nằm trong giới hạn bình thường. Có 80% tổng số đối tượng nghiên cứu có bệnh nền (Bảng 1).

3.2. Đặc điểm biên độ sóng theta ở các vùng não khác nhau

Bảng 2. Đặc điểm biên độ sóng theta ở 2 bán cầu (N=120)

Vùng não	Bên phải bán cầu		Bên trái bán cầu	
Vùng não	Mean	SD	Mean	SD
Trán trước	47.6	35.4	47.0	34.7
Trán	32.7	29.8	32.9	30.6
Trung tâm	33.7	30.0	33.7	29.1
Thái dương	26.5	28.9	24.3	25.6

Mean: giá trị trung bình, SD: Độ lệch chuẩn

Độ lớn biên độ của sóng theta được phân tích ở các vùng trán trước, trán, trung tâm và thái dương 2 bên bán cầu. Bên phải bán cầu, giá trị trung bình biên độ sóng theta cao nhất ở vùng trán trước là 47.6 μ V.

Tiếp theo, giá trị trung bình độ lớn sóng theta vùng trán, trung tâm và thái dương bên phải bán cầu lần lượt là 33.7, 32.7 và 26.5 μ V. Tương tự, giá trị trung bình

biên độ sóng theta cao nhất ở bán cầu não trái ở vùng trán trước là 47.0 μ V.

Giá trị trung bình biên độ sóng theta ở vùng trung tâm, trán và thái dương bên trái bán cầu lần lượt là 33.7, 32.9 và 24.3 μ V (Bảng 2).

3.3. Mối liên quan giữa đặc điểm biên độ sóng theta và một số yếu tố liên quan

Bảng 3. So sánh giá trị trung bình biên độ sóng theta ở các vùng não khác nhau giữa

các nhóm tuổi khác nhau

Vị trí	Nhóm tuổi	N	Bán cầu não trái			Bán cầu não phải		
			Mean	SD	P-value	Mean	SD	P-value
Trán trước	<40	77	49.2	37.5		51.7	38.4	
	40-60	38	46.9	28.1		43.6	28.1	
	>60	5	13.2	13.9	*, #	15.4	16.0	*, #
Trán	<40	77	35.9	33.8		34.5	32.9	
	40-60	38	29.6	24.1		31.0	23.3	
	>60	5	13.3	8.8	*,#	17.0	20.5	
Trung tâm	<40	77	37.9	32.2		36.2	33.4	
	40-60	38	27.6	20.7		30.2	23.5	
	>60	5	15.3	19.1	*, #	21.6	8.8	
Thái dương	<40	77	25.8	28.0		22.1	19.9	
	40-60	38	23.0	21.2		24.4	19.6	
	>60	5	10.5	10.9		9.4	7.9	*, #

N: số lượng đối tượng; Mean: giá trị trung bình; SD: Độ lệch chuẩn

*: $p < 0,05$ khi so sánh với nhóm tuổi < 40, #: $p < 0,05$ khi so sánh với nhóm tuổi 20-40 tuổi

Nhóm bệnh nhân với độ tuổi lớn hơn 60 tuổi có giảm có ý nghĩa thống kê về độ lớn biên độ sóng theta ở các vùng trán trước, trán, trung tâm so với nhóm bệnh nhân có độ tuổi nhỏ hơn 40 tuổi và từ 40 đến 60 tuổi ($p < 0.05$) ở bên trái bán cầu.

Bên phải bán cầu, giảm có ý nghĩa thống kê về biên độ trung bình sóng theta

được quan sát ở nhóm có độ tuổi lớn hơn 60 tuổi so với nhóm có độ tuổi nhỏ hơn 40 và từ 40 tới 60 tuổi ($p < 0.05$).

Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê giữa nhóm bệnh nhân có độ tuổi nhỏ hơn 40 tuổi và từ 40 tới 60 tuổi về biên độ sóng theta ở cả 2 bán cầu ($p > 0.05$) (xem trong Bảng 3).

Bảng 4. Mối tương quan giữa biên độ sóng theta với thời gian lọc máu và chỉ số khối cơ thể (N = 120)

Vị trí	Bán cầu não trái				Bán cầu não phải			
	Thời gian lọc		Chỉ số BMI		Thời gian lọc		Chỉ số BMI	
	r	p	r	p	r	p	r	p
Vùng trán trước	0.027	0.771	-0.040	0.665	-0.007	0.936	-0.123	0.182
Vùng trán	0.091	0.323	-0.204	0.025	0.047	0.607	-0.042	0.646
Trung tâm	0.058	0.532	-0.128	0.165	0.019	0.836	-0.033	0.724
Thái dương	0.183	0.045	-0.148	0.106	0.146	0.111	-0.106	0.248

Phân tích mối tương quan giữa biên độ sóng theta ở các vùng não khác nhau với thời gian lọc máu và chỉ số BMI. Kết quả được thể hiện ở bảng 4. Độ lớn biên độ sóng theta ở vùng trán bên trái bán cầu có tương quan nghịch và có ý nghĩa thống kê với chỉ số BMI. Ngược lại, độ lớn biên độ sóng theta vùng thái dương bên trái bán cầu có tương quan thuận và có ý nghĩa thống kê với thời gian lọc máu ($p < 0.05$). Sự tương quan không có ý nghĩa thống kê giữa

r: hệ số tương quan; BMI: chỉ số khối cơ thể độ lớn biên độ sóng theta ở các vùng não khác nhau bên phải bán cầu với thời gian lọc máu và chỉ số BMI ($p > 0.05$).

4. BÀN LUẬN

Trong nghiên cứu này, chúng tôi khảo sát đặc điểm độ lớn biên độ sóng theta ở bệnh nhân lọc máu chu kỳ. Theo nghiên cứu Aboalayon và cộng sự đã chỉ ra biên độ sóng theta ở người trưởng thành trong trạng thái nhắm mắt nghỉ ngơi thường dưới 20 μV [7]. Kết quả chỉ ra rằng, tăng

biên độ sóng theta, đặc biệt ở các vùng trán trước, trán, trung tâm 2 bên bán cầu bệnh nhân lọc máu chu kỳ. Trong các nghiên cứu trước đây trên thế giới, tác giả Gadewar và cộng sự khảo sát 83 trường hợp mắc CKD và chỉ ra gia tăng hoạt động sóng theta, đặc biệt là bệnh nhân lọc máu chu kỳ [3]. Tác giả Arieff và cộng sự cũng chỉ ra tăng hoạt động của các sóng chậm bao gồm sóng theta ở vùng trán trước ở bệnh nhân bệnh thận lọc máu chu kỳ [4]. Tác giả Röhl và cộng sự khảo sát 31 đối tượng bệnh nhân CKD và báo cáo tăng năng lượng sóng theta, alpha, delta. Tuy nhiên vùng xuất hiện chủ yếu ở vùng trung tâm và thái dương [8]. Kết quả này của chúng tôi, góp phần cung cấp thêm bằng chứng về tăng cường hoạt động sóng chậm ở bệnh nhân CKD, đặc biệt là bệnh nhân lọc máu chu kỳ.

Tăng hoạt động của sóng chậm bao gồm theta trong bệnh nhân CKD được giải thích là do sự thay đổi lan tỏa chức năng và cấu trúc não có liên quan tới tăng urê huyết hoặc rối loạn chuyển hóa dẫn đến những biến đổi trên điện não đồ. Bên cạnh đó, đặc điểm sóng theta thường phản ánh đáp ứng kích thích giải phóng các chất dẫn truyền thần kinh sau khe synap, điều này gợi ý tăng hoạt động của chất dẫn truyền thần kinh sau khe synap được quan sát ở bệnh nhân lọc máu chu kỳ [3].

Trong nghiên cứu này, chúng tôi cũng nhận thấy giảm hoạt động của sóng theta ở vùng trán trước, trán, trung tâm bên trái bán cầu và trán trước thái dương bên phải bán cầu ở nhóm bệnh nhân lớn hơn 60 tuổi. Kết quả này chỉ ra tuổi càng cao thì càng giảm hoạt động của sóng theta. Hơn nữa, chỉ số BMI có tương quan nghịch và có ý nghĩa thống kê với biên độ của sóng theta ở vùng trán bên trái bán cầu. Do vậy, trong thực hiện công tác quản lý, chăm sóc và điều trị các biến chứng não của hội chứng tăng urê huyết ở bệnh nhân lọc máu chu kỳ, cần đặc biệt chú ý đến đối tượng có biến đổi về BMI và tuổi cao. Thời gian lọc máu càng cao liên quan đến gia tăng biên độ của sóng theta ở vùng thái dương được

phát hiện trong nghiên cứu này. Kết quả này của chúng tôi phù hợp với các nghiên cứu trước đây trên thế giới. Tăng biên độ của các sóng chậm cũng được báo cáo có liên quan đến mức độ suy thận mạn tính [3]. Tuy nhiên, trong nghiên cứu này chúng tôi chỉ tập trung vào đối tượng bệnh nhân lọc máu chu kỳ. Do vậy, chúng tôi có kế hoạch thu thập các nhóm bệnh nhân CKD ở các giai đoạn khác nhau để phân tích mối liên hệ giữa giai đoạn suy thận mạn tính và biến đổi sóng theta trong các nghiên cứu trong tương lai.

5. KẾT LUẬN

Tăng biên độ sóng theta ở vùng trán trước, trán và trung tâm hai bên bán cầu ở bệnh nhân lọc máu chu kỳ. Tuổi, BMI và thời gian lọc máu là những yếu tố có liên quan tới biên độ của sóng theta. Thu thập thêm người bệnh với các giai đoạn suy thận mạn tính khác nhau để phân tích mối liên quan giữa mức độ suy thận và biến đổi điện não đồ là cần thiết trong tương lai.

Lời cảm ơn

Nghiên cứu này tiến hành được hỗ trợ bởi đề tài khoa học và công nghệ cấp Học viện Quân y Nghiên cứu được thực hiện thuộc số 3389/ QĐ-HVQY ngày 17 tháng 8 năm 2023. Chúng tôi xin gửi lời cảm ơn tới toàn bộ bệnh nhân đã tham gia nghiên cứu. Xin bày tỏ lòng biết ơn tới cán bộ, nhân viên y tế của khoa Thận Lọc máu và Chẩn đoán Chức năng đã hỗ trợ chúng tôi thực hiện nghiên cứu này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Kovesdy CP (2022). Epidemiology of chronic kidney disease: an update 2022. *Kidney Int Suppl* (2011).12(1):7-11.
2. Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, et al. (2016). Global Prevalence of Chronic Kidney Disease - A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 11(7):e0158765.
3. Gadewar P, Acharya S, Khairkar P, et al. (2015). Dynamics of electroencephalogram (EEG) in different stages of chronic kidney disease. *J Clin*

- Diagn Res. 9(3):OC25-7.
4. Arieff AI. Neurological complications of renal insufficiency. *Kidney*. (2004) 3:2227–53.
 5. Hà Phan Hải An (2020), "Cảnh báo: Khoảng 5 triệu người Việt bị suy thận, đa số là người làm văn phòng", Sức khỏe và đời sống.
 6. Vu HT, Nishijo M, Pham TN, et al. (2021). Effects of perinatal dioxin exposure on mirror neuron activity in 9-year-old children living in a hot spot of dioxin contamination in Vietnam. *Neuropsychologia*. 161:108001.
 7. Aboalayon KAI, Faezipour M, Almuhammadi WS, et al. (2016). Sleep Stage Classification Using EEG Signal Analysis: A Comprehensive Survey and New Investigation. *Entropy*. 18(9):272.
 8. Röhl JE, Harms L, Pommer W (2007). Quantitative EEG findings in patients with chronic renal failure. *Eur J Med Res*. 12(4):173-178.

SUMMARY

CHARACTERISTICS OF THETA WAVE AMPLITUDE IN HEMODIALYSIS PATIENTS.

Pham Ngoc Thao¹, Nguyen Thi Ngoc¹,
Pham Quoc Toan², Le Viet Thang²

¹Department of Functional Diagnosis, 103 Military Hospital, Vietnam Military Medical University

²Department of Nephrology, Military Hospital 103, Vietnam Military Medical University, Hanoi

Objective: To describe the characteristics of theta wave amplitude and some related factors in hemodialysis patients. **Methods:** A total of 120 patients undergoing hemodialysis were examined for EEG from June 2023 to May 2024 at Military Hospital 103. Theta wave amplitude (4–7 Hz) was analyzed in prefrontal, frontal, central and temporal regions of both hemispheres. **Results:** Theta wave amplitudes in the prefrontal, central, frontal and temporal regions of the left hemisphere were 47.0, 33.7, 32.9 and 24.3 μ V, respectively. Theta wave amplitudes in the right prefrontal, frontal, central, and temporal regions were 47.6, 33.7, 32.7, and 26.5 μ V. Reduced theta wave amplitude were found in the left prefrontal, frontal, and central regions and in the right prefrontal and temporal regions in the group of subjects with their age > 60 years old. Theta wave amplitude in the left hemisphere of the frontal region was negatively correlated with BMI. In contrast, theta wave amplitude in the left temporal temporal region was positively correlated with dialysis time.

Conclusion: Increased theta wave amplitude was observed in hemodialysis patients. Age, BMI and dialysis time are factors that affect theta wave amplitude in dialysis patients.

Keywords: theta wave, EEG, Hemodialysis.

ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG VÀ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ BỆNH VẢY NÉN THỂ THÔNG THƯỜNG TRÊN BỆNH NHÂN ĐIỀU TRỊ NỘI TRÚ TẠI BỆNH VIỆN VIỆT TIỆP

Nguyễn Thị Lệ Thủy¹, Đào Minh Châu¹, Hoàng Thị Làn¹

¹Trường đại học Y dược Hải Phòng

Tác giả chịu trách nhiệm khoa học: **Nguyễn Thị Lệ Thủy**

Tác giả liên hệ chính: **Nguyễn Thị Lệ Thủy**

Email: ldkhoivu@gmail.com

Ngày tiếp nhận: 25/4/2024

Ngày phản biện: 25/6/2024

Ngày chấp nhận đăng: 25/6/2024

TÓM TẮT

Đối tượng: Bệnh nhân được chẩn đoán vảy nến thể mảng điều trị nội trú tại khoa da liễu bệnh viện Việt Tiệp thời gian 01/2020-01/2023. **Phương pháp nghiên cứu:** Mô tả cắt ngang, hồi cứu. **Kết quả:** Nghiên cứu trên 97 bệnh nhân vảy nến thể mảng ghi nhận tuổi trung bình nhóm nghiên cứu là 59,7; tỷ lệ nam/nữ ~3/1. Bệnh kèm phổ biến nhất là bệnh về tim mạch (20,6%). Triệu chứng cơ năng chủ yếu là ngứa, đau rát và đau khớp chiếm tỷ lệ thấp. Mức độ bệnh trước điều trị đa số nặng-rất nặng. Diện tích da tổn thương >30% chiếm 96,9%. PASI trung bình trước điều trị là 27,4. Sau 2 ngày điều trị, triệu chứng đỏ da cải thiện rõ rệt, trong khi vảy da, diện tích tổn thương và mức độ bệnh theo PASI thay đổi không đáng kể. Sau 5 ngày điều trị, tất cả các triệu chứng cải thiện đáng kể, tỷ lệ bệnh mức độ nặng ít hơn so với trước điều trị (4,1% so với 80,4%), PASI trung bình giảm 16,8 điểm. Tỷ lệ PASI 50 và PASI75 ở ngày thứ 5 lần lượt là 62,9% và 29,9%. Thuốc điều trị ở nhóm bệnh nhân nghiên cứu chủ yếu là corticoid mạnh (84,5%). Thuốc khác sử dụng phối hợp chủ yếu là calcipotriol với 28,8% trường hợp. 94,8% bệnh nhân có điều trị kháng sinh và 99% sử dụng kháng Histamin. **Kết luận:** Phác đồ điều trị vảy nến thể mảng theo khuyến cáo của Hội Da liễu Việt Nam đem lại tỷ lệ đáp ứng cao, hiệu quả điều trị bắt đầu từ ngày thứ 2, các triệu chứng cải thiện rõ rệt ở ngày thứ 5 sau điều trị.

Từ khóa: vảy nến.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh vảy nến là bệnh da mạn tính khá thường gặp ở Việt Nam cũng như trên thế giới. Bệnh không gây tử vong nhưng ảnh hưởng nhiều đến chất lượng cuộc sống, thẩm mỹ và hoạt động của người bệnh. Bệnh gặp ở mọi lứa tuổi, cả hai giới, chiếm tỷ lệ 1-3% dân số tùy theo các quốc gia, chủng tộc. Ở Việt Nam, tỷ lệ bệnh nhân vảy nến chiếm khoảng 2,2% tổng số bệnh nhân đến khám bệnh. Theo phân loại bệnh vảy nến có khá nhiều thể, thể mảng thường hay gặp nhất trong số các thể bệnh của vảy nến.

Các phương pháp điều trị chủ yếu hiện nay được phân làm 4 nhóm: Các thuốc bôi (salicylic, thuốc khử oxy, calcipotriol, vitamin A acid, corticoid dạng bôi, ...); Các

thuốc dùng đường toàn thân (methotrexate, ciclosporine, retinoid...); Điều trị bằng ánh sáng (quang trị liệu UVB và quang hóa trị liệu PUVA...) và các thuốc sinh học (alefacept, efalizumab, infliximab...).

Việc nghiên cứu hiệu quả điều trị bệnh vảy nến thể mảng giúp giảm triệu chứng bệnh và tái phát bệnh. Vì vậy chúng tôi thực hiện nghiên cứu đề tài này với mục tiêu:

Mục tiêu 1: Mô tả đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của bệnh nhân vảy nến thể thông thường ở bệnh viện Việt Tiệp từ tháng 1/2020- 1/2023.

Mục tiêu 2: Nhận xét kết quả điều trị ở đối tượng trên.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. ĐỐI TƯỢNG

Bệnh nhân được chẩn đoán vảy nến thể mảng điều trị nội trú tại khoa da liễu bệnh viện Việt Tiệp thời gian 01/2020-01/2023.

2.1.1. Tiêu chuẩn chẩn đoán bệnh mề đay cấp

- Lâm sàng

+ Tổn thương da đặc trưng của bệnh có đặc điểm: là mảng đỏ ranh giới rõ; bề mặt có nhiều vảy trắng dễ bong; khi cạo vảy theo phương pháp Brocq thì thấy các dấu hiệu vết nền, màng bong, hạt sương máu.

+ Thể mảng: kích thước 2 cm hoặc lớn hơn. Các mảng có thể liên kết nhau thành mảng lớn.

2.1.2. Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân

- Đồng ý tham gia nghiên cứu

2.1.3. Tiêu chuẩn loại trừ

- Bệnh nhân có thai, cho con bú.
- Bệnh nhân nhiễm HIV, lao phổi và các bệnh nhiễm trùng cơ hội khác
- Bệnh nhân từ chối tham gia nghiên cứu

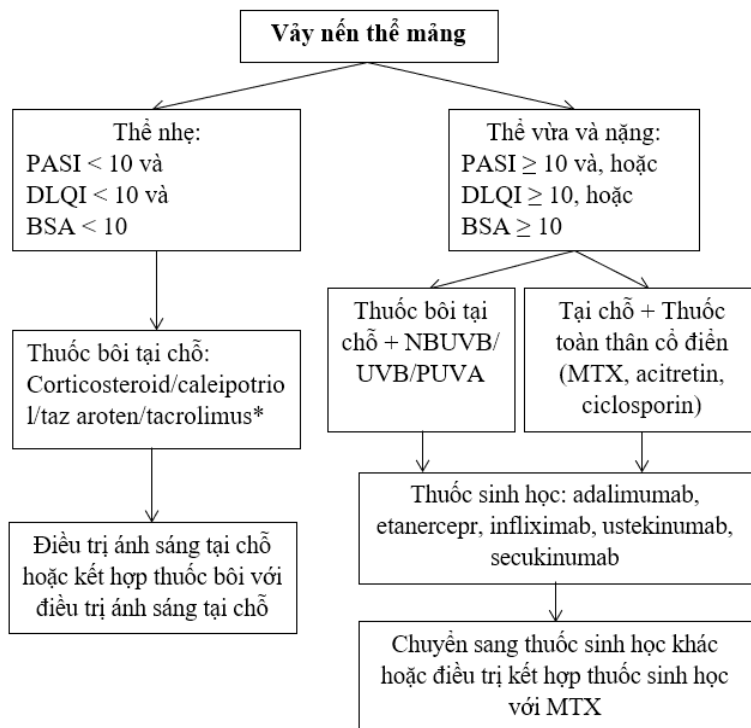
2.2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu: Mô tả cắt ngang, tiến cứu

2.2.2. Cỡ mẫu: Tất cả bệnh nhân vảy nến thể mảng được điều trị nội trú tại khoa da liễu bệnh viện Việt Tiệp và đồng ý tham gia nghiên cứu

2.2.3. Các bước tiến hành

- Bệnh nhân đáp ứng các tiêu chuẩn chẩn đoán, chọn bệnh, loại trừ.
- Tiến hành điều trị theo Hướng dẫn điều trị của hội Da liễu Việt Nam (**Sơ đồ 2.1**).
- Số liệu được thu thập theo phiếu điều tra.
- Phân tích số liệu dựa theo 2 mục tiêu nghiên cứu:
 - + Mô tả các đặc điểm chung, lâm sàng nhóm bệnh nhân.
 - + Nhận xét hiệu quả điều trị dựa trên so sánh tỷ lệ mức độ nặng các triệu chứng, mức cải thiện điểm PASI trước và sau điều trị.



Sơ đồ 2.1. Sơ đồ điều trị vảy nến thể mảng
(Theo Hướng dẫn điều trị của Hội Da liễu Việt Nam)

2.2.4. Các biến số và chỉ số nghiên cứu

- Khảo sát một số đặc điểm của bệnh nhân

- + Tuổi
- + Giới: nam và nữ
- + Thể bệnh vảy nến
- + Tiền sử bệnh nhân: tiền sử khởi phát, đã từng điều trị bao lần trước đây
- + Số bệnh mắc kèm
- + Đặc điểm lâm sàng: triệu chứng cơ năng (ngứa, đau rát, đau khớp), mức độ nặng của đỏ da, vảy da, diện tích tổn thương, mức độ nặng của bệnh theo chỉ số PASI trước điều trị.

+ Đặc điểm cận lâm sàng: chỉ số hồng cầu, huyết sắc tố, bạch cầu, máu lắng, CRP, Albumin, GOT, GPT.

- Đặc điểm về thuốc điều trị bệnh vảy nến

+ Số thuốc trong đơn điều trị: thuốc bôi, thuốc điều trị toàn thân.

+ Tỷ lệ các thuốc điều trị ở bệnh nhân vảy nến thể mảng: tại chỗ và toàn thân, thuốc điều trị bệnh vảy nến và điều trị hỗ trợ, các thuốc điều trị bệnh lý đi kèm nếu có.

+ Các loại thuốc corticoid: tỷ lệ phần trăm các bệnh nhân có sử dụng corticoid để điều trị.

+ Các loại thuốc ức chế miễn dịch toàn thân: tỷ lệ phần trăm các bệnh nhân có sử dụng methotrexat, acitretin, ciclosporin và infliximab để điều trị.

- Hiệu quả hiệu quả điều trị

Đánh giá tỷ lệ các mức độ triệu chứng: đỏ da, vảy da, diện tích tổn thương tại thời điểm ngày 2, ngày 5 sau điều trị.

Đánh giá theo thang điểm PASI ngày đầu tiên vào viện, sau 2 ngày điều trị, sau 5 ngày điều trị. So sánh tỷ lệ mức độ bệnh nặng theo thang điểm PASI giữa các thời điểm trên.

Mức độ hiệu quả được đánh giá theo:

- + Điểm PASI giảm trung bình tại các thời điểm ngày 2, ngày 5 sau điều trị.

+ PASI50: Bệnh nhân được đánh giá đạt điểm hiệu quả tối thiểu khi có điểm PASI giảm trên 50%.

+ PASI75: Bệnh nhân được đánh giá đạt mục tiêu điều trị trong thực hành có điểm PASI giảm trên 75%.

2.2.6. Kỹ thuật thu thập số liệu

Số liệu được thu thập theo mẫu phiếu khảo sát:

2.3. Thời gian và địa điểm nghiên cứu

- Thời gian nghiên cứu: Từ 01/2020-01/2023.

- Địa điểm nghiên cứu: khoa da liễu bệnh viện Việt Tiệp.

2.4. Xử lý số liệu

- Xử lý số liệu theo chương trình SPSS 16.0.

- Các biến định tính được mô tả dưới dạng tỷ lệ %.

- Các biến định lượng được mô tả theo dạng trung bình, độ lệch, phương sai, trung vị.

- Các test thống kê: T-test cho các biến định lượng, χ^2 hoặc Fisher exact test cho các biến định tính.

- $p < 0.05$ là có ý nghĩa thống kê.

2.5. Đạo đức trong nghiên cứu

- BN được giải thích rõ về mục đích và yêu cầu của NC, tự nguyện tham gia.

- Những BN từ chối tham gia vẫn được khám, tư vấn, điều trị chu đáo.

- Các thông tin cá nhân của đối tượng nghiên cứu được giữ bí mật, đảm bảo không lộ thông tin. Mọi số liệu thu được chỉ phục vụ cho công tác nghiên cứu, không sử dụng mục đích nào khác.

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Mô tả đặc điểm lâm sàng của bệnh mày đay cấp

Bảng 3.1. Đặc điểm chung

Đặc điểm		Số lượng	Tỷ lệ (%)
Tuổi	<20	0	0
	20-60	48	49,5
	>60	49	50,5
	$\bar{X} \pm SD$	59,7 $\pm$ 14,5	
	Min-Max	28-87	
Giới	Nam	71	73,2
	Nữ	26	26,8
Bệnh kèm	Tim mạch	20	20,6
	Nhiễm trùng	4	4,1
	Dị ứng	2	2,1
	Khớp mạn tính	0	0
	Nội tiết	10	10,3
	Khác	3	3,1
Tổng		97	100,0

Nhận xét: Tuổi trung bình của nhóm nghiên cứu là 59. Phân bố tuổi đều từ 20 trở lên, trong đó các độ tuổi từ 20-60 và >60 có tỷ lệ xấp xỉ nhau. Nam giới chiếm ưu thế trong nhóm nghiên cứu, tỷ lệ nam/nữ ~3/1.

Bệnh kèm phổ biến nhất là tim mạch với 20,6%; tiếp đến là bệnh nội tiết với 10,3%. Các bệnh như nhiễm trùng, dị ứng, và 1 số bệnh khác chiếm tỷ lệ thấp. Không có trường hợp nào có bệnh khớp kèm theo.

Bảng 3.2 Triệu chứng lâm sàng

Triệu chứng cơ năng		Số lượng	Tỷ lệ (%)
Ngứa		97	100,0
Đau rát		7	7,2
Đau khớp		6	6,2
Triệu chứng thực thể		Số lượng	Tỷ lệ (%)
Đỏ da	Nhẹ	0	0
	Trung bình	8	8,2
	Nặng	81	83,5
	Rất nặng	8	8,2
Vảy da	Nhẹ	1	1,0
	Trung bình	45	46,4
	Nặng	49	50,5
	Rất nặng	2	2,1
Diện tích da tổn thương (%)	<10	0	0
	10-29	3	3,1
	30-49	25	25,8
	50-69	57	58,8
	70-89	12	12,4
Mức độ bệnh	Nhẹ	10	10,3
	Vừa	9	9,3
	Nặng	78	80,4
	PASI ($\bar{X} \pm SD$)	27,4 $\pm$ 10,8	
Tổng		97	100,0

Nhận xét: Triệu chứng cơ năng chủ yếu lúc vào viện là ngứa. Các triệu chứng thực thể lúc vào viện chủ yếu ở mức độ trung bình- nặng.

Điểm PASI trung bình trước lúc vào viện của nhóm nghiên cứu là 27,4, đa số bệnh nhân có mức độ bệnh nặng lúc vào viện (80,4%).

Bảng 3.3. Đặc điểm cận lâm sàng

Xét nghiệm	$\bar{X} \pm SD$	Min	Max
Hồng cầu (T/l)	$2,2 \pm 0,5$	1,9	7,1
Hb (g/l)	$98,2 \pm 8,5$	75,1	131,0
Bạch cầu (G/l)	$13,2 \pm 1,5$	3,1	16,7
Máu lắng 1h (mm/h)	$34,2 \pm 6,2$	12,4	47,1
Máu lắng 2h (mm/h)	$43,2 \pm 5,5$	14,2	54,3
CRP (mg/dl)	$18,2 \pm 1,3$	14,1	57,1
Albumin (g/l)	$28,2 \pm 4,5$	40,1	22,3
GOT (U/ml)	$46,2 \pm 5,2$	12,4	107,1
GPT (U/ml)	$54,2 \pm 7,2$	10,1	153,5

Nhận xét: Chỉ số Bạch cầu, máu lắng, CRP và men gan trung bình tăng cao trên giới hạn bình thường. Chỉ số albumin,

hồng cầu và Hb trung bình thấp hơn do với giá trị bình thường.

Bảng 3.4. Thuốc sử dụng

Thuốc sử dụng	N	%
Dưỡng ẩm	10	10,3
Corticoid nhẹ	2	2,1
Corticoid trung bình	2	2,1
Corticoid mạnh	82	84,5
Kháng sinh	92	94,8
Kháng Histamin	96	99,0
Methotrexat	0	0
Thuốc khác	32	33,0

Nhận xét: Kháng histamin và kháng sinh dự phòng được sử dụng với tần suất nhiều nhất. Dưỡng ẩm được sử dụng ở 10,3% trường hợp. Sử dụng corticoid bôi mức độ mạnh chiếm ưu thế, chỉ có 11 trường hợp không dùng corticoid đều ở

mức độ bệnh nhẹ. Methotrexat không được sử dụng ở bất kỳ trường hợp nào.

Có 32 trường hợp sử dụng thuốc khác, trong đó chủ yếu là calcipotriol với 28/32 trường hợp; 4/32 trường hợp sử dụng salicylic axit.

Bảng 3.5. Hiệu quả điều trị thời điểm ngày thứ 2

Tiêu chí		Trước điều trị (n/%)	Sau 2 ngày (n/%)	P
Đỏ da	Nhẹ	8 (8,2)	86 (88,6)	<0,001
	Trung bình			
	Nặng	89 (91,8)	11 (11,4)	
	Rất nặng			
Vảy da	Nhẹ	46 (47,4)	47 (48,4)	>0,05
	Trung bình			
	Nặng	51 (52,6)	50 (51,5)	
	Rất nặng			
Diện tích da tổn thương (%)	10-29	3 (3,1)	4 (4,1)	>0,05
	30-49	25 (25,8)	30 (30,9)	
	50-69	57 (58,7)	57 (58,8)	
	70-89	12 (12,4)	6 (6,2)	
Mức độ bệnh	Nhẹ	10 (10,3)	14 (14,4)	0,089
	Vừa	9 (9,3)	18 (18,5)	
	Nặng	78 (80,4)	65 (67,1)	
		PASI ($\bar{X} \pm SD$)	27,4 $\pm$ 10,8	23,6 $\pm$ 9,8
Tổng		97 (100,0)	97 (100,0)	

Nhận xét: Sau 2 ngày điều trị, triệu chứng đỏ da cải thiện rõ rệt với tỷ lệ đỏ da thấp hơn đáng kể so với trước điều trị, p<0,001. Các triệu chứng vảy da, diện tích tổn thương hầu như ít thay đổi sau 2 ngày điều trị. Điểm PASI sau 2 ngày điều trị cải

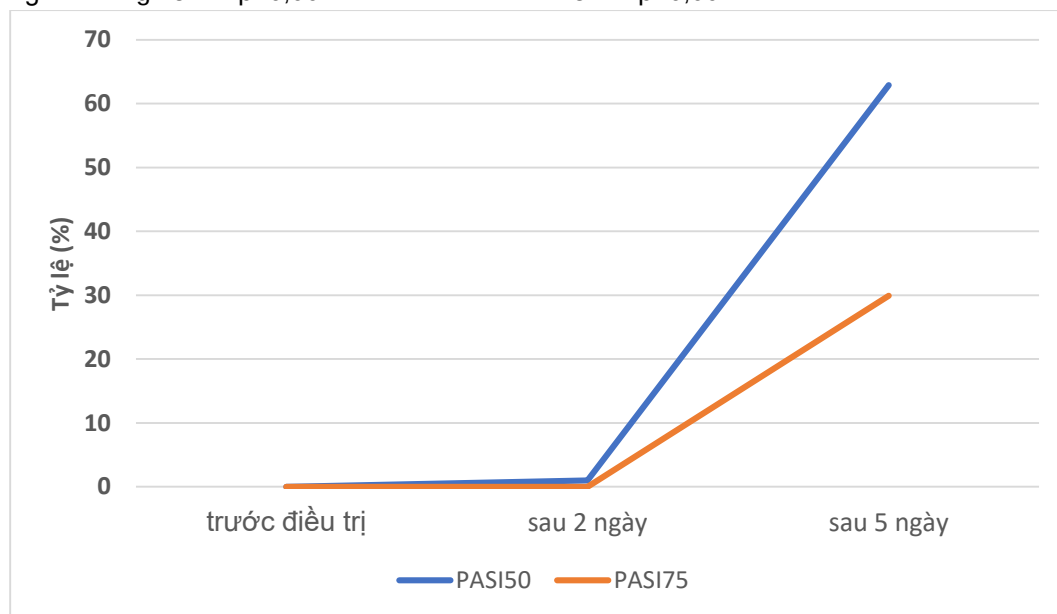
thiện rõ rệt, trung bình giảm 3,5 điểm so với trước điều trị. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p<0,001. Tuy vậy, tỷ lệ bệnh nhân mức độ nặng có xu hướng giảm ở ngày thứ 2, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với p>0,05.

Bảng 3.6. hiệu quả điều trị tại thời điểm ngày thứ 5

Tiêu chí		Trước điều trị	Sau 5 ngày	P
Đỏ da	Nhẹ	8 (8,2)	96 (98,9)	<0,001
	Trung bình			
	Nặng	89 (91,8)	1 (1,1)	
	Rất nặng			
Vảy da	Nhẹ	46 (47,4)	96 (98,9)	<0,001
	Trung bình			
	Nặng	51 (52,6)	1 (1,1)	
	Rất nặng			
Diện tích da tổn thương (%)	< 10	0 (0)	7 (7,2)	<0,001
	10-29	3 (3,1)	50 (51,5)	
	30-49	25 (25,8)	39 (40,2)	
	50-69	57 (58,7)	1 (1,1)	
	70-89	12 (12,4)	0 (0)	
Mức độ bệnh	Nhẹ	10 (10,3)	59 (60,8)	<0,001
	Vừa	9 (9,3)	34 (35,1)	
	Nặng	78 (80,4)	4 (4,1)	
		PASI ($\bar{x} \pm SD$)	27,4 $\pm$ 10,8	10,6 $\pm$ 9,9
Tổng		97 (100,0)	97 (100,0)	

Nhận xét: Sau 5 ngày điều trị, tỷ lệ đỏ da giảm rõ rệt với chỉ 1 bệnh nhân còn đỏ da mức nặng trở lên (so với 89 bệnh nhân trước điều trị). Triệu chứng vảy da và diện tích da tổn thương giảm đáng kể so với thời điểm trước điều trị, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$.

Điểm PASI tiếp tục cải thiện ở thời điểm ngày thứ 5, trung bình mức giảm là 16,8 điểm so với trước điều trị, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$. Tỷ lệ mức độ bệnh nặng ở ngày 5 giảm đáng kể so với trước điều trị, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$.



Biểu đồ 3.1. Tỷ lệ PASI50 và PASI75 tại các thời điểm

Nhận xét: Sau 2 ngày, tỷ lệ đạt hiệu quả điều trị tối thiểu rất thấp. Tuy nhiên sau 5 ngày điều trị, bệnh nhân cải thiện rõ rệt về triệu chứng với tỷ lệ PASI75 và PASI50 lần lượt là 29,9% và 62,9%.

4. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm chung và lâm sàng

Tuổi trung bình của nhóm nghiên cứu là 59. Tất cả trường hợp bệnh nhân đều >20 tuổi. Phân bố nhóm tuổi giữa 2 nhóm 20-60 và >60 là xấp xỉ 50%. Trong đó, độ tuổi lớn nhất là 87, nhỏ nhất là 28. Độ tuổi trung bình trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn so với các nghiên cứu trong và ngoài nước. Trần Thị Thoan và cs báo cáo tuổi trung bình là 42 [1]; Nguyễn Thị Lệ Quyên và cs ghi nhận nhóm tuổi <60 chiếm ~80% [2]. Phân tích tổng hợp của Ru Yan và cs cho thấy các nghiên cứu về vẩy nến có độ tuổi trung bình ~50 tuổi [3]. Độ tuổi cao hơn trong nghiên cứu của chúng tôi, bệnh nhân trong nghiên cứu đều là nội trú,

do đó có thể do nhiều bệnh nhân đã điều trị ở các cơ sở tuyến dưới hoặc phòng khám trước khi nhập viện.

Giới tính nam trong nghiên cứu chúng tôi chiếm ưu thế, tỷ lệ nam/nữ ~3/1. Tỷ lệ này cũng cao hơn đáng kể so với các nghiên cứu khác. Tác giả Nguyễn Thị Lệ Quyên và cs ghi nhận tỷ lệ nam/nữ ~1/1, trong khi đó tác giả Nguyễn Thị Lệ Thuỷ và Trần Nguyên Ánh Tú ghi nhận tỷ lệ này là 2/1 [2], [4]. Các nghiên cứu nước ngoài cũng cho thấy tỷ lệ nam/nữ khá tương đương. Phân tích của Ru Yan và cs báo cáo tỷ lệ nam giới trong các nghiên cứu thành phần chủ yếu dao động từ 55-60% [3]; xu hướng này cũng được ghi nhận trong các nghiên cứu RCT của Fleming (2010) [5] và Jemec(2008) [6]. Có thể các yếu tố liên quan đến thói quen như hút thuốc, uống rượu, ít tuân thủ điều trị ở nam giới làm gia tăng tỷ lệ mức độ nặng, dẫn đến sự chênh lệch lớn về giới tính trong nhóm nghiên cứu.

Bệnh kèm cũng là một vấn đề được quan tâm ở bệnh nhân vẩy nến. Trong nghiên cứu của chúng tôi, các bệnh liên quan đến tim mạch chiếm tỉ lệ cao hơn so với các bệnh kèm khác, trong khi đó không ghi nhận trường hợp nào có bệnh lí liên quan đến khớp. Kết quả này khá tương đồng với nghiên cứu của Trần Thị Thoan và cs, trong đó ghi nhận 27,9% bệnh kèm là THA, tuy vậy bệnh lí xương khớp trong nghiên cứu này chiếm 11,6% [1]. Trong nghiên cứu của tác giả C. Daugaard và cs cho thấy bệnh vẩy nến đặc biệt liên quan đến các bệnh lí về tim mạch bao gồm bệnh mạch vành, phình động mạch chủ, rung nhĩ... Nguyên nhân được lí giải là do cơ chế bệnh sinh liên quan đến miễn dịch ở bệnh nhân vẩy nến làm gia tăng tình trạng viêm ở các mạch máu lớn dẫn đến tăng nguy cơ liên quan đến xơ vữa, huyết khối... Một bệnh kèm khác rất thường gặp là bệnh lí về khớp, chiếm khoảng ~10-15%. Tuy vậy, trong nghiên cứu này chúng tôi tập trung vào đối tượng vẩy nến thể mảng, do đó đã loại trừ các bệnh nhân có vẩy nến thể khớp [7].

Triệu chứng cơ năng được ghi nhận nhiều nhất trong nghiên cứu là ngứa, với 100% bệnh nhân. Các triệu chứng đau rát và đau khớp ghi nhận với tỷ lệ thấp. Tỷ lệ này phù hợp với đối tượng bệnh nhân vẩy nến thể mảng, do đã loại trừ các bệnh nhân có thể bệnh khác như vẩy nến thể khớp. Mức độ bệnh nặng trong nghiên cứu chiếm ưu thế. Tỷ lệ đỏ da nặng/rất nặng chiếm 91,8%; vẩy da mức nặng trở lên chiếm 52,6%; diện tích da tổn thương từ 50% trở lên chiếm 71,2% và mức PASI trung bình vào viện là 27,4. So sánh với các nghiên cứu trong và ngoài nước, tỷ lệ mức độ nặng trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn đáng kể. Tác giả Trần Nguyễn Ánh Tú báo cáo tỷ lệ mức nặng là 45,3%, PASI trung bình 19,39 [4]. Trong khi đó tác giả Nguyễn Thị Lệ Thuý và cs ghi nhận tỷ lệ bệnh nặng là 17,5% [8]. Phân tích gộp của tác giả Ryan cho thấy hầu hết các nghiên cứu ghi nhận mức PASI trung bình từ 8-10 [3]. Có

thể thấy các nghiên cứu trên thực hiện trên đối tượng được điều trị liệu pháp tại chỗ, nên mức độ bệnh nhẹ hơn so với nghiên cứu của chúng tôi.

Về xét nghiệm cận lâm sàng, các xét nghiệm về bilan viêm như bạch cầu, máu lắng và CRP trung bình đều có giá trị tăng cao hơn mức bình thường. Bên cạnh đó, tình trạng thiếu máu và giảm albumin máu phổ biến trong nhóm nghiên cứu, với chỉ số trung bình giảm thấp hơn mức giới hạn dưới bình thường. Kết quả này tương đồng với nghiên cứu của các tác giả khác. Nguyễn Lê Bằng và cs báo cáo, tỷ lệ bệnh nhân có chỉ số bạch cầu tăng là 76,3%; máu lắng tăng là 100%; CRP tăng ở 84,7% và GOT/GPT tăng lần lượt là 13%/28% trường hợp. Bên cạnh đó, albumin máu giảm ở 62,7% trường hợp [9]. Tác giả Nguyễn Hữu Huy và cs cũng ghi nhận kết quả tương tự, với 80,6% tăng bạch cầu, 100% tăng máu lắng, 32,2% tăng men gan, 90,3% tăng CRP; Các chỉ số giảm bao gồm: albumin (35,5%); thiếu máu (45,2%) [10].

4.2. Hiệu quả điều trị

Nghiên cứu của chúng tôi thực hiện điều trị theo phác đồ hướng dẫn điều trị vẩy nến thể mảng của Hội Da liễu Việt Nam. Do bệnh nhân mức độ nặng chiếm đa số, nên liệu pháp corticoid mạnh được áp dụng cho hầu hết bệnh nhân trong nhóm nghiên cứu (84,5%). Kháng sinh được sử dụng ở đa số trường hợp do mức độ nặng chiếm ưu thế nên nguy cơ nhiễm trùng từ da và mô mềm rất cao. Do tỷ lệ triệu chứng ngứa lúc thăm khám là 100% nên chúng tôi sử dụng kháng Histamin ở hầu hết bệnh nhân (99,0%). Các thuốc khác như calcipotriol, salicylic và dưỡng ẩm được sử dụng với tỷ lệ thấp hơn. Trong số này, Calcipotriol được sử dụng với tần suất nhiều nhất. Nghiên cứu mù đôi, ngẫu nhiên có nhóm chứng của tác giả C.Fleming nhằm đánh giá hiệu quả của liệu pháp kết hợp Calcipotriol với corticoid, kết quả nhánh kết hợp có tỷ lệ đáp ứng cao hơn vượt trội so với các nhánh đối chứng sử dụng đơn trị hoặc giả dược ($p < 0,001$) [5]. Kết hợp này làm giảm tỷ lệ sử dụng các

thuốc toàn thân truyền thống như Methotrexat, do đó trong nghiên cứu này dù tỷ lệ bệnh nhân ở mức nặng chiếm đa số, tuy nhiên chúng tôi không sử dụng phác đồ có Methotrexat cho nhóm nghiên cứu.

Hiệu quả điều trị được đánh giá tại các thời điểm 2 ngày và 5 ngày sau điều trị. Tại thời điểm 2 ngày sau điều trị, triệu chứng đỏ da cải thiện rõ rệt ở đa số bệnh nhân, tuy nhiên các triệu chứng vảy da và diện tích da tổn thương không có sự khác biệt đáng kể với trước điều trị. Mức độ bệnh có xu hướng cải thiện tốt và điểm PASI cải thiện trung bình 3,5 so với trước điều trị, tuy nhiên tỷ lệ bệnh nhân đạt hiệu quả điều trị tối thiểu rất thấp (PASI50=1,0%). Đến thời điểm ngày thứ 5 sau điều trị, tất cả các triệu chứng lâm sàng có sự cải thiện đáng kể. Điểm PASI giảm trung bình là 16,8; tỷ lệ bệnh nhân mức độ nặng sau 5 ngày điều trị là 4/97 so với 78/97 bệnh nhân trước điều trị. Tỷ lệ PASI50 và PASI75 tại thời điểm 5 ngày lần lượt là 29,9% và 62,9%, tăng vượt trội so với thời điểm sau 2 ngày điều trị. Điều này chứng tỏ hiệu quả của phác đồ đạt được tăng rất nhanh sau thời điểm 2 ngày.

Kết quả này cho thấy sự tương đồng đáng kể với các nghiên cứu về điều trị vảy nến thông thường với các liệu pháp tại chỗ. Nghiên cứu của C.Fleming và cs báo cáo điểm PASI trung bình giảm ở mức 48,1% tại thời điểm 4 tuần và 55,3% ở thời điểm 8 tuần so với trước điều trị ở phác đồ phối hợp Calcipotriol + betamethason dipropionate [5]. Xét riêng nhóm mức độ vừa và nặng, tỷ lệ này lần lượt 50,2% và 58,8%. Tỷ lệ này cao hơn so với kết quả của tác giả Trần Thị Thoan. Nghiên cứu tổng kê hiệu quả điều trị trong thời điểm 6 tháng sau điều trị, kết quả cho thấy tỷ lệ bệnh nhân đạt hiệu quả điều trị là 40%, mặc dù tỷ lệ đạt tuân thủ theo phác đồ là >90% [1]. Lý giải cho điều này có thể do một số bệnh nhân tự ý bỏ trị dẫn đến giảm hiệu quả điều trị. So sánh với các nghiên cứu sử dụng liệu pháp quang trị liệu, tỷ lệ đạt hiệu quả điều trị trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn. Nguyễn Thị Lệ Thuỷ và cs báo

cáo tỷ lệ PASI50 và PASI75 lần lượt là 97,5% và 75% sau 36 lần chiếu [8]. Tỷ lệ PASI75 trong nghiên cứu của Đào Duy Nhâm đạt 66,7% [11]. Sự khác biệt này đến từ việc khác biệt về liệu pháp điều trị, cộng thêm các nghiên cứu về quang trị liệu loại trừ bệnh nhân đã điều trị với corticoid hoặc các liệu pháp toàn thân trước đó, và tỷ lệ bệnh nặng thấp hơn, do đó hiệu quả điều trị cao hơn nghiên cứu của chúng tôi.

5. KẾT LUẬN

Vảy nến thông thường là một bệnh lý da mạn tính khá thường gặp và gây ảnh hưởng nhiều đến chất lượng sống cho người bệnh. Các liệu pháp can thiệp tại chỗ và toàn thân theo phác đồ Hội Da liễu Việt Nam đem lại hiệu quả cao trong thời gian ngắn, đem lại chất lượng sống tốt cho người bệnh.

6. KHUYẾN NGHỊ

Vảy nến thông thường cần được chẩn đoán kịp thời, điều trị theo phác đồ tiêu chuẩn, tuân thủ liệu trình điều trị nhằm đem lại hiệu quả cao nhất và giảm tỷ lệ tái phát, nâng cao chất lượng sống cho người bệnh.

Lời cảm ơn

Chúng tôi xin gửi lời cảm ơn chân thành đến Ban Giám Hiệu trường đại học Y dược Hải Phòng cũng như tập thể bác sĩ, điều dưỡng khoa Da Liễu, phòng kế hoạch tổng hợp bệnh viện Hữu Nghị Việt Tiệp đã tạo điều kiện cho em hoàn thành đề tài.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Trần Thị Thoan (2018). Phân tích tình hình sử dụng thuốc điều trị bệnh vảy nến tại phòng khám chuyên đề, bệnh viện da liễu trung ương. *Luận Văn Dược Sĩ Chuyên Khoa Cấp II Trường Đại Học Dược Hà Nội*.
2. Quyen N.T.L., Quyen N.T.L., Van H., et al. Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng và các yếu tố liên quan đến chất lượng cuộc sống ở bệnh nhân vảy nến tại Bệnh viện da liễu Cần Thơ năm 2017-2019. .
3. Yan R., Jiang S., Wu Y., et al. (2016). Topical calcipotriol/betamethasone dipropionate for psoriasis vulgaris: A systematic review. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*, **82**(2), 135.

4. Tú T.N.Á., Hào N.T., and Em Đ.V. (2020). Yếu tố liên quan và đặc điểm lâm sàng của bệnh nhân vảy nến thông thường đến khám tại Bệnh viện Da liễu Thành phố Hồ Chí Minh. *J 108 - Clin Med Pharmacy*.
5. Fleming C., Ganslandt C., Guenther L., et al. (2010). Calcipotriol plus betamethasone dipropionate gel compared with its active components in the same vehicle and the vehicle alone in the treatment of psoriasis vulgaris: a randomised, parallel group, double-blind, exploratory study. *Eur J Dermatol*, **20(4)**, 465–471.
6. Jemec G.B.E., Ganslandt C., Ortonne J.-P., et al. (2008). A new scalp formulation of calcipotriene plus betamethasone compared with its active ingredients and the vehicle in the treatment of scalp psoriasis: A randomized, double-blind, controlled trial. *J Am Acad Dermatol*, **59(3)**, 455–463.
7. Daugaard C., Iversen L., and Hjuler K.F. (2022). Comorbidity in Adult Psoriasis: Considerations for the Clinician. *Psoriasis Targets Ther*, **12**, 139–150.
8. Thủy N.T.L. and Anh L.T.H. (2023). Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và hiệu quả điều trị bệnh nhân vảy nến thông thường bằng chiếu tia cực tím b dải hẹp (nbuvb). *Tạp Chí Học Việt Nam*, **526(1A)**.
9. Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng trên bệnh nhân vảy nến mủ tại bệnh viện da liễu thành phố cần thơ năm 2021-2023. <<https://tapchihocvietnam.vn/index.php/vmj/article/view/7206/6409>>, accessed: 12/08/2023.
10. Huy N.H., Ngân Đ.T.T., and Trang N.T.T. (2023). Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng vảy nến mủ tại bệnh viện da liễu thành phố cần thơ năm 2021. *Tạp Chí Dược Học Cần Thơ*, **(57)**, 115–121.
11. Nguyễn Duy Nhâm (2018). Thay đổi một số tế bào miễn dịch tại tổn thương trên bệnh nhân vảy nến thông thường điều trị bằng UVB dải hẹp. *Luận văn thạc sỹ Y học Trường Đại Học Dược Hà Nội*.

SUMMARY**EVALUATION OF CLINICAL, SUB-CLINICAL CHARACTERISTICS AND RESULTS OF TREATMENT OF NORMAL PSORIASIS INPATIENTS AT VIET TIEP HOSPITAL****Nguyen Thi Le Thuy¹, Dao Minh Chau¹, Hoang Thi Lan¹**¹Hai Phong University Medicine And Phamarcy

Subjects: Patients diagnosed with plaque psoriasis treated as inpatients at the dermatology department of Viet Tiep hospital from 01/2020 to 01/2023. **Research methods:** Cross-sectional, retrospective. **Results:** The research on 97 patients with plaque psoriasis recorded that the average age of the research group was 59,7; male/female ratio ~3/1. The most common comorbidity is cardiovascular disease (20.6%). The main symptoms are itching; burning pain and joint pain symptom have a low rate both. The severity of the disease before treatment was primarily severe or very severe. Damaged skin area >30% accounts for 96.9%. The average PASI before treatment was 27.4. After 2 days of treatment, skin redness symptoms improved clearly, while skin scales, lesion area and disease severity according to PASI did not change significantly. After 5 days of treatment, all symptoms improved significantly, the rate of severe disease was less than before treatment (4.1% compared to 80.4%), the average PASI decreased by 16.8 points. PASI 50 and PASI75 rates on day 5 were 62.9% and 29.9%, respectively. Treatment in the research group of patients was mainly strong corticosteroids (84.5%). Other drugs used in combination are mainly calcipotriol in 28.8% of cases. 94.8% of patients received antibiotic treatment and 99% used antihistamines. **Conclusion:** The treatment regimen for plaque psoriasis as recommended by the Vietnam Dermatology Association brings a high response rate, treatment effectiveness starts from day 2, and symptoms improve significantly on day 5 after treatment.

Keywords: psoriasis.

ẢNH HƯỞNG CỦA VIÊN NÉN KIẾN LỰC LÊN TÌNH TRẠNG CHUNG VÀ CÁC CHỈ SỐ HUYẾT HỌC TRÊN CHUỘT CỐNG TRẮNG WISTAR

Nguyễn Minh Trang¹, Phạm Bá Tuyền¹, Lê Thị Thuỷ¹,
Trương Thị Huyền¹, Đoàn Thị Thu Hương¹, Phạm Thị Vân Anh²,
Mai Phương Thanh²

¹Bệnh viện YHCT Bộ Công an, ²Trường Đại học Y Hà Nội

Tác giả chịu trách nhiệm khoa học: **Phạm Thị Vân Anh**

Tác giả liên hệ chính: **Mai Phương Thanh**

Email: maiphuongthanh@hmu.edu.vn

Ngày tiếp nhận: 10/5/2024

Ngày phản biện: 25/6/2024

Ngày chấp nhận đăng: 25/6/2024

TÓM TẮT

Mục tiêu: xác định ảnh hưởng của viên nén Kiến Lực, sản phẩm phối hợp 12 dược liệu, khi uống kéo dài lên tình trạng chung và những thay đổi về huyết học trên động vật thực nghiệm. **Đối tượng và phương pháp:** Chuột cống Wistar trưởng thành khoẻ mạnh được uống Kiến Lực ở các mức liều 1,8 viên/kg/ngày và 5,4 viên/kg/ngày trong 8 tuần liên tiếp. Tình trạng chung và trọng lượng cơ thể được theo dõi hàng tuần. Các mẫu máu được phân tích về các chỉ số huyết học tại các thời điểm trước uống thuốc, sau 4 tuần và 8 tuần uống thuốc. **Kết quả:** Số liệu cho thấy viên nén Kiến Lực ở các mức liều nghiên cứu đều không gây những ảnh hưởng xấu tới tình trạng chung và mức gia tăng thể trọng, đồng thời không dẫn đến những thay đổi đáng kể về các chỉ số huyết học (hemoglobin, hồng cầu, hematocrit, thể tích trung bình hồng cầu, bạch cầu, và tiểu cầu) trên chuột cống. **Kết luận:** Từ các kết quả này có thể đưa ra kết luận về tính an toàn của viên nén Kiến Lực đối với thể trạng chung và chức phận tạo máu.

Từ khóa: Kiến Lực, trọng lượng, huyết học, chuột cống.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Thực vật, với sự đa dạng sinh học, là nguồn cung thiết yếu cho nhu cầu cơ bản của con người (thực phẩm, quần áo và nhà ở), cũng như các loại thuốc tự nhiên cho sức khỏe con người. Nhiều loại thuốc thông thường có nguồn gốc từ thực vật, chẳng hạn như aspirin (*Salix alba*), digoxin (*Digitalis purpurea*), quinine (*Cinchona officinalis*) và morphine (*Papaver somniferum*) [1]. Trong nhiều năm gần đây, việc sử dụng cây thuốc cho mục đích chữa bệnh đã gia tăng trên toàn cầu. Ước tính có tới bốn tỷ người (chiếm 80% dân số thế giới) sống ở các nước đang phát triển lựa chọn các sản phẩm thảo dược để dự phòng và điều trị các vấn đề sức khỏe khác nhau. Khi việc sử dụng các sản phẩm thuốc có nguồn gốc từ dược liệu trên toàn cầu tiếp tục phát triển và nhiều sản phẩm mới được

đưa vào thị trường, các vấn đề sức khỏe cộng đồng và những lo ngại xung quanh sự an toàn của chúng cũng ngày càng được quan tâm [2]. Đã có những bằng chứng ghi nhận về tỷ lệ nhiễm độc cơ quan do dùng dược liệu kéo dài. [3]

“Bổ dương thoái lao thang” là bài thuốc bổ khí dưỡng huyết được in trong bộ Hải Thượng Lãn Ông với thành phần gồm bạch truật, cam thảo, đại táo, hoàng kỳ, mạch môn, ngũ vị tử, nhân sâm, qui thân, trần bì. Bài thuốc có tác dụng bổ dương khí, trị chứng dương khí của phế, thận đều hư dẫn đến hư lao sinh chứng sốt nhẹ, mệt mỏi, ăn ngủ kém, sợ lạnh, ... Viên nén Kiến Lực là sản phẩm có công thức được xây dựng dựa trên bài thuốc “Bổ dương thoái lao thang” gia thêm các vị có tác dụng tăng cường sức bền thể chất, bao gồm nấm đông trùng hạ thảo, hoài sơn và đỗ trọng.

Sản phẩm hướng tới mục tiêu sử dụng nhằm kiểm soát tình trạng mệt mỏi ở người lớn, do đó được khuyến cáo uống kéo dài. Tuy nhiên, hiện chưa có các dữ liệu khoa học về ảnh hưởng của Kiện Lực khi sử dụng liều lặp lại trong tình trạng sức khỏe bình thường. Vì vậy, nghiên cứu này được tiến hành nhằm mục tiêu xác định ảnh hưởng của viên nén Kiện Lực khi uống kéo dài lên tình trạng chung và những thay đổi về huyết học (hemoglobin, số lượng hồng

cầu, hematocrit, thể tích trung bình hồng cầu, số lượng bạch cầu, và số lượng tiểu cầu) ở chuột cống *Wistar* trưởng thành khỏe mạnh.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Viên nén Kiện Lực

Thành phần công thức viên nén Kiện Lực được xây dựng dựa trên bài thuốc “Bổ dương thoái lao thang” gia thêm các vị đông trùng hạ thảo, hoài sơn, đỗ trọng (Bảng 1).

Bảng 1. Thành phần viên nén Kiện Lực

Thành phần	Hàm lượng (mg)
Nấm đông trùng hạ thảo (<i>Cordyceps militaris</i>)	100
Nhân sâm (<i>Rhizoma et Radix Ginseng</i>)	25
Mạch môn (<i>Radix Ophiopogonis japonici</i>)	60
Bạch truật (<i>Rhizoma Atractylodis macrocephalae</i>)	60
Đương quy (<i>Radix Angelicae sinensis</i>)	60
Đại táo (<i>Fructus Ziziphus jujuba</i>)	50
Hoàng kỳ (<i>Astragalus membranaceus</i>)	60
Ngũ vị tử (<i>Fructus Schisandrae chinensis</i>)	25
Trần bì (<i>Pericarpium Citri reticulatae</i>)	60
Cam thảo (<i>Radix Glycyrrhizae</i>)	30
Hoài sơn (<i>Tuber Dioscoreae persimilis</i>)	60
Đỗ trọng (<i>Cortex Eucommiae</i>)	60

Liều dùng dự kiến trên người là 15 viên mỗi ngày chia làm 3 lần. Viên thuốc được phân tán trong nước trước khi cho động vật thực nghiệm uống.

2.2. Động vật nghiên cứu

36 con chuột cống trắng chủng *Wistar*, cả hai giới, cân nặng 180 ± 20 g (do Trung tâm cung cấp động vật thí nghiệm Đan Phượng - Hà Tây cung cấp) được đưa vào nghiên cứu.

Chuột được nuôi tại Bộ môn Dược lý, Trường Đại học Y Hà Nội ít nhất 7 ngày trước khi tiến hành nghiên cứu để thích nghi với điều kiện phòng thí nghiệm. Động vật được cho ăn bằng thức ăn tiêu chuẩn và uống nước tự do. Quy trình chăm sóc động vật được thực hiện theo Hướng dẫn chăm sóc và sử dụng động vật thí nghiệm (Guide for the Care and Use of Laboratory Animals – Eighth Edition). [4]

2.3. Hoá chất và máy móc phục vụ nghiên cứu

Cân điện tử của Nhật, độ chính xác 0,001 g. Kim đầu tù cho chuột cống uống. Cốc chia vạch, bơm kim tiêm 1 mL. Các dung dịch xét nghiệm máu của hãng SFRI (Pháp), định lượng trên máy phân tích huyết học tự động Horiba ABX Micros ES 60 (Horiba Medical, Pháp).

2.4. Phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu ảnh hưởng của Kiện Lực khi dùng liều lặp lại lên tình trạng chung và các chỉ số huyết học được tiến hành theo Hướng dẫn của WHO về thuốc có nguồn gốc từ dược liệu [5] và Hướng dẫn thử nghiệm tiền lâm sàng và lâm sàng thuốc đông y, thuốc từ dược liệu của Cục Khoa học Công nghệ và Đào tạo, Bộ Y tế. [6]

Chuột cống trắng được chia ngẫu nhiên vào 3 lô, mỗi lô 12 con như sau:

- Lô 1 (Chứng sinh học): Uống nước với thể tích 10 mL/kg/ngày
- Lô 2 (Kiện Lực liều cao): Uống Kiện Lực liều 5,4 viên/kg.
- Lô 3 (Kiện Lực liều thấp): Uống Kiện Lực liều 1,8 viên/kg.

Động vật được uống nước hoặc thuốc thử trong 08 tuần liên tục, mỗi ngày một lần vào buổi sáng. Tình trạng chung của chuột được theo dõi hàng ngày. Sự thay đổi thể trọng của chuột được ghi nhận hàng tuần. Tại các thời điểm trước uống thuốc, sau uống thuốc 4 tuần và 8 tuần, tiến hành lấy máu tĩnh mạch đuôi của chuột để phân tích các chỉ số đánh giá chức phận tạo máu, bao gồm số lượng hồng cầu, thể tích trung bình hồng cầu, hàm lượng hemoglobin, hematocrit, số lượng bạch cầu, công thức bạch cầu và số lượng tiểu cầu.

2.5. Xử lý số liệu

Số liệu được biểu diễn dưới dạng $\bar{X} \pm SD$. Số liệu nghiên cứu được xử lý thống kê bằng Student's t-test và Paired samples t-test. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi $p \leq 0,05$.

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Tình trạng chung

Trong thời gian thí nghiệm, chuột ở cả ba lô hoạt động bình thường, nhanh nhẹn, mắt sáng, lông mượt, ăn uống tốt, phân khô.

Sau 8 tuần nghiên cứu, có 2/12 chuột ở mỗi lô, bao gồm cả lô chứng sinh học, bị chết. Chuột bị chết đã được mổ quan sát đại thể các cơ quan, kết quả kiểm tra cho thấy không có thay đổi bệnh lý nào về mặt đại thể của các cơ quan tim, phổi, gan, lách, tụy, thận và hệ thống tiêu hoá của chuột cống.

3.2. Sự thay đổi thể trọng chuột

Bảng 2. Ảnh hưởng của Kiện Lực đến thể trọng chuột cống

Thời gian	Trọng lượng (gam)		
	Chứng sinh học	Kiện Lực 5,4 viên/kg	Kiện Lực 1,8 viên/kg
Trước uống thuốc	171,67 ± 17,49	180,83 ± 21,93	173,33 ± 10,73
Sau 4 tuần uống thuốc	195,00 ± 16,79*	201,00 ± 31,07**	197,00 ± 21,63**
Sau 8 tuần uống thuốc	207,00 ± 17,51**	228,00 ± 30,11***	219,00 ± 36,65**

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ so với thời điểm trước uống thuốc (Paired samples t-test)

Kết quả ở bảng 2.1 cho thấy, sau 4 tuần và 8 tuần uống thuốc thử, trọng lượng chuột ở cả 3 lô (lô chứng và 2 lô trị) đều tăng so với trước khi nghiên cứu. Không có

sự khác biệt về mức gia tăng trọng lượng giữa lô chứng sinh học và các lô trị.

3.3. Đánh giá chức phận tạo má

Bảng 3. Ảnh hưởng của Kiện Lực đến các chỉ số về hồng cầu của chuột cống

	Chứng sinh học	Kiện Lực 5,4 viên/kg	Kiện Lực 1,8 viên/kg
Số lượng hồng cầu (T/L)			
Trước uống thuốc	9,20 ± 1,15	8,83 ± 1,03	9,61 ± 0,83
Sau 4 tuần uống thuốc	9,47 ± 1,19	9,61 ± 0,93	9,82 ± 1,38
Sau 8 tuần uống thuốc	8,64 ± 1,19	8,83 ± 0,75	9,09 ± 1,59
Hemoglobin (g/dL)			
Trước uống thuốc	13,45 ± 1,73	12,85 ± 1,65	12,94 ± 1,25

	Chứng sinh học	Kiện Lực 5,4 viên/kg	Kiện Lực 1,8 viên/kg
Sau 4 tuần uống thuốc	13,50 ± 1,43	13,73 ± 1,50	13,22 ± 1,81
Sau 8 tuần uống thuốc	12,19 ± 1,72	12,43 ± 1,01	12,08 ± 1,85
Hematocrit (%)			
Trước uống thuốc	47,72 ± 5,98	43,93 ± 5,02	44,94 ± 2,56
Sau 4 tuần uống thuốc	47,37 ± 5,51	46,59 ± 4,08	46,44 ± 6,84
Sau 8 tuần uống thuốc	43,10 ± 6,41	44,83 ± 4,17	44,04 ± 7,84
Thể tích trung bình hồng cầu (fL)			
Trước uống thuốc	51,92 ± 4,01	50,00 ± 3,46	49,58 ± 2,11
Sau 4 tuần uống thuốc	50,08 ± 1,56	49,60 ± 2,88	49,20 ± 3,12
Sau 8 tuần uống thuốc	49,10 ± 1,85	49,80 ± 2,97	48,40 ± 2,17

Ảnh hưởng của Kiện Lực lên số lượng hồng cầu, hàm lượng hemoglobin, hematocrit, và thể tích trung bình hồng cầu được thể hiện trong Bảng 3. Số liệu cho

thấy Kiện Lực không gây ra những thay đổi đáng kể về các chỉ số liên quan đến hồng cầu sau khi uống hàng ngày trong 8 tuần liên tục.

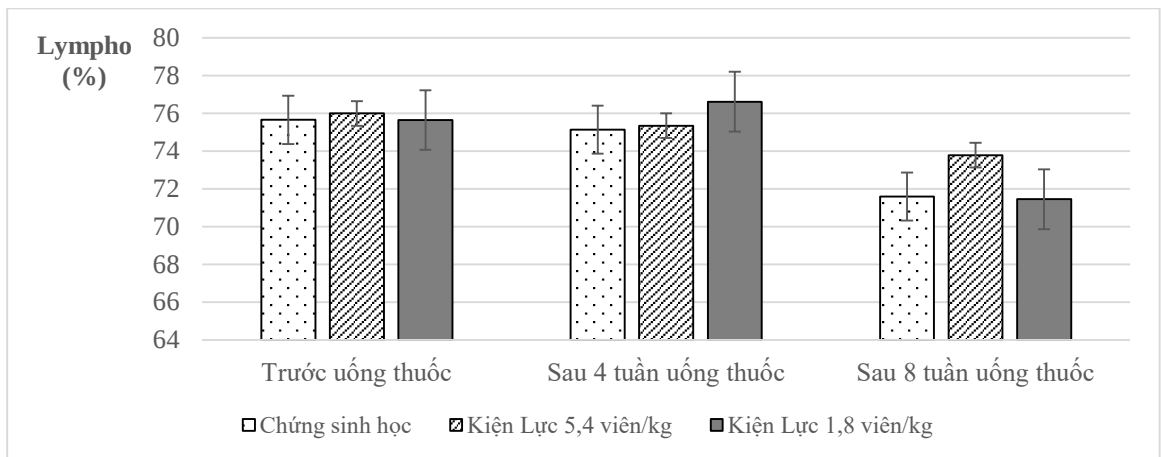
Bảng 4. Ảnh hưởng của Kiện Lực đến số lượng bạch cầu và tiểu cầu của chuột cống

	Chứng sinh học	Kiện Lực 5,4 viên/kg	Kiện Lực 1,8 viên/kg
Số lượng bạch cầu (G/L)			
Trước uống thuốc	12,30 ± 2,98	11,22 ± 3,51	10,54 ± 2,45
Sau 4 tuần uống thuốc	13,13 ± 2,99	11,46 ± 3,03	12,27 ± 3,72
Sau 8 tuần uống thuốc	11,96 ± 3,64	9,65 ± 1,43	11,36 ± 3,43
Số lượng tiểu cầu (G/L)			
Trước uống thuốc	658,92 ± 152,46	521,25 ± 180,27	643,67 ± 202,46
Sau 4 tuần uống thuốc	568,92 ± 133,92	612,20 ± 174,01	647,10 ± 182,38
Sau 8 tuần uống thuốc	599,00 ± 155,98	484,30 ± 82,42	531,80 ± 127,74

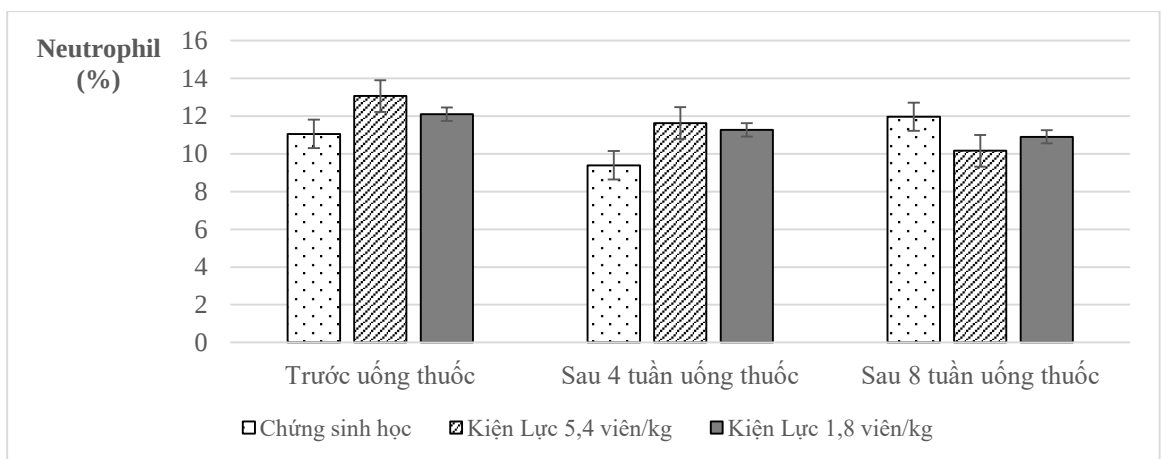
Quan sát số liệu trong Bảng 4 nhận thấy, uống Kiện Lực hàng ngày trong 8 tuần liên tục không dẫn đến những thay đổi có ý nghĩa về số lượng bạch cầu và tiểu cầu khi so sánh với thời điểm trước uống thuốc và so sánh với lô chứng sinh học.

Sự thay đổi về công thức bạch cầu

bao gồm tỷ lệ % bạch cầu lympho và bạch cầu trung tính được thể hiện tương ứng trong Biểu đồ 1 và Biểu đồ 2. Hình ảnh cho thấy công thức bạch cầu ở các lô trị đều không có sự khác biệt so với lô chứng sinh học và so với thời điểm trước khi uống thuốc thử.



Biểu đồ 1. Ảnh hưởng của Kien Lực đến tỷ lệ bạch cầu lympho của chuột cống



Biểu đồ 2. Ảnh hưởng của Kien Lực đến tỷ lệ bạch cầu trung tính của chuột cống

4. BÀN LUẬN

Thực vật là nguồn cung cấp nhiều loại thuốc mạnh và hiệu quả,¹ và thuốc thảo dược chiếm tỷ lệ lớn hơn trong nhu cầu chăm sóc sức khỏe ở các nước đang phát triển [7]. Tuy nhiên, bên cạnh những tác dụng có lợi và quan điểm về tính chất an toàn/không độc hại của dược liệu, một số bằng chứng hiện có đã cho thấy sự liên quan của dược liệu trong nguyên nhân gây ra các dạng độc tính khác nhau [8], từ đó việc thực hiện khảo sát độc tính tiềm tàng của các sản phẩm có nguồn gốc từ dược liệu là cần thiết [9]. Nghiên cứu này được thực hiện nhằm xác định ảnh hưởng của Kien Lực, viên nén có thành phần phối hợp 12 dược liệu, đối với trọng lượng cơ thể và các chỉ số huyết học sau liều lặp lại hàng ngày trong 8 tuần, từ đó cung cấp những

bằng chứng liên quan đến tính an toàn của Kien Lực và đưa ra các khuyến nghị về việc sử dụng sản phẩm này trên người nhằm mục đích hỗ trợ chăm sóc sức khỏe.

Tình trạng chung của động vật thực nghiệm là một chỉ số bắt buộc phải theo dõi định kỳ khi tiến hành các nghiên cứu *in vivo* nói chung [6]. Quan sát trong suốt thời gian nghiên cứu nhận thấy, chuột cống ở cả ba lô (lô uống nước và 2 lô uống Kien Lực) đều ăn uống và hoạt động bình thường, mắt sáng, lông mượt, phân khô. Bên cạnh các chỉ tiêu quan sát về khả năng tiêu thụ thức ăn, nước uống, tình trạng phân và nước tiểu của động vật, đánh giá nguy cơ gây độc của một tác nhân còn có thể dựa vào những bất thường về trọng lượng cơ thể, và việc giảm thể trọng có thể dấu hiệu chỉ điểm về độc tính tiềm tàng của thuốc [10]. Số liệu

trong Bảng 2 cho thấy, sau 8 tuần uống thuốc thử, cân nặng của chuột ở cả 3 lô nghiên cứu đều tăng đáng kể so với thời điểm trước uống thuốc, đồng thời không có sự khác biệt khi so sánh trọng lượng chuột của lô chứng sinh học và 2 lô trị ở tất cả các thời điểm nghiên cứu. Từ các kết quả này có thể thấy rằng, Kiện Lực ở các mức liều 1,8 và 5,4 viên/kg/ngày đều không gây những ảnh hưởng xấu tới tình trạng chung và mức độ thay đổi thể trọng của chuột khi uống liên tục trong 8 tuần.

Máu bao gồm các thành phần quan trọng giúp duy trì và điều chỉnh các hoạt động sinh lý của cơ thể. Sự thay đổi của các chỉ số tế bào máu là những dấu hiệu quan trọng và nhạy cảm, được coi là thông số chính trong các nghiên cứu về tính an toàn trong quá trình ngoại suy dữ liệu thực nghiệm sang nghiên cứu lâm sàng [11] Bảng chứng hiện có cho thấy việc phơi nhiễm với tác nhân có độc tính có thể gây rối loạn chức năng cơ quan và thay đổi đáng kể các dấu ấn sinh học về huyết học [12]. Các chỉ số tế bào máu xem xét gồm chỉ số về hồng cầu, bạch cầu và tiểu cầu.

Hồng cầu là các tế bào máu có hình đĩa hai mặt lõm và không có nhân. Hồng cầu chiếm khoảng 45% tổng lượng máu, chứa huyết sắc tố rất quan trọng để phân phối oxy đến các tế bào trong cơ thể, đồng thời lấy carbon dioxide cũng từ các tế bào này. Hemoglobin là thành phần chính của hồng cầu, bao gồm các phần heme (không phải protein) và globin (protein). Hematocrit là tỷ lệ % thể tích hồng cầu so với thể tích máu toàn bộ, chỉ số này cung cấp thông tin về khả năng vận chuyển oxy của hồng cầu. Thể tích trung bình hồng cầu (MCV) là một chỉ số dùng để ước tính kích thước trung bình của hồng cầu được tính bằng cách chia hematocrit cho số lượng hồng cầu; MCV thấp (hồng cầu nhỏ) có thể liên quan với hội chứng thiếu máu và thalassemia, và MCV tăng (hồng cầu to) có thể là dấu hiệu của sự thiếu hụt vitamin B12 và folate [11,13]. Số liệu ở Bảng 3 cho thấy, viên nén Kiện Lực không gây tác động xấu đối với

các thông số liên quan đến hồng cầu bao gồm số lượng hồng cầu, nồng độ huyết sắc tố, hematocrit, và thể tích trung bình hồng cầu; điều này gợi ý về khả năng vận chuyển oxy của tế bào hồng cầu có lẽ cũng không bị ảnh hưởng, bên cạnh đó sự cân bằng giữa tốc độ sản xuất (tạo hồng cầu) và sự phá hủy các tế bào máu đường như cũng không bị thay đổi. Những kết quả này cho thấy, Kiện Lực ở hai mức liều nghiên cứu uống liên tục trong 8 tuần không làm thay đổi hình thái và chức năng của hồng cầu, không gây ra thiếu máu ở động vật thực nghiệm.

Trong xét nghiệm huyết học, các chỉ số về bạch cầu bao gồm số lượng bạch cầu và công thức bạch cầu cũng là các giá trị quan trọng cần được xác định. Số lượng bạch cầu là số bạch cầu có trong một đơn vị máu. Công thức bạch cầu là tỷ lệ phần trăm các loại bạch cầu trong máu. Bạch cầu là một phần quan trọng trong hệ thống miễn dịch của cơ thể, chịu trách nhiệm tiêu diệt các tác nhân lây nhiễm và loại bỏ các mảnh vụn tế bào bất thường và bất kỳ chất lạ nào khác. Do đó sự thay đổi trong các chỉ số về bạch cầu, ngoài việc phản ánh chức năng của cơ quan tạo máu, còn là các thông số giúp đánh giá hoạt động của hệ miễn dịch trong việc chống lại các bệnh truyền nhiễm và các vật thể lạ trong máu [11,13]. Số liệu ở Bảng 4 và các Biểu đồ 1 và 2 cho thấy, sự thay đổi số lượng bạch cầu và tỷ lệ phần trăm bạch cầu lympho và bạch cầu trung tính trong máu không có sự khác biệt khi so sánh giữa hai lô trị và lô chứng sinh học. Kết quả này đã chỉ ra rằng, Kiện Lực không chứa các thành phần gây ảnh hưởng đến số lượng bạch cầu và thành phần các loại bạch cầu trong máu ngoại vi.

Tiểu cầu là tế bào máu đóng vai trò quan trọng trong quá trình cầm máu để chữa lành vết thương. Tiểu cầu cũng được sản xuất trong tủy xương và có nguồn gốc từ mẫu tiểu cầu (megakaryocyte) có tế bào chất bị phân mảnh [11,13]. Số lượng tiểu

cầu không chỉ phản ánh chức năng của cơ quan tạo máu, mà còn thể hiện ảnh hưởng của thuốc thử đối với quá trình đông-cầm máu trong cơ thể. Số lượng tiểu cầu lưu thông có thể tăng lên (thrombocytosis) do viêm qua trung gian các chất gây độc và/hoặc chảy máu bất thường, hoặc số lượng tiểu cầu có thể giảm (thrombocytopenia) do bị bắt giữ trong lách, giảm sản xuất tiểu cầu hoặc tăng sự phá hủy [11,13]. Trong Bảng 4, số lượng tiểu cầu ở các lô uống Kiện lực không có sự khác biệt so với lô chứng sinh học, điều này cho thấy sản phẩm thử không ảnh hưởng đến quá trình sản xuất tiểu cầu, không gây ra hiện tượng tăng phá hủy tiểu cầu trong máu ngoại vi.

5. KẾT LUẬN

Từ các kết quả trên có thể đưa ra nhận định rằng, viên nén Kiện lực liều 1,8 viên/kg/ngày và 5,4 viên/kg/ngày uống liên tục trong 8 tuần không gây những tác động bất lợi đến tình trạng chung, không làm thay đổi các chỉ số máu ngoại vi trong xét nghiệm huyết học, điều này có nghĩa chế phẩm nghiên cứu không thể hiện các tác động có hại đến thể trạng và chức năng của cơ quan tạo máu trên động vật thực nghiệm.

Lời cảm ơn

Nhóm tác giả xin gửi lời cảm ơn tới tất cả các nghiên cứu viên đã tham gia hỗ trợ nghiên cứu này từ Bộ môn Dược lý, Trường Đại học Y Hà Nội.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Gurib-Fakim A (2006).** Medicinal plants: traditions of yesterday and drugs of tomorrow. *Mol Asp Med*, 27(1):1-93.
2. **Ekor M (2014).** The growing use of herbal medicines: issues relating to adverse reactions and challenges in monitoring safety. *Front Pharmacol*, 4:177. doi: 10.3389/fphar.2013.00177.
3. **Bandaranayake WM (2006).** Quality Control, Screening, Toxicity, and Regulation of Herbal Drugs. In *Modern Phytomedicine* (eds Ahmad I, Aqil F and Owais M). doi:10.1002/9783527609987.ch2.
4. **National Research Council (US) Committee for the Update of the Guide for the Care and Use of Laboratory Animals (2011).** Guide for the Care and Use of Laboratory Animals. 8th edition. Washington (DC): National Academies Press (US). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK54050/> doi: 10.17226/12910.
5. **World Health Organization (2000).** General Guidelines for Methodologies on Research and Evaluation of Traditional Medicine. Switzerland.
6. **Cục Khoa học Công nghệ và Đào tạo, Bộ Y tế (2015).** Hướng dẫn thử nghiệm tiền lâm sàng và lâm sàng thuốc đông y, thuốc từ dược liệu. Ban hành kèm theo Quyết định số 141/QĐ-K2ĐT về việc Ban hành Tài liệu chuyên môn “Hướng dẫn thử nghiệm tiền lâm sàng và lâm sàng thuốc đông y, thuốc từ dược liệu” ngày 27 tháng 10 năm 2015 của Cục trưởng Cục KHCN&ĐT.
7. **Yuan H, Ma Q, Ye L, Piao G (2016).** The Traditional Medicine and Modern Medicine from Natural Products. *Molecules*, 21(5):559. doi: 10.3390/molecules21050559.
8. **Knöss W (2017).** Toxicity of herbal medicines: from past to present to future. In: Pelkonen O, Duez P, Vuorela PM, Vuorela H (Eds.), *Toxicology of Herbal Products*, Springer International Publishing, Cham.
9. **Jităreanu A, Trifan A, Vieriu M, Caba I-C, Mârțu I, Agoroaei L (2023).** Current Trends in Toxicity Assessment of Herbal Medicines: A Narrative Review. *Processes*, 11(1):83. doi: 10.3390/pr11010083.
10. **Wang M, Guckland A, Murfitt R, et al (2019).** Relationship between magnitude of body weight effects and exposure duration in mammalian toxicology studies and implications for ecotoxicological risk assessment. *Environ Sci Eur*, 31:38. doi: 10.1186/s12302-019-0221-1.

11. **Arika W, Nyamai D, Musila M, et al (2016).** Hematological Markers of *In Vivo* Toxicity. Journal of Hematology and Thromboembolic Diseases, 4:1-7.
12. **Arome D, Chinedu E (2014).** The importance of toxicity testing. J Pharm Biosci, 4(2013):146-148.
13. **Nguyễn Đạt Anh, Nguyễn Thị Hương (2013).** Các xét nghiệm thường quy áp dụng trong thực hành lâm sàng. Nhà xuất bản Y học.

SUMMARY

EFFECTS OF KIEN LUC TABLETS ON GENERAL CONDITIONS AND HEMATOLOGICAL PROFILE OF WISTAR RATS

**Nguyen Minh Trang¹, Pham Ba Tuyen¹, Le Thi Thuy¹, Truong Thi Huyen¹,
Doan Thi Thu Huong¹, Pham Thi Van Anh², Mai Phuong Thanh²**

¹Traditional Medicine Hospital, Ministry of Public Security

²Hanoi Medical University

Objective: *This study aimed to investigate the effects of Kien Luc tablets on general conditions and hematological profile in experimental animals following repeated usage.*

Methods: *Healthy Wistar rats were given Kien Luc at doses of 1.8 tablets/kg/day and 5.4 tablets/kg/day for 8 consecutive weeks. General conditions and body weight were monitored weekly. Blood samples were analyzed for hematological parameters before treatment, after four-week, and eight-week treatment.* **Results:** *Data showed that Kien Luc tablets at both tested doses did not have negative effects on general conditions and body weight gain, and did not lead to significant changes in hematological parameters (white blood cell, red blood cell, hemoglobin concentration, hematocrit, mean corpuscular volume, platelets) in rats.* **Conclusion:** *From these results, conclusions can be drawn about the safety of Kien Luc tablets for general health and hematopoietic function.*

Keywords: Kien Luc, body weight, hematological, rat.

ĐẶC ĐIỂM SÓNG ĐIỆN THỂ ÂM KHÔNG PHÙ HỢP (MISMATCH NEGATIVITY) Ở NGƯỜI VIỆT NAM BÌNH THƯỜNG TRONG ĐỘ TUỔI 18 – 21

My Duy Hoàng Linh¹, Đinh Quang Huy¹, Đỗ Thanh Tuấn¹, Lê Đình Tùng^{1,2}

¹Trường Đại học Y Hà Nội

²Bệnh viện Đại học Y Hà Nội

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

Tác giả liên hệ chính: **Lê Đình Tùng**

Email: tung@hmu.edu.vn

Ngày tiếp nhận: 09/5/2024

Ngày phản biện: 25/6/2024

Ngày chấp nhận đăng: 25/6/2024

TÓM TẮT

Mục tiêu: Mô tả hình dáng, thời gian tiềm tàng và biên độ điện thế đỉnh của sóng điện thế âm không phù hợp (mismatch negativity – MMN) ở người Việt Nam bình thường trong độ tuổi 18-21 và một số yếu tố ảnh hưởng. **Phương pháp nghiên cứu:** Mô tả cắt ngang trên 31 tình nguyện viên thuận tay phải (19 nam và 12 nữ) là người khỏe mạnh trong từ 18 – 21 tuổi. Các đối tượng được ghi đo sóng MMN trên dựa trên mô hình Oddball paradigm tại các chuyển đạo Cz-A12, C3-A12 và C4-A12. **Kết quả và kết luận:** Hình dạng sóng MMN được mô tả trong nghiên cứu là sóng âm thứ 2 của điện thế kích thích thính giác có thời gian tiềm dài xuất hiện trên các bản ghi kích thích đích. Nghiên cứu cho thấy biên độ điện thế và thời gian tiềm tàng sóng MMN không cho thấy sự khác biệt giữa các chuyển đạo. Biên độ điện thế sóng MMN có tương quan chặt chẽ và nghịch biến đối với biên độ điện thế sóng P300. Đánh giá ảnh hưởng của giới tính lên đặc điểm sóng, nghiên cứu cho thấy biên độ điện thế sóng MMN ở nữ lớn hơn ở nam tại các chuyển đạo C3-A12 và C4-A12 nhưng không có sự khác biệt tại chuyển đạo Cz-A12.

Từ khóa: Sóng điện thế âm không phù hợp, mismatch negativity.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Điện thế kích thích (evoked potential – EP) là sóng điện ghi được trên hệ thần kinh (thường ghi được trên hệ thần kinh trung ương, hoặc có được nhờ kích thích vào hệ thần kinh trung ương dọc theo đường dẫn truyền thần kinh nào đó). EP có vai trò quan trọng trong việc đánh giá chức năng các đường dẫn truyền trong não, đặc biệt khi chưa có sự biến đổi bất thường về cấu trúc giải phẫu của các đường dẫn truyền đó [1].

Trong các kỹ thuật ghi EP, ghi điện thế kích thích thính giác (Auditory Evoked Potential – AEP) được sử dụng nhằm thăm dò và đánh giá chức năng của tai và hệ thống dẫn truyền thần kinh. Một trong số các dữ liệu thu được từ việc ghi AEP là các sóng điện thế kích thích thính giác có thời gian tiềm dài (Long latency auditory evoked potentials – LLAEP) với thời gian tiềm kéo

dài trên 50ms như P1, N1, MMN, P2, N2, P300 [2]. Trong số các sóng trên, sóng MMN có thể được ghi nhận ngay cả khi không có sự chú ý của người tham gia đối với các kích thích khác thính giác khác nhau [3]. Việc hình thành nên sóng MMN được cho tới từ việc phân biệt các loại kích thích âm thanh ở mức độ tiền ý thức của hệ thống neuron [2].

Vì vậy, MMN có những đóng góp ý nghĩa quan trọng trong quá trình chẩn đoán và tiên lượng một số bệnh lý và tình trạng của hệ thần kinh cấp cao như: nghiên cứu của Sungkean Kim và cộng sự về chẩn đoán ADHD [4] hay nghiên cứu của Pekkonen và cộng sự về chẩn đoán Alzheimer [5] đều cho thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa nhóm bệnh và nhóm chứng. Ngoài ra, nghiên cứu của Fisher và cộng sự cho thấy MMN cho phép tiên lượng tình trạng tỉnh lại của bệnh nhân hôn mê [6].

Bên cạnh những nghiên cứu ứng dụng trên bệnh học được thực hiện trên người, MMN cũng đang được triển khai từ lâu nay trên thế giới trong các nghiên cứu trên động vật như nghiên cứu của Ehrlichman và cộng sự đánh giá sự ảnh hưởng của ketamine lên bản ghi MMN của chuột [7].

Ở Việt Nam hiện nay, việc sử dụng sóng MMN trong thực hành lâm sàng còn rất ít được nghiên cứu. Nhằm góp phần tìm hiểu những đặc điểm nhằm xây dựng số liệu trên người bình thường trong việc thăm dò chức năng dẫn truyền thần kinh thính giác tại trường Đại học Y Hà Nội, chúng tôi tiến hành nghiên cứu với mục tiêu: *“Mô tả hình dáng, thời gian tiềm và biên độ đỉnh của sóng MMN ở người bình thường dựa trên mô hình oddball paradigm và đánh giá một số yếu tố ảnh hưởng đến đặc điểm sóng MMN”*.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

- **Tiêu chuẩn lựa chọn:** Sinh viên các trường đại học trên Hà Nội tình nguyện tham gia nghiên cứu độ tuổi từ 18 tới 21.

- **Tiêu chuẩn loại trừ:** Các đối tượng mắc các bệnh lý gây suy giảm thính giác; đối tượng có tiền sử sử dụng các thuốc ảnh hưởng chức năng thính giác (streptomycin, neomycin, ...) và các đối tượng không vượt qua test thăm khám lâm sàng.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

- **Thiết kế nghiên cứu:** Mô tả cắt ngang.

- **Chọn mẫu và cỡ mẫu:** Chọn mẫu thuận tiện. Cỡ mẫu nghiên cứu được tính theo công thức áp dụng cho nghiên cứu xác định giá trị trung bình. Từ nghiên cứu của Naatanen và cộng sự (2004), giá trị biên độ điện thế trung bình ở mô hình oddball paradigm là $3,29 \pm 0,43$ (μV) [8]. Chọn $Z_{1-\alpha/2} = 1,96$, ϵ (mức sai lệch tương đối giữa tham số mẫu và tham số quần thể) là 0,1. Cỡ mẫu được ước tính ít nhất là 7. Nghiên cứu lần này được tiến hành trên 31 đối tượng gồm 19 đối tượng nam và 12 đối tượng nữ.

- **Công cụ nghiên cứu:** Máy điện cơ Viking EDX.

- **Phương pháp ghi đo điện thế âm không phù hợp:** Đối tượng nghiên cứu được đeo tai nghe sử dụng kích thích thính giác để ghi LLAEP bằng mô hình “oddball paradigm”, kích thích được thực hiện ở cả hai bên tai. Mô hình oddball paradigm là mô hình bao gồm 2 loại kích thích âm thanh:

- + **Kích thích tiêu chuẩn:** Kích thích có tần số âm thanh 500Hz, biên độ âm thanh 80dB SPL, thời khoảng 100ms và tần suất xuất hiện chiếm 80% tổng số kích thích âm thanh
- + **Kích thích đích:** Kích thích có tần số âm thanh 1000Hz, biên độ âm thanh 80dB SPL, với thời khoảng 100ms và xuất hiện ngẫu nhiên với tần suất xuất hiện chiếm 20% tổng số kích thích âm thanh.

Điện thế ghi được của MMN được tính trung bình riêng biệt cho từng loại kích thích đích và kích thích bình thường và cho từng vị trí điện cực (Cz, C3, C4). Điện cực tham chiếu được đặt tại A12 là điện cực nối 2 điểm A1 và A2. Điện cực đất được đặt ở xương đòn.

- **Chỉ số nghiên cứu:** gồm đặc điểm tuổi, giới, chiều cao, cân nặng, vòng đầu, tay thuận. đối tượng nghiên cứu và các đặc điểm của sóng MMN:

- + **Biên độ điện thế các sóng MMN:** Biên độ điện thế được tính bằng chênh lệch biên độ điện thế cực đại giữa hai bản ghi kích thích đích và kích thích tiêu chuẩn tại cửa sổ thời gian 40ms xung quanh đỉnh sóng MMN trên bản ghi kích thích đích.
- + **Thời gian tiềm tàng sóng MMN:** Thời gian tiềm tàng được tính từ khi kích thích đích xuất hiện đến khi đỉnh sóng MMN xuất hiện trên bản ghi kích thích đích.

2.3. Phương pháp xử lý số liệu

Thống kê mô tả biến định lượng được biểu diễn bởi trung bình, trung vị và

độ lệch chuẩn, thống kê mô tả biến định tính được mô tả bởi tần suất và phần trăm.

Sử dụng phép kiểm định Kolmogorov – Smirnov để kiểm định phân phối chuẩn với biến định lượng.

Với biến chuẩn, ANOVA test được sử dụng khi so sánh. Với các biến không chuẩn, test Mann – Whitney U được sử dụng khi so sánh.

Kết quả có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Sử dụng hệ số tương quan Spearman khi xét mối tương quan giữa hai biến định lượng phân bố không chuẩn.

2.4. Đạo đức nghiên cứu

Đối tượng đã được giải thích kỹ trước khi thực hiện kỹ thuật ghi LLAEP. Số liệu nghiên cứu của đối tượng được đảm bảo hoàn toàn bí mật và chỉ sử dụng phục vụ nghiên cứu. Đối tượng có quyền dừng tham gia và rút khỏi nghiên cứu bất kỳ thời điểm nào khi tiến hành nghiên cứu. Nghiên cứu không xâm lấn, an toàn và không gây biến chứng.

3.KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1.Đặc điểm đối tượng nghiên cứu

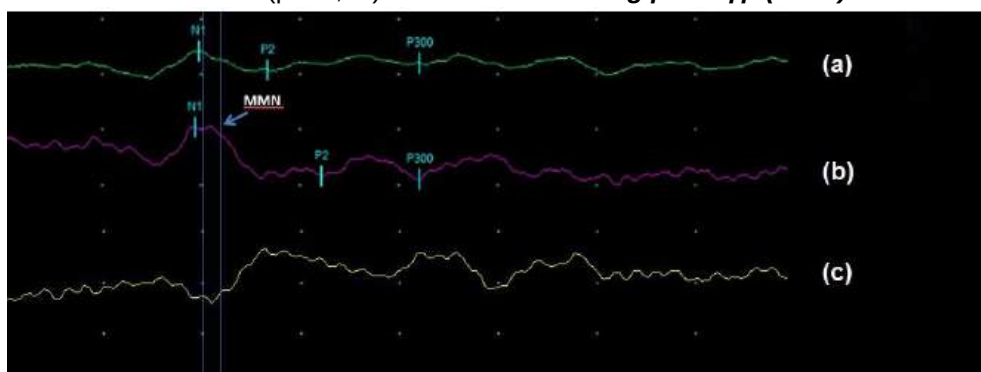
Bảng 1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Đặc điểm		Giá trị nhỏ nhất	Giá trị lớn nhất	Giá trị trung bình	p
Tuổi (năm)	Nam	18	20	18,8 ± 0,8	0,2484
	Nữ	18	21	19,2 ± 0,6	
	Tổng			19 ± 0,8	
Cân nặng (kg)	Nam	95	45	49 ± 1,7	0,0000
	Nữ	65	42	67,5 ± 3	
	Tổng			60,3 ± 14,1	
Chiều cao (cm)	Nam	184	158	172,1 ± 7,2	0,0000
	Nữ	175	150	156,8 ± 6,8	
	Tổng			166,2 ± 10,3	
Vòng đầu (cm)	Nam	58	51,5	56 ± 0,4	0,0334
	Nữ	57	51	54,4 ± 0,6	
	Tổng			55,4 ± 2	

Nhận xét: Chiều cao, cân nặng và vòng đầu của nam lớn hơn nữ ($p < 0,05$). Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa tuổi của nam và nữ ($p > 0,05$).

3.2. Đặc điểm sóng điện thế âm không phù hợp (MMN)

3.2.1. Đặc điểm hình dáng sóng điện thế âm không phù hợp (MMN)



Hình 2. Đặc điểm hình dáng sóng MMN

(a) Đường ghi đáp ứng với kích thích tiêu chuẩn; (b) Đường ghi đáp ứng với kích thích đích; (c) Đường ghi thể hiện chênh lệch biên độ điện thế giữa a và b

Nhận xét: Trong các bản ghi cho 31 đối tượng tham gia nghiên cứu, sóng MMN xuất hiện ở tất cả các bản ghi. Sóng MMN là sóng âm xuất hiện sau các sóng N1 trên

các bản ghi kích thích đích. Thời gian xuất hiện sóng MMN từ 90ms tới 170ms.

3.2.2. Đặc điểm thời gian tiềm tàng và biên độ điện thế sóng MMN

Bảng 3. Thời gian tiềm tàng sóng MMN tại các chuyển đạo

Chuyển đạo	n	Thời gian tiềm tàng MMN (ms)	p
Cz-A12	31	128,13 ± 2,98	0,1377
C3-A12	31	129,06 ± 2,8	
Cz-A12	31	128,13 ± 2,98	0,4114
C4-A12	31	128,61 ± 2,83	
C3-A12	31	129,06 ± 2,8	0,4896
C4-A12	31	128,61 ± 2,83	

Nhận xét: Kết quả nghiên cứu cho thấy thời gian tiềm tàng sóng MMN tại các

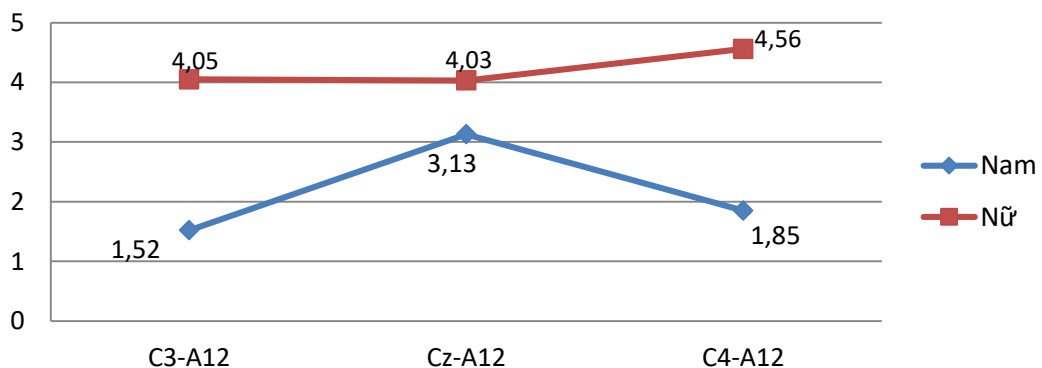
chuyển đạo không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Bảng 4. Biên độ điện thế sóng MMN tại các chuyển đạo

Chuyển đạo	n	Biên độ điện thế MMN (μV)	p
Cz-A12	31	3,48 ± 4,59	0,3616
C3-A12	31	2,5 ± 3,89	
Cz-A12	31	3,48 ± 4,59	0,6399
C4-A12	31	2,91 ± 3,83	
C3-A12	31	2,5 ± 3,89	0,8555
C4-A12	31	2,91 ± 3,83	

Nhận xét: Kết quả nghiên cứu cho thấy biên độ điện thế sóng MMN tại các chuyển đạo không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

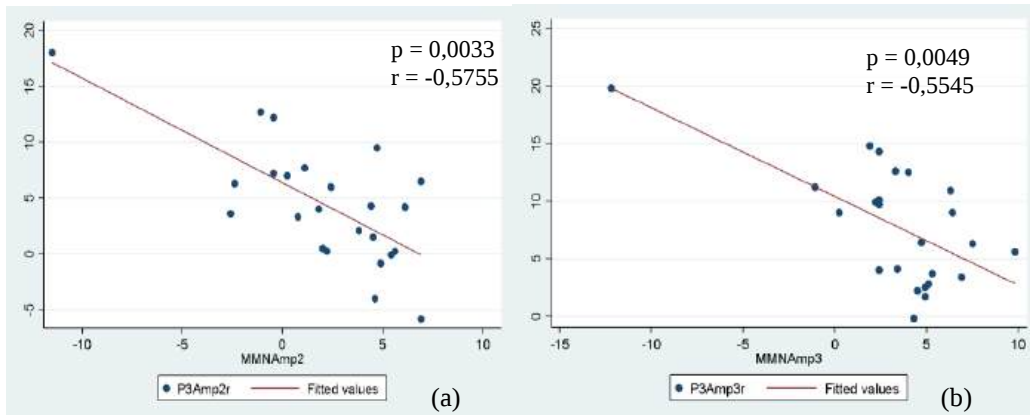
3.2.3. Đánh giá một số yếu tố tương quan ảnh hưởng tới đặc điểm sóng MMN



Biểu đồ 5. Biên độ điện thế (đơn vị μV) sóng MMN theo giới tại mỗi chuyển đạo

Nhận xét: Đánh giá ảnh hưởng của giới tính lên biên độ điện thế sóng MMN tại mỗi chuyển đạo, nghiên cứu cho thấy không có sự ảnh hưởng của giới tính lên biên độ điện thế sóng tại chuyển đạo Cz-

A12 ($p > 0,05$). Tuy nhiên, nghiên cứu cho thấy biên độ điện thế sóng MMN ở nữ lớn hơn ở nam tại các chuyển đạo C3-A12 và C4-A12 ($p < 0,05$).



Biểu đồ 6. Tương quan và đồ thị hồi quy tuyến tính biên độ điện thế sóng MMN (μV) và biên độ điện thế sóng P300 (μV) tại (a) chuyển đạo C3-A12 và (b) chuyển đạo C4-A12

Nhận xét: Đánh giá tương quan biên độ điện thế sóng MMN và sóng P300 tại mỗi chuyển đạo, nghiên cứu cho thấy có mối tương quan giữa biên độ điện thế hai sóng tại các chuyển đạo C3-A12 và C4-A12 ($p < 0,05$) tuy nhiên không có tương quan giữa hai biên độ điện thế tại chuyển đạo Cz-A12 ($p > 0,05$). Nghiên cứu tiến hành hồi quy tuyến tính biên độ điện thế của hai sóng cho thấy mối tương quan chặt chẽ và thể hiện một tương quan nghịch biến ($r < -0,5$) giữa hai biên độ điện thế tại mỗi chuyển đạo C3-A12 và C4-A12.

4. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm đối tượng nghiên cứu

Nhóm đối tượng gồm 31 đối tượng (12 nữ, 19 nam) là các sinh viên các trường đại học tại Hà Nội trong độ tuổi từ 18 đến 21 tuổi, tình nguyện tham gia nghiên cứu, thỏa mãn các tiêu chuẩn lựa chọn và không vi phạm các tiêu chuẩn loại trừ. Độ tuổi trung bình nhóm đối tượng là $18,8 \pm 0,8$ (tuổi), cân nặng trung bình $60,3 \pm 14,1$ (kg), chiều cao trung bình là $166,2 \pm 10,3$ (cm) và vòng đầu có trung bình $55,4 \pm 2$ (cm). Trong đó, chiều cao, cân nặng và vòng đầu của nam lớn hơn nữ với độ tin cậy 95%. Nghiên cứu không ghi nhận sự khác biệt về tuổi giữa hai giới.

4.2. Đặc điểm sóng điện thế âm không phù hợp (MMN)

Trong nghiên cứu của chúng tôi, các đặc điểm sóng MMN được nghiên cứu bao gồm biên độ điện thế và thời gian tiềm tàng. Về biên độ điện thế sóng MMN, nghiên cứu của chúng tôi không cho thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với các nghiên cứu của Naatanen và cộng sự (2004) [8] hoặc Schwade và cộng sự (2017) [9]. Về thời gian tiềm tàng sóng MMN, nghiên cứu của chúng tôi cho thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với các nghiên cứu của Schwade và cộng sự (2017) [9] hay Bortolotto và cộng sự (2007) [10].

Sự khác biệt này đã được chỉ ra trong các nghiên cứu trước đó của Sam và cộng sự (1985) và Tiitinen và cộng sự (1994) chỉ ra thời gian tiềm tàng của sóng MMN ngày càng ngắn đi khi sự chênh lệch tần số âm thanh giữa các kích thích ngày càng tăng [11], [12].

4.3. Đánh giá một số yếu tố ảnh hưởng tới đặc điểm sóng điện thế âm không phù hợp (MMN)

4.3.1. Giới tính

Trong nghiên cứu của chúng tôi, thời gian tiềm tàng sóng MMN không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các giới. Điều này thể hiện sự tương đồng với các nghiên cứu trên thế giới như nghiên cứu của Nagy và cộng sự (2003) [13] hay Matsubayashi và cộng sự (2008) [14]. Đối với biên độ điện thế sóng MMN, chúng tôi ghi nhận sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa hai giới khi so

sánh ở các chuyển đạo C3-A12 và C4-A12. Điều này thể hiện sự khác biệt với nghiên cứu của Nagy và cộng sự (2003) khi không tìm ra sự ảnh hưởng của giới tính lên biên độ điện thế sóng MMN ở các chuyển đạo [13].

Sự khác biệt giữa các nghiên cứu liên quan tới giới tính có thể tới từ sự khác biệt giữa việc thiết kế kích thích âm thanh giữa các nghiên cứu. Nghiên cứu của Schirmer và cộng sự (2005) được thực hiện trên hai khối âm thanh mà ở đó các kích thích đích giữa hai khối âm thanh là khác nhau. Kết quả nghiên cứu khi so sánh giữa các loại kích thích đích mà đối tượng được nghe, biên độ điện thế sóng MMN tại các điện cực của mỗi giới là khác nhau có ý nghĩa thống kê [15].

4.3.2. Chuyển đạo ghi

Trong nghiên cứu của chúng tôi, biên độ điện thế sóng MMN, chúng tôi cũng không ghi nhận sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các chuyển đạo. Điều này thể hiện sự khác biệt với nghiên cứu của Deouell và cộng sự (1998) khi nhóm nghiên cứu chỉ ra biên độ điện thế sóng MMN ở vị trí C4 lớn hơn C3 trong điều kiện kích thích [16].

Sự khác biệt giữa nghiên cứu của chúng tôi với các nghiên cứu được thực hiện trên thế giới có thể đến từ thiết kế mô hình nghiên cứu khác nhau. Nghiên cứu được so sánh ở trên được thực hiện với độ chênh lệch tần số âm thanh thấp.

Trong nghiên cứu của Alexander và cộng sự (1996) chỉ ra việc sóng N1 lớn hơn ở các bán cầu não trái so với não phải [17]. Điều này được giải thích trong nghiên cứu của Knecht và cộng sự (2000) là do sự ưu thế của bán cầu não trái so với não phải ở các vùng Wernick và Broca [18]. Bên cạnh đó, nghiên cứu của Tiitinen và cộng sự (1994) cũng chỉ ra việc thời gian tiềm tàng sóng MMN ngắn lại khi độ chênh lệch tần số âm thanh giữa các loại kích thích tăng lên [11].

Vì vậy, hệ quả của việc độ chênh lệch tần số âm thanh lớn giữa các kích thích là

sóng MMN tới sớm hơn và rơi vào vị trí thuộc thời khoảng của sóng N1. Sóng N1 có biên độ cao bên bán cầu não trái lúc này sẽ làm tăng biên độ điện thế của sóng MMN của bán cầu não trái do có hiện tượng giao thoa các sóng tại thời điểm sóng MMN xuất hiện. Chính hiện tượng trên khiến chênh lệch biên độ điện thế sóng MMN ở hai bán cầu được ghi nhận ở nghiên cứu trước đó có thể đã bị che khuất trong nghiên cứu này.

4.3.3. Tương quan giữa sóng MMN và sóng P300

Trong nghiên cứu này, biên độ điện thế sóng MMN và sóng P300 được đánh giá có tương quan chặt chẽ ở các chuyển đạo C3-A12 và C4-A12 nhưng không có tương quan ở chuyển đạo Cz-A12. Hệ số tương quan $r < 0$ cho thấy biên độ điện thế sóng MMN tỷ lệ nghịch với biên độ điện thế sóng P300.

Điều này thể hiện sự tương đồng với nghiên cứu của Arnott và cộng sự (2002) khi nghiên cứu này ghi nhận việc suy giảm biên độ sóng MMN khi sự chú ý đối với sự khác biệt của các kích thích âm thanh tăng lên [19].

Trong nghiên cứu của Polich (2009), sóng P300 được cho hình thành dựa trên quá trình so sánh dựa trên sự chú ý đối với các kích thích âm thanh. Đây được coi là quá trình cập nhật các sự kiện xung quanh mà cụ thể ở đây là sự khác biệt giữa các kích thích âm thanh. Trong quá trình xử lý các kích thích một cách thụ động thường tạo ra biên độ P300 nhỏ hơn so với xử lý chủ động [20].

Trong khi đó theo Garrido và cộng sự (2009) sóng MMN là một hoạt động nhận thức tiền chú ý, được hình thành dựa trên sự khác biệt của các loại kích thích âm thanh. Theo lý thuyết điều chỉnh mô hình của sóng MMN, sóng này được hình thành dựa trên 2 vùng với 2 chức năng khác nhau: (1) cơ chế ghi nhớ nằm ở vùng vỏ não thuộc hồi thái dương trên và (2) sự chuyển đổi chú ý tự động nằm ở vùng vỏ não trước trán [21].

Vì vậy, khi có sự gia tăng biên độ điện thế sóng MMN cho thấy một chỉ dấu về việc thiếu sự chú ý đối với các kích thích âm thanh đồng thời thể hiện sự giảm các nguồn lực trên não dùng cho việc đánh giá sự khác biệt các loại kích thích âm thanh một cách có chú ý – điều gây giảm biên độ điện thế sóng P300.

5. KẾT LUẬN

Nghiên cứu tiến hành mô tả hình dạng sóng MMN được mô tả trong nghiên cứu là sóng âm thứ 2 của điện thế kích thích thính giác có thời gian tiềm dài xuất hiện trên các bản ghi kích thích đích. Nghiên cứu mô tả biên độ điện thế và thời gian tiềm tàng sóng MMN tại các chuyển đạo Cz-A12, C3-A12 và C4-A12.

Đánh giá một số yếu tố tương quan, nghiên cứu cho thấy biên độ điện thế sóng MMN không cho thấy sự khác biệt giữa các chuyển đạo. Biên độ điện thế sóng MMN có tương quan chặt chẽ và nghịch biến đối với biên độ điện thế sóng P300. Đánh giá ảnh hưởng của giới tính lên đặc điểm sóng, nghiên cứu cho thấy biên độ điện thế sóng MMN ở nữ lớn hơn ở nam tại các chuyển đạo C3-A12 và C4-A12 nhưng không có sự khác biệt tại chuyển đạo Cz-A12.

Lời cảm ơn

Chúng tôi xin gửi lời cảm ơn tới các sinh viên đã tham gia nghiên cứu trong nghiên cứu này. Chúng tôi cũng gửi lời cảm ơn tới lãnh đạo bộ môn Sinh lý học, Đại học Y Hà Nội, các bạn đồng nghiệp trong Labo điện sinh lý học (Bộ môn Sinh lý học, Đại học Y Hà Nội) đã trợ giúp về mặt kỹ thuật để nghiên cứu này được hoàn thành.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Hữu Công (2013), *Chẩn đoán điện và ứng dụng trên lâm sàng*, Nhà xuất bản Đại học Quốc gia Thành phố Hồ Chí Minh, Thành phố Hồ Chí Minh.
2. Jacobson G.P., Kraus N., and McGee T.J. (1997). Hearing as reflected by middle and long latency event-related potentials. *Adv Otorhinolaryngol*, **53**, 46–84.
3. Duncan C.C., Barry R.J., Connolly J.F., et al. (2009). Event-related potentials in clinical research: guidelines for eliciting, recording, and quantifying mismatch negativity, P300, and N400. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol*, **120**(11), 1883–1908.
4. Kim S., Baek J.H., Kwon Y.J., et al. (2021). Machine-learning-based diagnosis of drug-naive adult patients with attention-deficit hyperactivity disorder using mismatch negativity. *Transl Psychiatry*, **11**(1), 484.
5. Pekkonen E., Jousmäki V., Könönen M., et al. (1994). Auditory sensory memory impairment in Alzheimer's disease: an event-related potential study. *Neuroreport*, **5**(18), 2537–2540.
6. Fischer C., Luauté J., Némot C., et al. (2006). Improved prediction of awakening or nonawakening from severe anoxic coma using tree-based classification analysis. *Crit Care Med*, **34**(5), 1520–1524.
7. Ehrlichman R.S., Maxwell C.R., Majumdar S., et al. (2008). Deviance-elicited changes in event-related potentials are attenuated by ketamine in mice. *J Cogn Neurosci*, **20**(8), 1403–1414.
8. Näätänen R., Pakarinen S., Rinne T., et al. (2004). The mismatch negativity (MMN): towards the optimal paradigm. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol*, **115**(1), 140–144.
9. Schwade L.F., Didoné D.D., and Sleifer P. (2017). Auditory Evoked Potential Mismatch Negativity in Normal-Hearing Adults. *Int Arch Otorhinolaryngol*, **21**(3), 232–238.
10. Bortoletto Brossi A., Cristina Borba K., Dutra Garcia C.F., et al. (2007). Verification of the Mismatch Negativity (MMN) responses in normal adult subjects. *Braz J Otorhinolaryngol*, **73**(6), 793–802.
11. Tiitinen H., May P., Reinikainen K., et al. (1994). Attentive novelty detection in humans is governed by pre-attentive sensory memory. *Nature*, **372**(6501), 90–92.
12. Sams M., Paavilainen P., Alho K., et al. (1985). Auditory frequency discrimination and event-related

- potentials. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, **62**(6), 437–448.
13. Nagy E., Potts G.F., and Loveland K.A. (2003). Sex-related ERP differences in deviance detection. *Int J Psychophysiol Off J Int Organ Psychophysiol*, **48**(3), 285–292.
 14. Matsubayashi J., Kawakubo Y., Suga M., et al. (2008). The influence of gender and personality traits on individual difference in auditory mismatch: a magnetoencephalographic (MMNm) study. *Brain Res*, **1236**, 159–165.
 15. Schirmer A., Striano T., and Friederici A.D. (2005). Sex differences in the preattentive processing of vocal emotional expressions. *Neuroreport*, **16**(6), 635–639.
 16. Deouell L.Y., Bentin S., and Giard M.H. (1998). Mismatch negativity in dichotic listening: evidence for interhemispheric differences and multiple generators. *Psychophysiology*, **35**(4), 355–365.
 17. Alexander J.E., Bauer L.O., Kuperman S., et al. (1996). Hemispheric differences for P300 amplitude from an auditory oddball task. *Int J Psychophysiol Off J Int Organ Psychophysiol*, **21**(2–3), 189–196.
 18. Knecht S., Dräger B., Deppe M., et al. (2000). Handedness and hemispheric language dominance in healthy humans. *Brain J Neurol*, **123 Pt 12**, 2512–2518.
 19. Arnott S.R. and Alain C. (2002). Stepping out of the spotlight: MMN attenuation as a function of distance from the attended location. *Neuroreport*, **13**(17), 2209–2212.
 20. Polich J. (2007). Updating P300: An Integrative Theory of P3a and P3b. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol*, **118**(10), 2128–2148.
 21. Garrido M.I., Kilner J.M., Stephan K.E., et al. (2009). The mismatch negativity: a review of underlying mechanisms. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol*, **120**(3), 453–463.

SUMMARY

NORMAL MISMATCH NEGATIVITY CHARACTERISTICS IN VIETNAMESE PEOPLE AGED 18-21

My Duy Hoang Linh¹, Dinh Quang Huy¹, Do Thanh Tuan¹, Le Dinh Tung^{1,2}

¹Hanoi Medical University, ²Hanoi Medical University Hospital
Corresponding author: **Le Dinh Tung**

Objective: Describe the morphology, latency and peak amplitude of mismatch negativity (MMN) in normal Vietnamese aged 18 – 21 and assess some factors influencing MMN characteristics. **Method:** Cross-sectional description on 31 right-handed healthy volunteers (19 males and 12 females) aged 18-21. Subjects were recorded for MMN component based on Oddball paradigm at Cz-A12, C3-A12 and C4-A12. **Results and conclusion:** The MMN component was described in the study as the second negative component of long latency auditory evoked potential on the target stimulus recordings. The MMN peak amplitude and latency did not show significant differences between electrodes. The MMN peak amplitude had a strong inverse correlation with the P300 component peak amplitude. Regarding the influence of gender on the component characteristics, the MMN peak amplitude are larger in females compared to males at the C3-A12 and C4-A12, but there was not difference at the Cz-A12.

Keywords: Mismatch negativity, long latency auditory evoked potential.

ẢNH HƯỞNG CỦA VIÊN NÉN KIẾN LỰC LÊN CHỨC NĂNG GAN VÀ THẬN CỦA CHUỘT CỐNG TRẮNG WISTAR

Nguyễn Minh Trang¹, Phạm Bá Tuyền¹, Lê Thị Thuỷ¹,
Trương Thị Huyền¹, Đỗ Mạnh Trung¹, Phạm Thị Vân Anh²,
Mai Phương Thanh²

¹Bệnh viện YHCT Bộ Công an, ²Trường Đại học Y Hà Nội

Tác giả chịu trách nhiệm khoa học: **Phạm Thị Vân Anh**

Tác giả liên hệ chính: **Mai Phương Thanh**

Email: maiphuongthanh@hmu.edu.vn

Ngày tiếp nhận: 10/5/2024

Ngày phản biện: 25/6/2024

Ngày chấp nhận đăng: 25/6/2024

TÓM TẮT

Mục tiêu: Xác định ảnh hưởng của viên nén Kiến Lực, sản phẩm phối hợp 12 dược liệu, khi uống kéo dài lên chức năng gan và thận của động vật thực nghiệm. **Phương pháp:** Chuột cống Wistar trưởng thành khoẻ mạnh được uống Kiến Lực ở các mức liều 1,8 viên/kg/ngày và 5,4 viên/kg/ngày trong 8 tuần liên tiếp. Các mẫu máu tĩnh mạch đuôi được thu thập tại các thời điểm trước uống thuốc, sau 4 tuần và 8 tuần uống thuốc để phân tích về các chỉ số sinh hoá nhằm đánh giá chức năng gan (AST, ALT, albumin, bilirubin toàn phần, cholesterol toàn phần) và thận (creatinin). Các mẫu mô gan và thận được phân lập tại thời điểm kết thúc nghiên cứu để tiến hành phân tích mô bệnh học. **Kết quả:** Số liệu cho thấy viên nén Kiến Lực ở các mức liều nghiên cứu không gây những thay đổi đáng kể về các chỉ số sinh hoá đánh giá chức năng gan và thận của chuột cống. **Kết luận:** Kết quả của nghiên cứu này đã chỉ ra rằng uống Kiến Lực không gây ra những tác dụng có hại đối với các thông số sinh hóa của gan, thận ở các mức liều thử nghiệm.

Từ khóa: Kiến Lực, gan, thận, sinh hoá, chuột cống.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Mệt mỏi là biểu hiện thường gặp trong cuộc sống hàng ngày, khiến cơ thể có cảm giác uể oải, kiệt sức, không có tinh thần học tập và làm việc. Tỷ lệ mệt mỏi mạn tính trung bình trên toàn thế giới là 11,1% và hầu hết tình trạng mệt mỏi sẽ thuyên giảm khi nghỉ ngơi; tuy nhiên, cần phải điều trị khi tình trạng mệt mỏi kéo dài và làm giảm chất lượng cuộc sống của bản thân và gia đình hoặc ảnh hưởng chung đến xã hội [1]. Mệt mỏi là một tình trạng đa yếu tố và cơ chế bệnh sinh của mệt mỏi mạn tính vô căn hoặc hội chứng mệt mỏi mạn tính là không rõ ràng. Vì lý do này, không có phương pháp điều trị tiêu chuẩn nào cho chứng mệt mỏi mạn tính [2], và do đó, một số bệnh nhân bị mệt mỏi dai dẳng lựa chọn điều trị bằng các liệu pháp bổ sung và thay thế (complementary and alternative

medicine). Ở nhiều nước châu Á, các liệu pháp bổ sung và thay thế dưới dạng thuốc có nguồn gốc từ dược liệu được sử dụng rộng rãi để điều trị chứng mệt mỏi [3].

“Bổ dương thoái lao thang” là bài thuốc bổ khí dưỡng huyết được in trong bộ Hải Thượng Lãn Ông với thành phần gồm bạch truật, cam thảo, đại táo, hoàng kỳ, mạch môn, ngũ vị tử, nhân sâm, qui thân, trần bì. Bài thuốc có tác dụng bổ dương khí, trị chứng dương khí của phế, thận đều hư dẫn đến hư lao sinh chứng sốt nhẹ, mệt mỏi, ăn ngủ kém, sợ lạnh, ... Viên nén Kiến Lực là sản phẩm được phát triển dựa trên bài thuốc “Bổ dương thoái lao thang” có gia thêm các vị có tác dụng tăng cường sức bền thể chất, bao gồm đông trùng hạ thảo, hoài sơn và đỗ trọng. Sản phẩm hướng tới mục tiêu sử dụng nhằm kiểm soát tình trạng mệt mỏi ở người lớn, do đó được khuyến

cáo sử dụng kéo dài. Bên cạnh những tác dụng có lợi và quan điểm về tính chất an toàn/không độc hại của dược liệu, một số bằng chứng hiện có đã cho thấy sự liên quan của dược liệu trong nguyên nhân gây ra các dạng độc tính khác nhau [4], và các tác dụng không mong muốn này có thể xảy ra do bản chất gây độc của hoạt chất hoặc do sử dụng lâu dài hoặc quá liều. Vì vậy việc thực hiện khảo sát độc tính tiềm tàng của các thuốc có nguồn gốc từ dược liệu là cần thiết, đặc biệt là với các chế phẩm cần dùng duy trì [5]. Hiện chưa có các dữ liệu khoa học về ảnh hưởng của Kiện Lực khi

sử dụng liều lặp lại trong tình trạng sức khoẻ bình thường. Nghiên cứu này được tiến hành nhằm mục tiêu xác định ảnh hưởng của viên nén Kiện Lực khi uống kéo dài lên chức năng gan và thận của chuột cống *Wistar* trưởng thành khoẻ mạnh.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Viên nén Kiện Lực

Công thức viên nén Kiện Lực được xây dựng dựa trên thành phần bài thuốc “Bổ dương thoái lao thang” gia thêm các vị đồng trùng hạ thảo, hoài sơn và đỗ trọng (thành phần có trong Bảng 1).

Bảng 1. Thành phần viên nén Kiện Lực

Thành phần	Hàm lượng (mg)
Đông trùng hạ thảo (<i>Cordyceps sinensis</i>)	100
Nhân sâm (<i>Rhizoma et Radix Ginseng</i>)	25
Mạch môn (<i>Radix Ophiopogonis japonici</i>)	60
Bạch truật (<i>Rhizoma Atractylodis macrocephalae</i>)	60
Đương quy (<i>Radix Angelicae sinensis</i>)	60
Đại táo (<i>Fructus Ziziphus jujuba</i>)	50
Hoàng kỳ (<i>Astragalus membranaceus</i>)	60
Ngũ vị tử (<i>Fructus Schisandrae chinensis</i>)	25
Trần bì (<i>Pericarpium Citri reticulatae</i>)	60
Cam thảo (<i>Radix Glycyrrhizae</i>)	30
Hoài sơn (<i>Tuber Dioscoreae persimilis</i>)	60
Đỗ trọng (<i>Cortex Eucommiae</i>)	60

Liều dùng dự kiến trên người là mỗi lần uống 5 viên, 3 lần/ngày. Viên thuốc được pha trong nước trước khi cho động vật thực nghiệm uống.

2.2. Động vật nghiên cứu

36 con chuột cống trắng chủng *Wistar*, cả hai giống, cân nặng 180 ± 20 g (do Trung tâm cung cấp động vật thí nghiệm Đan Phượng - Hà Tây cung cấp) được đưa vào nghiên cứu. Chuột được nuôi tại Bộ môn Dược lý, Trường Đại học Y Hà Nội ít nhất 7 ngày trước khi tiến hành nghiên cứu để thích nghi với điều kiện phòng thí nghiệm. Động vật được cho ăn bằng thức ăn tiêu chuẩn và uống nước tự do. Quy trình chăm sóc động vật được thực hiện theo Hướng dẫn chăm sóc và sử dụng động vật thí

nghiệm (Guide for the Care and Use of Laboratory Animals – Eighth Edition). [6]

2.3. Hoá chất và máy móc phục vụ nghiên cứu

Cân điện tử của Nhật, độ chính xác 0,001 g. Kim đầu tù cho chuột cống uống. Cốc chia vạch, bơm kim tiêm 1 mL. Kit định lượng các enzym và chất chuyển hoá trong máu: ALT (alanin aminotransferase), AST (aspartat aminotransferase), bilirubin toàn phần, albumin, cholesterol toàn phần, creatinin của hãng Hospitex Diagnostics (Italy) và hãng DIALAB GmbH (Áo), định lượng trên máy sinh hóa bán tự động Erba của Đức. Các hoá chất xét nghiệm và làm tiêu bản mô bệnh học.

2.4. Phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu ảnh hưởng của Kien Lực khi dùng liều lặp lại lên chức năng gan và thận được tiến hành theo Hướng dẫn của WHO về thuốc có nguồn gốc từ dược liệu, [7] và Hướng dẫn thử nghiệm tiền lâm sàng và lâm sàng thuốc đông y, thuốc từ dược liệu của Cục Khoa học Công nghệ và Đào tạo, Bộ Y tế. [8]

Chuột cống trắng được chia ngẫu nhiên vào 3 lô, mỗi lô 12 con như sau:

- Lô 1 (Chứng sinh học): Uống nước với thể tích 10 mL/kg/ngày
- Lô 2 (Kien Lực liều cao): Uống Kien Lực liều 5,4 viên/kg.
- Lô 3 (Kien Lực liều thấp): Uống Kien Lực liều 1,8 viên/kg.

Động vật được uống nước hoặc thuốc thử trong 08 tuần liên tục, mỗi ngày một lần vào buổi sáng. Tình trạng chung của chuột được theo dõi hàng ngày. Ảnh

hưởng của Kien Lực đối với chức năng gan và thận được đánh giá thông qua phân tích sinh hoá máu và những thay đổi trên hình ảnh vi thể gan và thận. Định lượng các thông số sinh hoá máu, bao gồm AST (aspartate transaminase), ALT (alanine transaminase), bilirubin toàn phần, cholesterol toàn phần, albumin, creatinin, được thực hiện với các mẫu máu tĩnh mạch đuôi tại các thời điểm trước uống thuốc, sau uống thuốc 4 tuần và 8 tuần. Kết thúc thời gian nghiên cứu, động vật bị kéo trật cột sống cổ, mở ổ bụng lấy gan và thận của 03 chuột ở mỗi lô nghiên cứu. Các mẫu mô được bảo quản trong dung dịch cố định formalin 10% trong 24 giờ, sau đó được nhúng vào parafin, cắt lát và nhuộm bằng hematoxylin và eosin (H&E) để kiểm tra mô học dưới kính hiển vi quang học. Các tiêu chí đánh giá tổn thương mô bệnh học gan và thận được trình bày trong Bảng 2.

Bảng 2. Tiêu chí đánh giá tổn thương mô bệnh học gan và thận

Mô	Tổn thương trên quan sát mô bệnh học
Gan	Hoạt hoá tế bào kupffer (Activated kupffer cells) Giãn xoang gan (Sinusoidal dilatation) Không bào trong bào tương (Cytoplasmic vacuolation) Thoái hoá nước (Hydropic degeneration) Nhân tan (Karyolysis) Nhân vỡ (Karyorrhexis)
Thận	Trụ hạt (Granular cast) Trụ tế bào (Cellular cast) Trụ protein (Protein cast) Tế bào nhân đông (Pycnotic cell) Thoái hoá nước (Hydropic degeneration)

Mức độ tổn thương quan sát trên mô bệnh học đối với các mô gan và thận được xác định theo thang điểm như sau:

- Bình thường (không có thay đổi) (normal)
- 0,5- tổn thương rất nhẹ (tổn thương <15%) (very mild)
- tổn thương nhẹ (tổn thương 15~30%) (mild)
- 1,5- tổn thương nhẹ đến trung bình (tổn thương 30~45%) (mild to moderate)

- tổn thương trung bình (tổn thương 45~60%) (moderate)
- 2,5- tổn thương trung bình đến nặng (tổn thương 60~75%) (moderate to severe)
- tổn thương nặng (tổn thương >75%) (severe)

2.5. Xử lý số liệu

Số liệu được biểu diễn dưới dạng $\bar{X} \pm SD$. Số liệu nghiên cứu được xử lý thống kê bằng Student's t-test và Paired samples t-

test. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ở khoảng tin cậy 95% khi $p \leq 0,05$.

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đánh giá mức độ hủy hoại tế bào gan

Bảng 3. Ảnh hưởng của Kien Lực đến hoạt độ transaminase

	Hoạt độ transaminase (UI/L)		
	Lô chứng	Lô trị 1	Lô trị 2
AST			
Trước uống thuốc	110,92 ± 18,31	113,50 ± 16,07	111,92 ± 11,69
Sau 4 tuần uống thuốc	106,00 ± 18,79	107,90 ± 15,35	113,10 ± 17,79
Sau 8 tuần uống thuốc	97,10 ± 18,22	98,10 ± 17,80	96,00 ± 16,42
ALT			
Trước uống thuốc	49,58 ± 7,88	45,08 ± 9,13	47,58 ± 9,18
Sau 4 tuần uống thuốc	52,83 ± 19,78	44,40 ± 6,80	53,00 ± 6,20
Sau 8 tuần uống thuốc	43,60 ± 9,32	42,00 ± 12,55	43,70 ± 11,49

Bảng 3 tóm tắt sự thay đổi hoạt độ transaminase trong huyết tương của chuột cống ở các lô nghiên cứu. Kết quả cho thấy, sau 8 tuần uống Kien Lực, hoạt độ AST và

ALT ở cả 2 lô trị đều không có sự khác biệt có ý nghĩa so với lô chứng và so sánh giữa các thời điểm trước và sau uống thuốc thử.

3.1. Đánh giá chức năng gan

Bảng 4. Ảnh hưởng của Kien Lực lên nồng độ bilirubin toàn phần, cholesterol toàn phần, albumin

	Chứng sinh học	Kien Lực 5,4 viên/kg	Kien Lực 1,8 viên/kg
Bilirubin toàn phần (mmol/L)			
Trước uống thuốc	9,35 ± 0,71	9,45 ± 0,74	9,34 ± 0,63
Sau 4 tuần uống thuốc	8,95 ± 0,55	9,08 ± 0,75	9,30 ± 0,37
Sau 8 tuần uống thuốc	8,88 ± 0,56	8,88 ± 0,43	8,95 ± 0,49
Cholesterol toàn phần (mg/dL)			
Trước uống thuốc	54,99 ± 10,30	52,65 ± 11,43	48,88 ± 3,88
Sau 4 tuần uống thuốc	48,55 ± 9,32	54,21 ± 5,12	53,49 ± 5,63
Sau 8 tuần uống thuốc	47,21 ± 7,14	44,83 ± 9,63	44,43 ± 9,83
Albumin (g/dL)			
Trước uống thuốc	3,53 ± 0,23	3,67 ± 0,33	3,43 ± 0,40
Sau 4 tuần uống thuốc	3,49 ± 0,46	3,65 ± 0,29	3,40 ± 0,18
Sau 8 tuần uống thuốc	3,21 ± 0,73	3,33 ± 0,70	2,97 ± 0,61

Số liệu ở Bảng 4 cho thấy, Kien Lực không gây ra những thay đổi đáng kể về nồng độ bilirubin toàn phần, cholesterol

toàn phần và albumin trong máu sau khi uống hàng ngày trong 8 tuần liên tục.

3.2. Đánh giá chức năng lọc của cầu thận

Bảng 5. Ảnh hưởng của Kiện Lực đến nồng độ creatinin

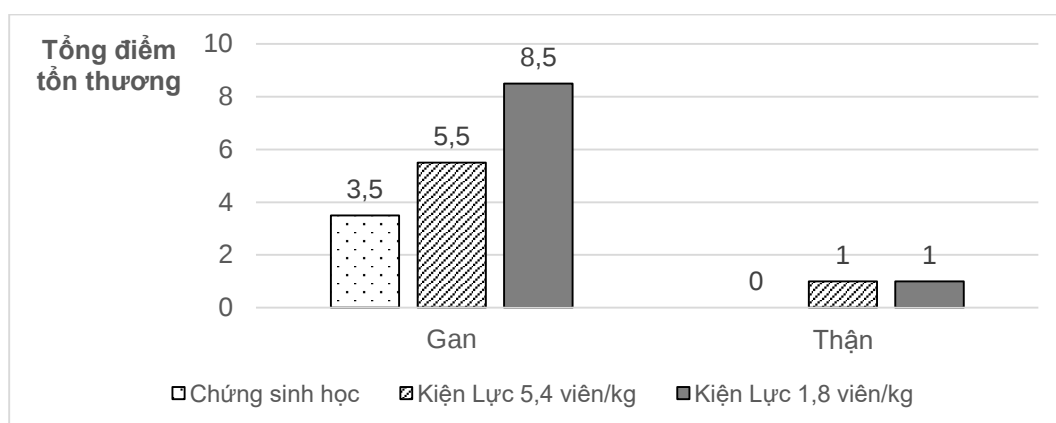
Thời gian	Creatinin ($\mu\text{mol/L}$)		
	Lô chứng	Kiện Lực 5,4 viên/kg	Kiện Lực 1,8 viên/kg
Trước uống thuốc	74,00 $\pm$ 7,39	74,67 $\pm$ 7,35	74,25 $\pm$ 6,45
Sau 4 tuần uống thuốc	72,58 $\pm$ 6,42	74,30 $\pm$ 4,50	73,80 $\pm$ 8,68
Sau 8 tuần uống thuốc	67,20 $\pm$ 6,36	71,00 $\pm$ 5,62	67,90 $\pm$ 9,30

Kết quả ở Bảng 5 cho thấy, sau 8 tuần uống Kiện lực, ở cả hai lô trị, nồng độ creatinin trong máu chuột không có sự thay đổi khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô chứng và so sánh giữa hai thời điểm trước và sau khi uống thuốc thử ($p > 0,05$).

3.2. Hình ảnh vi thể gan và thận

Mức độ tổn thương gan và thận trên quan sát vi thể được mô tả trong Hình 1 và

Biểu đồ 1. Tình trạng thoái hoá tế bào gan được quan sát thấy ở cả ba lô nghiên cứu, trong đó các lô uống thuốc thử có mức tổn thương nặng hơn với tổng điểm tổn thương cao hơn so với lô chuột không uống thuốc. Hình ảnh vi thể thận cho thấy không có bất thường bệnh lý nào đáng kể ở các lô nghiên cứu.



Biểu đồ 1. Tổng điểm tổn thương vi thể của 03 mẫu gan và thận của chuột cống sau 8 tuần uống Kiện Lực





Hình 1. Hình ảnh vi thể gan và thận chuột cống sau 8 tuần nghiên cứu (Gan: H&E×100; Thận: H&E×400)

4. BÀN LUẬN

Ngày nay, nhu cầu sử dụng những sản phẩm thảo dược cho mục đích điều trị và phòng ngừa các vấn đề sức khỏe ngày càng gia tăng. Trên thực tế, có nhiều hoạt chất được sử dụng trên lâm sàng có nguồn gốc từ thực vật, ví dụ như: paclitaxel phân lập từ *Taxus brevifolia*, artemisinin từ *Artemisia annua*, silymarin từ *Silybum marianum* và digoxin từ *Digitalis purpurea* [9]. Một trong những lý do chính khiến con người quan tâm nhiều hơn đến các sản phẩm thảo dược là quan niệm về tính chất an toàn/không độc hại của dược liệu. Tuy nhiên, có một số bằng chứng dược lý và độc tính cho thấy, các thảo dược có thể gây độc và thậm chí gây tử vong [10]. Vì vậy, bất kỳ sản phẩm mới nào có nguồn gốc từ dược liệu đều phải được đánh giá cẩn thận về những tác động có hại có thể xuất hiện trước khi đưa ra thị trường. Nghiên cứu này được thực hiện nhằm xác định ảnh hưởng của Kiện Lực, viên nén có thành phần phối hợp 12 dược liệu, đối với chức năng gan và thận sau khi uống hàng ngày trong 8 tuần, từ đó cung cấp những bằng chứng liên quan đến tính an toàn của Kiện Lực và đưa ra các khuyến nghị về việc sử dụng sản phẩm này trên người nhằm mục đích hỗ trợ cải thiện tình trạng một môi.

Các thông số sinh hóa là một trong những tiêu chuẩn chẩn đoán cơ bản trong thực hành lâm sàng. Các thông số này có thể chỉ ra tác dụng phụ do các hợp chất gây ra. Các phân tích sinh hóa được sử dụng

để xác định, phát hiện và mô tả các tác động bất lợi liên quan đến các hoạt chất có độc tính. Các kết quả phân tích này cũng rất quan trọng để đánh giá cơ quan đích cụ thể của các tác nhân gây độc và cung cấp thông tin có giá trị để hiểu về tình trạng này [11].

Việc đánh giá chức năng gan và thận là rất quan trọng vì đây là các cơ quan chính có nhiều cơ chế khác nhau để loại bỏ các tác nhân gây độc nhằm giảm tác động xấu của chúng đối với cơ thể. Mặc dù gan và thận có vai trò đặc biệt trong việc loại bỏ độc tố nhưng chức năng của chúng có thể bị tổn hại trong quá trình đào thải các chất độc này. Khảo sát sự thay đổi của các thông số sinh hóa giúp phản ánh tác động tiêu cực có thể có của thuốc thảo dược đối với chức năng gan và thận. Bên cạnh đó, mô học của các mô gan và thận được coi là công cụ quan trọng để minh họa tổn thương của các cơ quan này do các tác nhân gây độc.

Có rất nhiều enzyme được tìm thấy trong huyết thanh có nguồn gốc từ quá trình tổn thương mô dẫn đến rò rỉ enzyme vào trong máu. Do đó, định lượng enzyme huyết thanh là một công cụ có giá trị trong chẩn đoán lâm sàng, cung cấp thông tin về tác động và bản chất của tổn thương bệnh lý đối với bất kỳ mô nào. Alanine và aspartate amino transaminase được coi là các chỉ số nhạy cảm về tổn thương tế bào gan và trong giới hạn có thể cung cấp đánh giá định lượng về mức độ tổn thương của gan. ALT là enzyme được tìm thấy chủ yếu trong

tế bào gan (nồng độ thấp hơn trong mô tim, thận và cơ) và do đó đặc hiệu với tổn thương tế bào gan. ALT tạo điều kiện cho sự hình thành glutamate và pyruvate trong tế bào gan, rất quan trọng cho việc sản xuất năng lượng [12]. Cũng như ALT, AST cũng được tìm thấy trong gan, tuy nhiên enzyme này cũng hiện diện nhiều ở các mô khác như cơ, tim, thận và não. AST tạo điều kiện cho quá trình chuyển hóa acid amin. Khi theo dõi nồng độ AST, phải thận trọng khi đánh giá mức độ bất thường do sự hiện diện của enzyme này trong các mô khác [12]. AST có thể tăng cao do bệnh gan, rối loạn cơ (chấn thương cơ, đau tim gần đây) hoặc các bệnh/yếu tố khác (uống quá nhiều rượu). AST không đặc hiệu cho gan như ALT. Trong tổn thương gan, cả AST và ALT đều tăng cao, do đó ALT và AST thường được phân tích cùng nhau. Trong trường hợp không có tổn thương gan và tăng ALT, việc tăng AST có thể liên quan đến tổn thương cơ. Kết quả tại Bảng 3 cho thấy, không có sự khác biệt về hoạt độ transaminase huyết thanh tại các lô uống Kien Lức so với lô chứng sinh học tại tất cả các thời điểm định lượng. Như vậy, Kien Lức uống liên tục trong 8 tuần không gây huỷ hoại tế bào gan của chuột cống trắng. Tuy nhiên, kết quả này chưa có sự tương ứng với những quan sát vi thể gan, cụ thể ở các lô uống thuốc thử có mức tổn thương nặng hơn với tổng điểm tổn thương cao hơn so với lô chuột không uống thuốc, và mức tổn thương dường như không liên quan đến liều dùng (Biểu đồ 1, Hình 1). Điều này có thể do đáp ứng với các tác nhân gây độc có thể khác nhau giữa các loài và giữa các cá thể cùng loài, bên cạnh đó việc phân ngẫu nhiên không đồng đều giữa động vật giống đực và giống cái trong các lô nghiên cứu cũng có thể tạo ra những ảnh hưởng [13]. Một số yếu tố có thể liên quan đến sự thay đổi đáp ứng giữa các cá thể bao gồm giới tính, tốc độ hấp thu và loại bỏ tác nhân gây độc, sự tương tác của tác nhân thử nghiệm với lipid, bản chất của tác nhân thử nghiệm và chất chuyển hóa của

nó, sự tương tác của tác nhân thử nghiệm với các enzyme đích tại các cơ quan và sự biến đổi trong biểu hiện gen cụ thể của cơ quan. Ngoài ra, với số lượng mẫu mô nhỏ (03 mẫu/lô nghiên cứu) nên chưa đủ cơ sở khẳng định khả năng gây tổn thương gan của Kien Lức. Cần tiến hành thêm các phân tích mô học với số mẫu lớn hơn để có thêm dữ liệu về nguy cơ tiềm tàng này.

Albumin là một trong những thành phần protein chính trong máu và chiếm 50-60% tổng lượng protein trong huyết thanh. Sự tổng hợp albumin xảy ra ở gan nên nó được coi là dấu hiệu chỉ điểm cho chức năng tổng hợp của gan [11,12]. Một trong các vai trò của gan trong chuyển hoá lipid là tổng hợp cholesterol và sử dụng cholesterol để sản xuất muối mật. Vì vậy có thể đánh giá một phần chức năng chuyển hoá lipid của gan thông qua định lượng cholesterol toàn phần [11]. Bilirubin là sản phẩm cuối cùng của quá trình phân huỷ heme và ban đầu được liên kết với albumin trong huyết thanh. Bản thân bilirubin không phải là dấu hiệu đánh giá chức năng tổng hợp của gan, tuy nhiên sự bài tiết và liên hợp của nó có liên quan chặt chẽ với chức năng liên hợp và bài tiết của gan. Ở gan, bilirubin được liên hợp và bài tiết qua mật [11,12]. Quan sát số liệu trong Bảng 4 có thể thấy, Kien Lức ở cả hai mức liều nghiên cứu đều không làm thay đổi nồng độ albumin, cholesterol toàn phần và bilirubin toàn phần trong máu chuột cống khi so sánh với lô chứng sinh học và so với thời điểm trước khi bắt đầu dùng thuốc. Như vậy, uống Kien Lức liều 1,8 viên/kg/ngày và 5,4 viên/kg/ngày liên tục trong 8 tuần không gây ảnh hưởng đến chức năng chuyển hoá protein và lipid, và chức năng bài tiết mật của gan chuột cống.

Creatinin là một trong những sản phẩm dị hóa chính của quá trình chuyển hóa protein và sự gia tăng nồng độ creatinin trong huyết thanh có thể gợi ý về rối loạn chức năng thận.

Creatinin được bài tiết qua thận nhờ quá trình lọc tại cầu thận và không được tái

hấp thu ở ống thận. Vì vậy, xét nghiệm creatinin máu là chỉ số đáng tin cậy để đánh giá chức năng lọc của cầu thận và theo dõi tiến triển của chức năng thận [11]. Rối loạn chức năng của thận dẫn đến việc bài tiết creatinin kém hiệu quả sẽ khiến thành phần này tích tụ trong máu. Số liệu ở Bảng 5 cho thấy, nồng độ creatinin huyết thanh không có sự thay đổi đáng kể ở cả ba lô nghiên cứu tại tất cả các thời điểm định lượng. Kết quả này cũng phù hợp với hình ảnh mô học thận vì không thấy tổn thương thận rõ ràng ở tất cả các nhóm được điều trị khi so sánh với nhóm đối chứng, do đó có thể nhận định rằng Kiện Lực không gây độc đối với thận trong thời gian điều trị.

5. KẾT LUẬN

Sự thay đổi các chỉ số sinh hóa có thể là dấu hiệu cho thấy sự suy giảm chức năng bình thường của các cơ quan. Do không quan sát thấy những thay đổi lớn về các thông số sinh hóa của gan và thận trong nghiên cứu này nên việc sử dụng viên nén Kiện Lực theo đường uống với liều 1,8 viên/kg/ngày và 5,4 viên/kg/ngày có thể coi là an toàn và ít có khả năng xảy ra các tác dụng phụ đối với chức năng của gan và thận ở chuột cống trắng *Wistar*. Tuy nhiên, cần có những nghiên cứu sâu hơn liên quan đến quan sát mô bệnh học ở gan của động vật thực nghiệm được uống Kiện Lực để có thêm dữ liệu về nguy cơ gây tổn thương gan tiềm tàng của chế phẩm này.

Lời cảm ơn

Nhóm tác giả xin gửi lời cảm ơn tới tất cả các nghiên cứu viên đã tham gia hỗ trợ nghiên cứu này từ Bộ môn Dược lý, Trường Đại học Y Hà Nội.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Son C (2012).** Review of the prevalence of chronic fatigue worldwide. *J Korean Orient Med*, 33:25-33.
2. **Jorgensen R (2008).** Chronic fatigue: an evolutionary concept analysis. *J Adv Nurs*, 63(2):199-207.
3. **Adams D, Wu T, Yang X, et al (2009).** Traditional Chinese medicinal herbs for the treatment of idiopathic chronic

fatigue and chronic fatigue syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*, (4):CD006348. doi: 10.1002/14651858.CD006348.pub2.

Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;10:CD006348.

4. **Knöss W (2017).** Toxicity of herbal medicines: from past to present to future. In: Pelkonen O, Duez P, Vuorela PM, Vuorela H (Eds.), *Toxicology of Herbal Products*, Springer International Publishing, Cham.
5. **Jităreanu A, Trifan A, Vieriu M, et al (2023).** Current Trends in Toxicity Assessment of Herbal Medicines: A Narrative Review. *Processes*, 11(1):83. doi: 10.3390/pr11010083.
6. **National Research Council (US) Committee for the Update of the Guide for the Care and Use of Laboratory Animals (2011).** *Guide for the Care and Use of Laboratory Animals*. 8th edition. Washington (DC): National Academies Press (US). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK54050/> doi: 10.17226/12910.
7. **World Health Organization (2000).** *General Guidelines for Methodologies on Research and Evaluation of Traditional Medicine*. Geneva, Switzerland.
8. **Cục Khoa học Công nghệ và Đào tạo, Bộ Y tế (2015).** Hướng dẫn thử nghiệm tiền lâm sàng và lâm sàng thuốc đông y, thuốc từ dược liệu. Ban hành kèm theo Quyết định số 141/QĐ-K2ĐT về việc Ban hành Tài liệu chuyên môn “Hướng dẫn thử nghiệm tiền lâm sàng và lâm sàng thuốc đông y, thuốc từ dược liệu” ngày 27 tháng 10 năm 2015 của Cục trưởng Cục KHCN&ĐT.
9. **Chaachouay N, Zidane L (2024).** Plant-Derived Natural Products: A Source for Drug Discovery and Development. *Drugs and Drug Candidates*, 3(1):184-207.
10. **Başaran N, Paslı D, Başaran AA (2022).** Unpredictable adverse effects

- of herbal products. Food Chem Toxicol, 159:112762. doi: 10.1016/j.fct.2021.112762.
11. **Nguyễn Đạt Anh, Nguyễn Thị Hương (2013).** Các xét nghiệm thường quy áp dụng trong thực hành lâm sàng. Nhà xuất bản Y học.
 12. **Kalas MA, Chavez L, Leon M, et al (2021).** Abnormal liver enzymes: A review for clinicians. World J Hepatol, 13(11):1688-1698.
 13. **Olayode OA, Daniyan MO, Olayiwola G (2019).** Biochemical, hematological and histopathological evaluation of the toxicity potential of the leaf extract of *Stachytarpheta cayennensis* in rats. J Tradit Complement Med, 10(6):544-554.

SUMMARY

EFFECTS OF KIEN LUC TABLETS ON LIVER AND KIDNEY FUNCTIONS OF WISTAR RATS

**Nguyen Minh Trang¹, Pham Ba Tuyen¹, Le Thi Thuy¹,
Truong Thi Huyen¹, Do Manh Trung¹, Pham Thi Van Anh²,
Mai Phuong Thanh²**

¹Traditional Medicine Hospital, Ministry of Public Security

²Hanoi Medical University

Objective: This study aimed to investigate the effects of Kien Luc tablets on liver and kidney functions in experimental animals following repeated usage. **Methods:** Healthy Wistar rats were given Kien Luc at doses of 1.8 tablets/kg/day and 5.4 tablets/kg/day for 8 consecutive weeks. Blood samples were analyzed for biochemical parameters before treatment, after four-week, and eight-week treatment. Liver and kidney tissue samples were isolated at the end of the study for histopathological analysis. **Results:** Data showed that Kien Luc tablets at both tested doses did not lead to significant changes in biochemical parameters to evaluate liver (AST, ALT, albumin, total cholesterol, total bilirubin) and kidney (creatinine) functions in rats. **Conclusion:** The results of this study have shown that the administration of Kien Luc did not cause harmful effects on the biochemical parameters of the liver and kidneys at the tested doses.

Keywords: Kien Luc, liver, kidney, biochemical, rat.

THỰC TRẠNG HIỂU BIẾT CỦA SINH VIÊN KHỐI NGÀNH SỨC KHỎE TRƯỜNG ĐẠI HỌC PHENIKAA VỀ CHUYÊN NGÀNH PHỤC HỒI CHỨC NĂNG

Hà Thúy Ngân¹, Đoàn Ngân Hoa¹, Cao Minh Châu¹

¹Trường Đại học Phenikaa

Tác giả chịu trách nhiệm khoa học: **Cao Minh Châu**

Tác giả liên hệ chính: **Hà Thúy Ngân**

Email: ngan.hathuy@phenikaa-uni.edu.vn

Ngày tiếp nhận: 14/5/2024

Ngày phản biện: 25/6/2024

Ngày chấp nhận đăng: 25/6/2024

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá hiểu biết về Phục hồi chức năng (PHCN) của sinh viên khối ngành sức khỏe trường Đại học Phenikaa. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang trên 130 sinh viên khối ngành sức khỏe trường Đại học Phenikaa với cách chọn mẫu thuận tiện. **Đối tượng** được phỏng vấn bằng bộ câu hỏi về chuyên ngành PHCN: sự phổ biến, lĩnh vực của chuyên ngành, sự hiểu lầm. **Kết quả:** Chuyên ngành PHCN phổ biến với sinh viên khối ngành sức khỏe, 99% sinh viên biết tới chuyên ngành; 26,9% sinh viên trả lời đúng tất cả các lĩnh vực. Mức độ hiểu biết về chuyên ngành PHCN của nhóm đã từng học về PHCN cao hơn so với nhóm chưa từng, tỉ lệ trả lời đúng tất cả các câu của hai nhóm lần lượt là 58,8% và 6,4% ($p < 0,05$). 50,8% đối tượng nhầm lẫn giữa chuyên ngành PHCN và Y học cổ truyền; 73,8% cho rằng các Kỹ thuật viên PHCN thực hiện các công việc của Điều dưỡng. **Kết luận:** Dữ liệu từ nghiên cứu của chúng tôi cho thấy, sự hiểu biết của sinh viên khối ngành sức khỏe Trường Đại học Phenikaa đối với chuyên ngành PHCN còn ở mức trung bình và kém. Tỉ lệ đối tượng nghiên cứu trả lời đúng các định nghĩa, các lĩnh vực chuyên ngành dao động từ 20-50%. Còn có sự hiểu lầm khá lớn của sinh viên về lĩnh vực hoạt động cũng như công việc của các Kỹ thuật viên PHCN tại bệnh viện. Cần các nghiên cứu khảo sát trên số lượng sinh viên lớn hơn, đầy đủ tất cả các chuyên ngành trong khối sức khỏe, để đánh giá khách quan hơn.

Từ khóa: Phục hồi chức năng, hiểu biết, khối ngành sức khỏe.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Theo Tổ chức Y tế thế giới WHO, Phục hồi chức năng (PHCN) được định nghĩa là một tập hợp các biện pháp can thiệp được thiết kế để tối ưu hoá chức năng và giảm thiểu tình trạng khuyết tật ở những cá nhân khi xem xét tình trạng sức khỏe tương tác với môi trường của họ².

Hiện nay, trên thế giới ước tính có khoảng 2,4 tỷ người sẽ được hưởng lợi về sức khỏe nếu được PHCN⁵. Tại Việt Nam, theo kết quả điều tra quốc gia lần đầu tiên về người khuyết tật năm 2016-2017, hơn 7% dân số từ 2 tuổi trở lên- khoảng 6,2 nghìn người là người khuyết tật và con số này có xu hướng tăng lên do xu hướng già hóa dân số [1]. Do vậy, PHCN có vai trò rất quan trọng và nhu cầu sử dụng các dịch vụ PHCN là rất lớn. Tuy nhiên, hiện nay vẫn

còn có những nhận thức sai lầm về chuyên ngành PHCN ngay cả đối với các nhân viên trong hệ thống y tế. Vậy nên để người khuyết tật được sử dụng các dịch vụ PHCN cần thiết, toàn bộ nhân viên trong hệ thống y tế cần có nhận thức đúng và đầy đủ về PHCN.

Trong môi trường đại học, sinh viên khối ngành sức khỏe được coi là những người sẽ đảm nhận vai trò quan trọng trong tương lai trong việc cung cấp dịch vụ này. Tuy nhiên, hiện vẫn chưa có nhiều thông tin về mức độ hiểu biết và nhận thức của sinh viên khối ngành sức khỏe về chuyên ngành PHCN. Do vậy, chúng tôi thực hiện đề tài “Thực trạng hiểu biết của sinh viên khối ngành sức khỏe trường Đại học Phenikaa về chuyên ngành Phục hồi chức năng” với mục tiêu đánh giá sự hiểu biết về PHCN của

sinh viên khối ngành sức khỏe trường Đại học Phenikaa.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Đối tượng nghiên cứu bao gồm sinh viên khối ngành sức khỏe Trường Đại học Phenikaa chưa tốt nghiệp tự nguyện tham gia nghiên cứu.

2.2 Phương pháp nghiên cứu

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

- Chọn mẫu thuận tiện.

- Các biến số và chỉ số nghiên cứu được thu thập theo mẫu bệnh án nghiên cứu, bao gồm:

+ Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu: tuổi, chuyên ngành, khoá sinh viên

+ Mức độ hiểu biết của sinh viên khối ngành sức khỏe về các lĩnh vực trong chuyên ngành PHCN:

+ Mức độ hiểu biết của sinh viên khối ngành sức khỏe về các can thiệp trong các lĩnh vực chuyên ngành PHCN:

+ Hiểu lầm của sinh viên khối ngành sức khỏe về chuyên ngành PHCN với Y học cổ truyền, công việc của Kỹ thuật viên PHCN với Điều dưỡng tại Bệnh viện.

- Quy trình thực hiện:

+ Tập huấn cho người phỏng vấn về phiếu khảo sát

+ Thực hiện phỏng vấn sinh viên khối ngành sức khỏe Trường Đại học Phenikaa chưa tốt nghiệp tự nguyện tham gia nghiên cứu và ghi lại kết quả vào phiếu.

+ Ghi chép, hoàn thành quá trình phỏng vấn.

2.3 Thời gian và địa điểm nghiên cứu

Đề tài được tiến hành nghiên cứu tại Trường Đại học Phenikaa. Từ tháng 10 năm 2023 đến tháng 6 năm 2024

2.4 Thu thập và xử lý số liệu

Số liệu được thu thập theo phiếu khảo sát và lưu và nhập trên mẫu Google Form, xử lý trên Excel 2023 và phần mềm Stata 17.0. Số liệu được trình bày theo tỷ lệ %, trung bình, độ lệch chuẩn và giá trị p.

2.5. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu tuân thủ các quy định về nguyên tắc đạo đức trong nghiên cứu Y sinh học. Đối tượng nghiên cứu được giải thích rõ ràng đầy đủ về nghiên cứu trước khi quyết định tham gia nghiên cứu. Đối tượng tham gia có quyền rút lui tại bất cứ thời điểm nào và từ chối trả lời bất cứ câu hỏi nào của nghiên cứu mà không bị phân biệt đối xử.

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 1. Đặc điểm chung của các đối tượng nghiên cứu

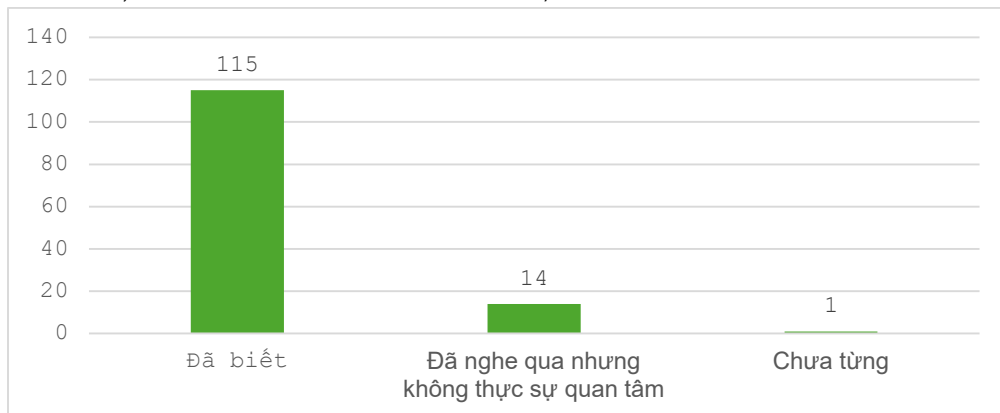
Đặc điểm		Đối tượng nghiên cứu
Tuổi		20 ± 5,6
Chuyên ngành	Dược	4 (3,1%)
	Điều dưỡng	30 (23,1%)
	Kỹ thuật PHCN	53 (40,7%)
	Kỹ thuật xét nghiệm y học	26 (20,0%)
	Răng hàm mặt	7 (5,4%)
	Y khoa	20 (7,7%)
	Tổng	130 (100%)
Năm đại học	Năm 1	43 (33,1%)
	Năm 2	46 (35,4%)
	Năm 3	34 (26,1%)
	Năm 4	7 (5,4%)
	Tổng	130 (100%)

Nhận xét: Tuổi trung bình của các đối tượng nghiên cứu là $20 \pm 5,6$, với người lớn tuổi nhất là 27 tuổi, người thấp tuổi nhất là 18 tuổi. Độ tuổi phù hợp với đối tượng là sinh viên đại học.

Các đối tượng nghiên cứu phần lớn là sinh viên năm hai và năm nhất với tỉ lệ lần lượt là 35,4% (46 đối tượng) và 33,1% (43 đối tượng); tiếp theo là 34 sinh viên năm 3 chiếm 26,1% và 7 sinh viên năm cuối

chiếm 5,4%. Các đối tượng thuộc chuyên ngành Kỹ thuật PHCN tham gia khảo sát nhiều nhất, với 53 đối tượng, chiếm 40,7%, tiếp theo lần lượt là sinh viên các chuyên ngành Kỹ thuật xét nghiệm y học (20%), điều dưỡng (23,1%).

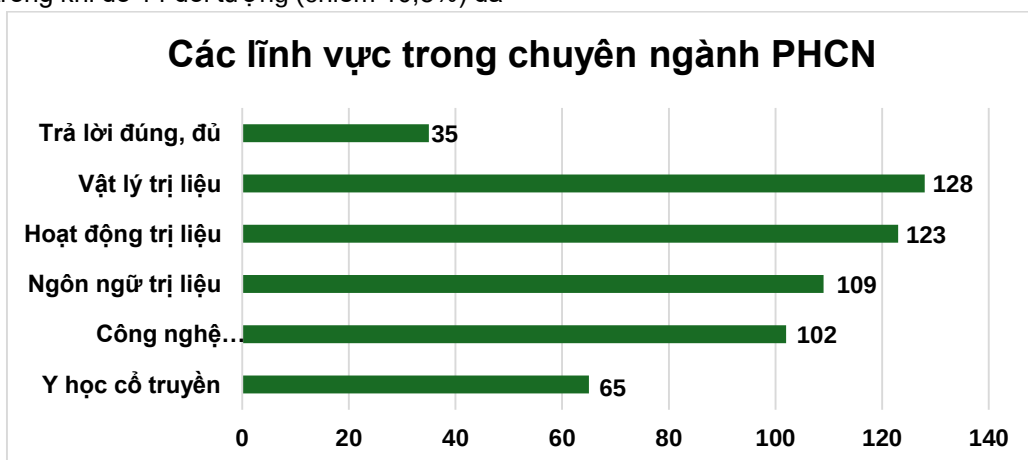
Các chuyên ngành Y khoa, Răng hàm mặt, Dược số lượng đối tượng nghiên cứu khá ít với tỉ lệ lần lượt là 7,7%; 5,4% và 3,1%.



Biểu đồ 1. Sự phổ biến của chuyên ngành PHCN đối với sinh viên khối ngành sức khỏe

Nhận xét: Khi được hỏi về chuyên ngành PHCN, 115 đối tượng nghiên cứu (chiếm 88,5%) đã biết về chuyên ngành, trong khi đó 14 đối tượng (chiếm 10,8%) đã

từng nghe qua nhưng không thực sự quan tâm và chỉ có 1 đối tượng chưa từng biết đến chuyên ngành.



Biểu đồ 2. Sự hiểu biết của sinh viên khối ngành sức khỏe về các lĩnh vực trong chuyên ngành PHCN

Nhận xét: Khi khảo sát sự hiểu biết của sinh viên khối ngành sức khỏe về các lĩnh vực trong chuyên ngành PHCN ta thấy được lĩnh vực Vật lý trị liệu được chọn nhiều nhất cụ thể là 128 đối tượng nghiên

cứu (chiếm 98,5%). Sau đó đến lĩnh vực Hoạt động trị liệu với 123 đối tượng (chiếm 94,6%) và ngôn ngữ trị liệu có 109 đối tượng (chiếm 83,8%). Cuối cùng là Công nghệ dụng cụ trợ giúp có 102 đối tượng

nghiên cứu (chiếm 78,5%) và Y học cổ truyền gồm 65 đối tượng (chiếm 50%). Số đối tượng trả lời đúng tất cả các đáp án đạt 26,9% (35 đối tượng).

Bảng 2. So sánh tỉ lệ sinh viên trả lời đúng tất cả các lĩnh vực chuyên ngành PHCN

Trả lời	Đúng tất cả % (N)	Không đúng % (N)	Tổng % (N)	p
Nhóm sinh viên				
Đã từng học về PHCN	58,8% (30)	41,2% (21)	100% (51)	0,0143
Chưa từng học về PHCN	6,3% (5)	93,7% (74)	100% (79)	

Nhận xét: Các đối tượng nghiên cứu được chia thành hai nhóm, nhóm sinh viên đã từng học các học phần về chuyên ngành PHCN (gồm các bạn sinh viên Kỹ thuật PHCN, sinh viên Điều dưỡng năm 3 và năm 4) và nhóm sinh viên chưa học về các học phần PHCN (còn lại). Khi so sánh mức độ

hiểu biết về PHCN và các lĩnh vực trong chuyên ngành, nhóm từng học có 58,8%(30 sinh viên) trả lời đúng tất cả các câu hỏi; trong khi đó nhóm chưa từng học chỉ có 6.3% (5 sinh viên) trả lời đúng tất cả các câu. Sự khác biệt giữa hai nhóm là có ý nghĩa với $p < 0,05$.

Bảng 2. Những hiểu lầm về lĩnh vực hoạt động của chuyên ngành PHCN với Y học cổ truyền và Điều dưỡng

Nội dung	Chuyên ngành PHCN có thuộc Y học cổ truyền không?		Kỹ thuật viên PHCN có thực hiện các công việc của Điều dưỡng không?	
	n	%	n	%
Có	66	50,8%	96	73,8%
Không	64	49,2%	34	26,2%
Tổng	130	100%	130	100%

Nhận xét: Đối tượng tham gia nghiên cứu sự hiểu biết ngành PHCN, hầu hết các sinh viên đang có sự hiểu lầm về các lĩnh vực hoạt động PHCN với các chuyên ngành khác được chia nhỏ làm 2 nội dung:

- Khi được hỏi chuyên ngành PHCN có thuộc Y học cổ truyền không? Tỉ lệ các sinh viên bình chọn “Có” hoặc “Không” số lượng bình chọn tương đương nhau. Trong đó, có 66 đối tượng chọn “Có” chiếm 50.8%; 64 đối tượng chọn “Không” chiếm 49,2%.

- Nội dung 2: Số lượng bình chọn “Có” đối với các kỹ thuật viên PHCN thực hiện công việc của điều dưỡng chiếm 96 đối tượng (73,8%); tỉ lệ bình chọn “Không” chiếm 26,2% với 34 đối tượng còn lại.

4. BÀN LUẬN

Chúng tôi nhận thấy, đối với sinh viên khối ngành sức khỏe của trường Đại học Phenikaa, đại đa số các đối tượng được khảo sát đã từng nghe đến hoặc tìm hiểu về chuyên ngành PHCN. Rõ ràng, chuyên ngành PHCN đang ngày một phổ biến và biết đến nhiều hơn. Chuyên ngành là một lựa chọn tiềm năng mà các bạn học sinh có nhu cầu tìm hiểu trước khi bước vào Đại học. Hơn thế nữa, trong thời đại 4.0, việc phát triển mạnh mẽ của các phương tiện truyền thông số cùng với các tuyên truyền chính sách phát triển chuyên ngành PHCN đang chứng minh tính hiệu quả của mình. Khi đi sâu vào đánh giá sự hiểu biết các lĩnh vực trong chuyên ngành, có đến 50% đối

tượng khảo sát nhận định rằng Y học cổ truyền thuộc chuyên ngành PHCN. Tỷ lệ trả lời đúng tất cả các lĩnh vực của chuyên ngành chỉ đạt 26,9% (35 đối tượng). Đây là con số khá khiêm tốn, so với tỷ lệ 99% đã nghe hoặc biết đến chuyên ngành. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi khá tương đồng với các nghiên cứu trên thế giới. Nghiên cứu của Zoltán Dénes và CS (2012)¹, khảo sát bằng bảng câu hỏi về kiến thức PHCN trên ba nhóm đối tượng: 40 bác sĩ làm việc trong bệnh viện đa khoa có khu PHCN, 42 sinh viên y khoa năm cuối của Đại học Semmelweis và 39 thực tập sinh ngành y học PHCN. Kết quả thu được chỉ có một nửa số người khảo sát trả lời đúng các câu hỏi về chuyên ngành PHCN; rất ít người có thể xác định được các phạm trù cơ bản. Năm 2015, Piotr Tederko và CS thực hiện nghiên cứu về đánh giá hiểu biết của sinh viên Y khoa về PHCN Y học thể chất tại các trường đại học Hungary, Balan và Croatia để đánh giá hiểu biết của các bác sĩ y khoa và sinh viên y về Vật lý trị liệu và PHCN cũng thu được kết quả tương tự⁴. Kết quả nghiên cứu cho thấy kiến thức về định nghĩa người khuyết tật và PHCN còn kém (Tỷ lệ trả lời đúng về định nghĩa người khuyết tật và PHCN trên từng đối tượng là: 58% và 35% đối với sinh viên y khoa, 39% và 30% với các chuyên gia không thuộc lĩnh vực; 72% và 62% với các sinh viên thuộc chính lĩnh vực PHCN.) Năm 2019, Bryan Le và CS đã thực hiện đánh giá về nhận thức, thái độ và sự hiểu biết của sinh viên Y khoa tại trường Đại học Brown về PHCN và Y học thể chất, chỉ có 53% đối tượng hiểu về cụm từ PHCN; 61% không biết và hoàn toàn không biết về các đối tượng can thiệp mà PHCN hướng tới[2]. Nghiên cứu này khá tương đồng với kết quả nghiên cứu của chúng tôi. Nhìn chung, tỷ lệ sinh viên thuộc khối sức khỏe về chuyên ngành biết và hiểu về chuyên ngành PHCN còn khá thấp. Các tác giả có đưa ra một số luận điểm chung giải thích cho kết quả này như: sinh viên khối ngành sức khỏe được tiếp cận về PHCN và Y học thể chất khá muộn, thường

là những năm đào tạo cuối bậc Đại học. Bryan Le và CS còn nhận thấy, việc đào tạo dưới hình thức “gói” (module) nhưng không bao gồm PHCN và Y học thể chất khiến sinh viên đánh giá sai lầm về lợi ích can thiệp PHCN cũng như ý nghĩa chuyên ngành[2]. Đó cũng là những đặc điểm đào tạo tại địa điểm nghiên cứu của chúng tôi. Đối với sinh viên Y khoa, việc đào tạo về PHCN khá ngắn và vào năm học thứ 5 tại trường. Một số chuyên ngành trong khối sức khỏe còn không có học phần liên quan đến chuyên ngành. Đây có vẻ là rào cản khá lớn đối với các bạn sinh viên khi tiếp cận chuyên ngành, cần có những hình thức tổ chức phù hợp để nâng cao hiểu biết cũng như nhận thức của sinh viên khối sức khỏe với chuyên ngành. Các đối tượng khảo sát được chia thành hai nhóm: nhóm đã từng học các học phần chuyên ngành PHCN và nhóm chưa từng học để đánh giá mức độ hiểu biết. Chúng tôi nhận thấy có sự khác biệt rõ ràng giữa hai nhóm sinh viên. Nhóm sinh viên đã từng học (gồm sinh viên chuyên ngành Kỹ thuật PHCN và Sinh viên Điều dưỡng năm 3 và 4) có 58,8% trả lời đúng tất cả các câu hỏi về các lĩnh vực PHCN trong khi nhóm còn lại tỷ lệ này chỉ là 6,4%. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê ($p=0,0143<0,05$), cho thấy chương trình đào tạo rõ ràng có tác động rất lớn đến sự hiểu biết của sinh viên. Chúng tôi tin rằng, những hiểu biết này tạo tiền đề tốt cho sự làm việc nhóm và phối hợp liên ngành trong Y tế trong tương lai. Đây cũng là một gợi ý cho chúng tôi về việc tổ chức các khóa đào tạo ngắn về chuyên ngành đối với sinh viên khối ngành sức khỏe để tăng sự hiểu biết của sinh viên.

Khi đánh giá về những hiểu lầm về chuyên ngành PHCN, từ bảng 3 chúng tôi nhận thấy chuyên ngành này còn bị nhầm lẫn khá nhiều với chuyên ngành Y học cổ truyền với 50,8% số đối tượng cho rằng hai chuyên ngành là một. Sự nhầm lẫn này bắt nguồn từ sự chưa phổ biến của chuyên ngành trong cộng đồng, cũng như do thiếu nguồn nhân lực mà đa số ở các bệnh viện

tuyến huyện, các phòng khám và một số bệnh viện tuyến tỉnh, PHCN và Y học cổ truyền thường được tổ chức ở cùng một khoa hành chính, dẫn đến hiểu lầm về các mảng chuyên môn đối với người bệnh và xã hội. Cũng như vậy, có đến 73,8% đối tượng khảo sát cho rằng các Kỹ thuật viên PHCN thực hiện các công việc của Điều dưỡng tại Bệnh viện. Nhìn vào kết quả này, chúng tôi cho rằng một phần các bạn sinh viên chưa đi làm tại bệnh viện nên chưa rõ sự phối hợp các chuyên ngành, một phần cũng thể hiện công tác PHCN chưa được đánh giá đúng tại cộng đồng và trong xã hội.

Như vậy, chính các bạn sinh viên khối ngành sức khỏe chưa hiểu được hết vai trò và lợi ích của chuyên ngành PHCN; đây có vẻ là một rào cản lớn để phối hợp điều trị giữa các chuyên ngành và giảm đi lợi ích người bệnh có thể nhận được trong y tế.

Gần đây, chuyên ngành PHCN ngày càng được biết đến và phổ biến hơn tại Việt Nam. Chúng tôi tin rằng, việc tổ chức những buổi tọa đàm, trao đổi, chia sẻ hay những hình thức truyền thông khác sẽ giúp chuyên ngành tiếp cận ngày càng tốt hơn đến không chỉ riêng sinh viên khối ngành sức khỏe trường Đại học Phenikaa mà còn cả đến cộng đồng và toàn xã hội. Đặc biệt với sinh viên khối ngành sức khỏe, những lớp học chuyên đề ngắn về chuyên ngành PHCN sẽ giúp các bạn có thêm kiến thức chuyên ngành, đồng thời tạo tiền đề thuận lợi cho việc phối hợp điều trị liên ngành tại cơ sở làm việc y tế trong tương lai, mang lại lợi ích tối đa cho người bệnh. Thiết kế nghiên cứu của chúng tôi còn một số hạn chế về mặt đối tượng cũng như bộ câu hỏi khảo sát cần mang tính khái quát hóa hơn. Cuộc khảo sát với cỡ mẫu còn nhỏ, cũng như chưa đồng nhất giữa các đối tượng nghiên cứu. Các nghiên cứu trong tương lai có thể thực hiện với cỡ mẫu lớn hơn, thực hiện so sánh mức độ hiểu biết giữa các chuyên ngành, giữa các khóa đào tạo. Chúng tôi cũng đề xuất nghiên cứu về thay đổi hiểu biết, thái độ và hành vi của sinh

viên khối ngành sức khỏe sau các khóa đào tạo ngắn hạn về chuyên ngành PHCN.

5. KẾT LUẬN

Nhìn chung, sự hiểu biết của sinh viên khối ngành sức khỏe đối với chuyên ngành PHCN còn ở mức trung bình và kém. Còn có sự hiểu lầm khá lớn của sinh viên về lĩnh vực hoạt động (nhầm lẫn chuyên ngành PHCN với Y học cổ truyền) cũng như công việc của các kỹ thuật viên PHCN với công việc của điều dưỡng.

Lời cảm ơn

Nhóm nghiên cứu trân trọng cảm ơn các bạn sinh viên khối ngành Sức khỏe trường Đại học Phenikaa, Ban giám hiệu Trường cũng như Ban lãnh đạo khoa Kỹ thuật Y học đã tạo điều kiện giúp đỡ trong quá trình thực hiện đề tài.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Dénes Z, Fazekas G, Zsiga K, Péter O (2012). Physicians' and medical students' knowledge on rehabilitation. *Orv Heti*,153(24):954-961. doi:10.1556/OH.2012.29363
2. Gimigliano F, Negrini S (2017). The World Health Organization "Rehabilitation 2030: a call for action." *Eur J Phys Rehabil Med*. 2017;53(2):155-168. doi:10.23736/S1973-9087.17.04746-3
3. Launch of Key Findings of Viet Nam's first large-scale National Survey on People with Disabilities (2016). Accessed May 5, 2024. <https://www.unicef.org/vietnam/press-releases/launch-key-findings-viet-nams-first-large-scale-national-survey-people-disabilities>
4. Le B, Parziale JR (2019). Pre-clinical Medical Students' Attitudes Toward Physical Medicine and Rehabilitation. *R I Med J* 2013, 102(3):26-28.
5. Rehabilitation. Accessed May 5, 2024. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/rehabilitation>
6. Tederko P, Krasuski M, Denes Z, Moslavac S, Likarevic I (2016). What medical doctors and medical students

know about physical medicine and
rehabilitation: a survey from Central

Europe. Eur J Phys Rehabil Med,
52(5):597-605.

SUMMARY

UNDERSTANDING LEVELS OF REHABILITATION PROFESSIONS MAJOR AMONG HEALTH SCIENCES STUDENTS AT PHENIKAA UNIVERSITY

Ha Thuy Ngan¹, Doan Ngan Hoa¹, Cao Minh Chau¹

¹Phenikaa University

Objective: To evaluate the comprehension of Rehabilitation major among health sciences students at Phenikaa University. **Research Design and Participants:** A cross-sectional descriptive study involved 130 health students from Phenikaa University, selected using convenient sampling. Participants were interviewed using a questionnaire focusing on various aspects of the rehabilitation specialty, including its popularity, scope, and common misconceptions. **Results:** The rehabilitation major was found to be widely recognized among health students, with 99% of participants indicating awareness of the program. However, only 26.9% of students were able to accurately identify all fields within the specialty. Moreover, students who had previous exposure to rehabilitation studies demonstrated significantly higher levels of knowledge compared to those without such exposure, with correct response rates of 58.8% and 6.4% respectively ($p < 0.05$). Additionally, 50.8% of subjects exhibited confusion between rehabilitation majors and traditional medicine, while 73.8% mistakenly believed that Rehabilitation Technicians primarily engage in nursing tasks. **Conclusion:** The findings of this study reveal that the understanding of the rehabilitation major among health students at Phenikaa University remains relatively limited, with only 20-50% of respondents providing accurate definitions and specialized field identification. Furthermore, there exists a notable misconception regarding the scope of activities and responsibilities of Rehabilitation Technicians within hospital settings. Future research endeavors should encompass a larger sample size, encompassing students from diverse health-related majors, to facilitate a more comprehensive and objective assessment.

Keywords: rehabilitation, comprehension, health sector.

**TỐC ĐỘ DÒNG CHẢY ĐỘNG MẠCH NÃO GIỮA
TRÊN SIÊU ÂM DOPPLER XUYÊN SỌ SAU LẤY HUYẾT KHỐI
Ở BỆNH NHÂN NHỒI MÁU NÃO CẤP**

Lê Thị Mỹ^{1,2}, Hà Hữu Quý², Trần Anh Tuấn^{2,3},

Hồ Văn Hùng^{1,2}, Nguyễn Thanh Bình^{1,4}

¹Trường Đại học Y Hà Nội, ²Bệnh viện Bạch Mai

³Đại học Y Dược Đại học Quốc Gia Hà Nội

⁴Bệnh viện Lão khoa Trung ương

Tác giả chịu trách nhiệm khoa học: **Nguyễn Thanh Bình**

Tác giả liên hệ chính: **Lê Thị Mỹ**

Email: mytu.88@gmail.com

Ngày tiếp nhận: 17/05/2024

Ngày phản biện: 25/6/2024

Ngày chấp nhận đăng: 25/6/2024

TÓM TẮT

Mục tiêu: Xác định tỷ số tốc độ dòng chảy động mạch (ĐM) não giữa trên siêu âm doppler xuyên sọ (transcranial doppler - TCD) trong vòng 72 giờ sau khi lấy huyết khối (LHK) cơ học và phân tích một số yếu tố liên quan. **Đối tượng và phương pháp:** Mô tả cắt ngang trên bệnh nhân tái thông TICI 2b-2c-3 (Thrombolysis in Cerebral Infarction) bằng phương pháp LHK cơ học sau tắc ĐM não giữa, bệnh nhân được chụp MRI sọ não sau 24 giờ và thực hiện TCD trong vòng 72 giờ sau LHK. **Kết quả:** 26 BN tham gia nghiên cứu (tuổi trung bình 63 ± 18 , 47% là nữ). 8 bệnh nhân với tỷ số tốc độ ĐM não giữa $\geq 1,3$ và 18 bệnh nhân có tỷ số tốc độ ĐM não giữa $< 1,3$. Trong đó, 4 bệnh nhân chuyển dạng chảy máu não (CMN) có tỷ số tốc độ ĐM não giữa $\geq 1,3$, và 10 bệnh nhân chuyển dạng CMN có tỷ số tốc độ $< 1,3$, cho thấy không có mối liên quan giữa chuyển dạng CMN và tỷ số tốc độ ($p = 0,8$). Điểm NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale) tại thời điểm xuất viện của hai nhóm tỷ số tốc độ ĐM não giữa không có sự khác biệt có ý nghĩa ($5,5 [3,75-13,2]$ so với $3,5 [1,00-7,00]$, $p = 0,13$). Tuy nhiên, LHK trong vòng 5 giờ có tỷ số tốc độ ĐM não giữa cao hơn so với nhóm LHK trong vòng 7,5 giờ, mối liên quan này có ý nghĩa thống kê ($p < 0,01$). **Kết luận:** Nghiên cứu của chúng tôi không chỉ ra được mối liên quan giữa chỉ số tốc độ của ĐM não giữa trên TCD sau LHK cơ học với chuyển dạng CMN, cũng như kết cục bệnh nhân sau khi ra viện.

Từ khóa: lấy huyết khối; TCD; tỷ số tốc độ động mạch não giữa, chuyển dạng chảy máu não.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Điều trị nhồi máu não đã đạt được những tiến bộ đáng kể trong những năm gần đây, đặc biệt là với sự ra đời của phương pháp lấy huyết khối (LHK) cơ học vào năm 2015. Mặc dù hiệu quả của phương pháp điều trị này cho phép tái thông khoảng 80% các trường hợp tắc mạch lớn, nhưng chỉ 50% bệnh nhân đạt được kết cục tốt [1].

Thay đổi huyết động não sau khi tái thông cũng đã được nghiên cứu nhiều

trước đây và còn nhiều tranh cãi về ảnh hưởng lên kết cục bệnh nhân. Các sự thay đổi về lưu lượng máu đều có thể gây ra các tổn thương não, thường gặp là chuyển dạng CMN [2], [3]. Các chuyển dạng CMN lớn biểu hiện bằng chảy máu nhu mô là một biến chứng nặng và thường gây tiến triển thần kinh nặng lên, tăng nguy cơ tử vong [4]. Tuy nhiên, các chuyển dạng CMN nhỏ biểu hiện các chấm chảy máu và hiện vẫn còn tranh cãi liệu có ảnh hưởng tới kết cục của bệnh nhân [5].

Để đánh giá lưu lượng máu não sau khi tái thông mạch máu, có nhiều phương pháp được sử dụng như xung tưới máu (Arterial Spin Labeling - ASL) trên cộng hưởng từ (MRI), chụp cắt lớp vi tính phát xạ đơn photon (SPECT) và đánh giá tốc độ dòng chảy động mạch bằng TCD [4], [5]. TCD là phương pháp không xâm lấn, chi phí thấp, không nhiễm tia X, có thể thực hiện tại giường bệnh và có thể lặp lại cũng như theo dõi liên tục nếu cần thiết. Trong chẩn đoán siêu âm thần kinh, Kneihsl và cộng sự đề xuất tỷ số tốc độ của ĐM não giữa vượt quá 1,3 là yếu tố nguy cơ của chuyển dạng CMN sau LHK cơ học [6].

Do đó, chúng tôi tiến hành nghiên cứu với mục tiêu sau đây: Xác định tỷ số tốc độ dòng chảy ĐM não giữa trên siêu âm doppler xuyên sọ TCD sau khi LHK cơ học và phân tích một số yếu tố liên quan.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1 Đối tượng nghiên cứu

Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân: bệnh nhân ≥ 18 tuổi, tắc ĐM não giữa cấp

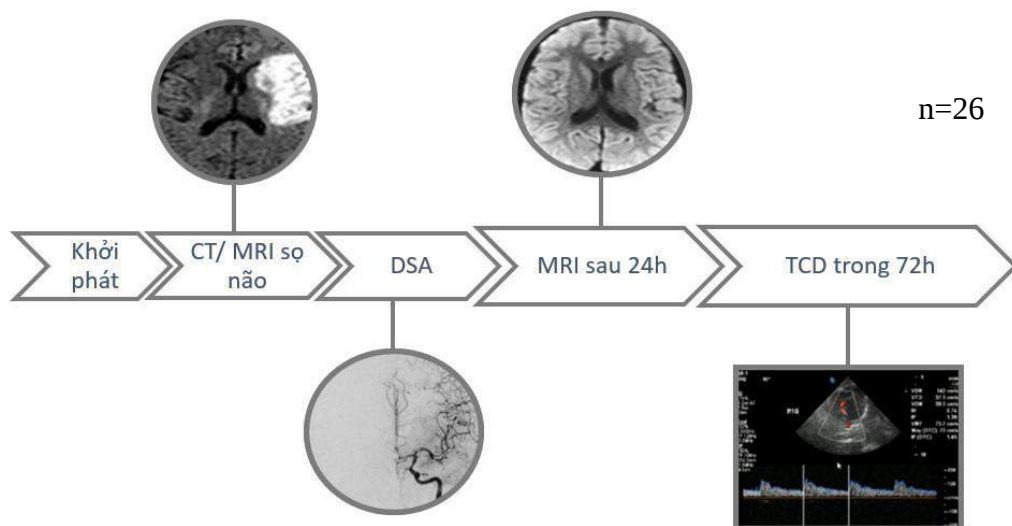
tính được chẩn đoán bằng cắt lớp vi tính mạch máu hoặc cộng hưởng từ mạch máu, điểm NIHSS ≥ 6 lúc nhập viện, điều trị LHK cơ học tái thông TICI $\geq 2b$, có hoặc không có tiêu sợi huyết, MRI được thực hiện trong khoảng từ 24 giờ sau khi LHK, TCD trong vòng 72 giờ sau LHK.

Tiêu chuẩn loại trừ: không có cửa sổ thái dương, hẹp động mạch đối bên hoặc cùng bên $> 70\%$, tái tắc mạch sớm sau khi tái thông và tắc đoạn M2 động mạch não giữa.

Nghiên cứu của chúng tôi thực hiện trên 26 bệnh nhân.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

- Thiết kế nghiên cứu: mô tả cắt ngang hồi cứu, phương pháp chọn mẫu thuận tiện. Địa điểm tại khoa thần kinh bệnh viện Đại học Poitiers. Thời gian nghiên cứu là 01/11/2023 – 30/04/2024. Chúng tôi thu thập dữ liệu của các bệnh nhân theo mẫu bệnh án nghiên cứu thống nhất. Dưới đây là sơ đồ nghiên cứu của chúng tôi:



Hình 1. Sơ đồ thiết kế nghiên cứu

- Các biến số nghiên cứu

+ Các đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu gồm tuổi, giới, tiền sử bệnh, điểm NIHSS lúc nhập viện, điểm NIHSS lúc ra viện, tiêu sợi huyết đường tĩnh mạch, điểm ASPECT (Alberta Stroke Programme

Early CT), thời gian lấy huyết khối và thời gian từ khi lấy huyết khối đến khi bệnh nhân được làm TCD.

+ Chụp cộng hưởng từ sọ não

Tất cả các bệnh nhân đều được chụp MRI sọ não sau can thiệp trong vòng 24 giờ

sau LHK, sử dụng máy MRI 3Tesla hãng Siemens. Các xung bao gồm T1, T2, T2 FLAIR, T2*, DW, ADC, TOF 3D.

Chẩn đoán và định nghĩa chuyển dạng CMN theo phân loại của ECASS gồm có: không có chuyển dạng CMN; HI-1 biểu hiện các chấm chảy máu; HI-2 chấm chảy máu hợp lại, không gây hiệu ứng khối; PH-1 chảy máu nhu mô < 30% diện tích vùng nhồi máu, gây hiệu ứng khối nhẹ; PH-2 chảy máu nhu mô > 30% diện tích vùng nhồi máu với hiệu ứng khối đáng kể [7].

+ Siêu âm doppler xuyên sọ

Các bệnh nhân được làm TCD trong vòng 72 giờ sau LHK, thực hiện bằng máy siêu âm Philips EPIQ7C, đầu dò tần số 2 đến 5 MHz, do các bác sĩ chuyên khoa mạch máu thực hiện. Các quy trình thực hiện bao gồm:

Bước 1: đánh giá tốc độ dòng chảy, chỉ số kháng trở của các động mạch nội sọ qua cửa sổ thái dương (động mạch não giữa, động mạch não trước, động mạch não sau và đoạn tận động mạch cảnh trong) và cửa sổ chẩm (đoạn V4 của động mạch đốt sống

và động mạch thân nền).

Bước 2: đánh giá tỷ số tốc độ động mạch não giữa bằng công thức sau:

$$\text{Tỷ số tốc độ} = \frac{\text{Tốc độ dòng chảy trung bình của MCA cùng bên}}{\text{Tốc độ dòng chảy trung bình của MCA đối bên}}$$

Đặt ngưỡng tỷ số tốc độ là 1.3.

2.3. Xử lý và phân tích số liệu

Sử dụng chương trình xử lý số liệu thống kê SPSS 22.0 và phần mềm Excel để tính các thông số thực nghiệm: số trung bình, phương sai, độ lệch chuẩn.

Các trị số được trình bày dưới dạng số trung bình, độ lệch chuẩn (SD), kiểm định sự khác biệt thống kê bằng test Student (T-test) với độ tin cậy 95%.

2.4. Đạo đức nghiên cứu

Bệnh nhân tự nguyện gia nghiên cứu, phương pháp thu thập số liệu không ảnh hưởng đến sức khỏe, bệnh nhân không phải trả bất kì chi phí nào cho nghiên cứu.

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Trong tổng số 26 bệnh nhân, tuổi trung bình là $67,3 \pm 18$. Tỷ lệ nam chiếm 53% cao hơn so với nữ giới là 47%. Điểm NIHSS trung bình lúc nhập viện là $13,8 \pm 5,2$ điểm.

Bảng 1. Một số đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Giới tính	
Nam (n,%)	14 (53)
Nữ (n,%)	52 (47)
Tuổi	
Trung vị [Q25-75]	66.5 [56-82.5]
Tiền sử bệnh	
Tăng huyết áp (n, %)	17 (65)
Đái tháo đường (n,%)	0 (0)
Rối loạn lipid máu (n,%)	8 (30)
Biến cố mạch máu (n,%)	10 (38)
Rung nhĩ (n,%)	4 (15)
Hút thuốc lá (n,%)	9 (34)
Thuốc kháng đông đang sử dụng	
Chống ngưng tập tiểu cầu (n,%)	9 (34)
Chống đông liều điều trị (n,%)	4 (15)
Điểm NIHSS lúc nhập viện	
Trung vị [Q25-75]	13.5 [10-18]
Điểm NIHSS lúc ra viện	
Trung vị [Q25-75]	4 [1-7]
Điểm ASPECT	
Trung vị [Q25-75]	7,5 [6,25- 8,75]
Thời gian từ khi khởi phát tới khi lấy huyết khối cơ học (giờ)	
Trung vị [Q25-75]	6 [5- 8,5]
Thời gian từ khi lấy huyết khối tới khi làm TCD (giờ)	
Trung vị [Q25-75]	18,5 [11-35,7]

3.2. Tỷ số tốc độ động mạch não giữa

Bảng 2. Tỷ số tốc độ động mạch não giữa trên siêu âm doppler xuyên sọ

Tỷ số tốc độ ĐM não giữa	Số bệnh nhân (n)	Tỷ lệ (%)
$\geq 1,3$	8	30,8
$< 1,3$	18	69,2

Nhóm bệnh nhân nghiên cứu ghi nhận 8 bệnh nhân có tỷ số tốc độ ĐM não giữa trên siêu âm doppler xuyên sọ $\geq 1,3$ chiếm 30,8% và 18 bệnh nhân có chỉ số tốc

độ ĐM não giữa trên siêu âm doppler xuyên sọ $<1,3$ chiếm 69,2%.

3.3. Một số yếu tố liên quan tới tỷ số tốc độ động mạch não giữa

Bảng 3. Mối liên quan giữa tỷ số tốc độ động mạch não giữa và một số yếu tố

Đặc điểm của bệnh nhân	Tỷ số tốc độ của ĐM não giữa $\geq 1,3$; n=8	Tỷ số tốc độ của ĐM não giữa $<1,3$, n=18	Giá trị p
Đặc điểm chung			
Tuổi (năm), trung vị [Q25-75]	61,0 [56,0-72,8]	75,4 [55,5-85,0]	0,33
Nữ giới n (%)	3 (37)	9(50)	0,56
Tiền sử bệnh n (%)			
Tăng huyết áp	6 (75)	11(61)	0,49
Rối loạn lipid máu	2(25)	6(33)	0,82
Đái tháo đường	0	0	
Biến cố mạch máu	3(37)	7(38)	0,94
Hút thuốc lá	3 (37)	6(33)	0,84
Rung nhĩ	1(12)	3(16)	0,78
Tiền sử dùng thuốc chống kết tập tiểu cầu	1(12)	8(44)	0,06
Tiền sử dùng thuốc chống đông	2(25)	2(11)	0,44
Các đặc điểm trước khi lấy huyết khối			
Điểm NIHSS lúc nhập viện, trung vị [Q25-75]	17,0 [12,0-9,0]	12,5 [8,50-16,0]	0,14
Điểm ASPECT, trung vị [Q25-75]	7,00 [5,75-8,00]	7,50 [7,00-9,00]	0,26
Tiêu sợi huyết tĩnh mạch, n (%)	6(75)	10 (56)	0,33
Thời gian từ khi khởi phát tới khi tái thông (giờ), trung vị [Q25-75]	5,00 [4,62-6,00]	7,75[5,70-10,0]	<0,01
Các đặc điểm sau khi lấy huyết khối			
Thời gian từ khi tái thông đến khi thực hiện TCD (giờ), trung vị [Q25-75]	18,5 [17,9-20,0]	18,5 [10,2-37,5]	0,96
Chỉ số kháng trở (RI) trung vị [Q25-75]	0,685 [0,6-0,742]	0,670 [0,6-0,72]	0,67
Điểm NIHSS khi ra viện, trung vị [Q25-75]	5,50 [3,75-13,2]	3,50 [1,00-7,00]	0,13
Biến chứng			
Chuyển dạng chảy máu não (%)	4 (50)	10 (55)	0,8
Chuyển dạng chảy máu não lớn (PH1,2), n (%)	2 (25)	3 (16)	0,33

Không tìm thấy mối liên quan về các đặc điểm lâm sàng, hình ảnh học giữa nhóm có tỷ lệ tốc độ ĐM não giữa $\geq 1,3$ và nhóm có tỷ lệ tốc độ $< 1,3$, ngoại trừ có mối liên quan với thời gian từ khi khởi phát tới khi LHK cơ học.

4. BÀN LUẬN

Sau khi tái thông do tắc mạch lớn, thành mạch não dễ bị tổn thương do sự gia tăng đột ngột lưu lượng máu, có thể gây ra các tổn thương não thường gặp là phù não và chuyển dạng CMN, còn được gọi là tổn thương tái tưới máu [10]. Do vậy, các đánh giá về huyết động sau khi tái thông mạch bằng LHK cơ học, đặc biệt là các thăm dò không xâm lấn như TCD, đã được Bouri và cộng sự đưa vào các tiêu chuẩn chẩn đoán hội chứng tăng tưới máu, từ đó giúp cải thiện quản lý bệnh nhân và giảm biến chứng sau quá trình tái thông mạch [9].

Những bệnh nhân tái thông tối ưu (TICI điểm 3) hoặc dưới mức tối ưu (TICI điểm 2b) có kết cục tốt hơn so với những bệnh nhân được tái thông một phần (TICI điểm 2a) hoặc không tái thông (điểm TICI 0-1) [10]. Tuy nhiên, khoảng 50% mặc dù tái thông tối ưu nhưng kết cục kém, đặc biệt là khi có tình trạng chuyển dạng chảy máu. Chảy máu não là một biến chứng thường gặp sau LHK, đã được báo cáo ở hơn 40% bệnh nhân trong các nghiên cứu [11]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, quan sát thấy sự thay đổi chuyển dạng chảy máu ở hơn một nửa số bệnh nhân (53%).

Trong nghiên cứu của chúng tôi quan sát thấy 30,8% bệnh nhân có tỷ số tốc độ ĐM não trên $\geq 1,3$, trong khi 69,2% bệnh nhân có tỷ số tốc độ ĐM não dưới $< 1,3$. Khi phân tích mối liên quan, chúng tôi không thấy bất kỳ sự khác biệt có ý nghĩa nào về chuyển dạng CMN ở hai nhóm tỷ số tốc độ ĐM não giữa, đồng thời chúng tôi cũng không phát hiện bất kỳ sự khác biệt có ý nghĩa nào về điểm NIHSS tại thời điểm ra viện ở hai nhóm tỷ số tốc độ.

Claudio và cộng sự đánh giá tốc độ tâm thu của ĐM não giữa trên TCD sau 48 giờ và 1 tuần sau khi tái thông sau LHK cho

thấy việc phát hiện sớm tăng tốc độ tâm thu của ĐM não giữa làm tăng nguy cơ chuyển dạng CMN, trong khi huyết động não bình thường hóa sau 1 tuần ở bệnh nhân sau LHK có kết cục tốt hơn sau 3 tháng [12].

Trong nghiên cứu của Kniehls và cộng sự, TCD được thực hiện trong vòng 48 giờ sau LHK đã cho thấy mối liên quan về tỷ số tốc độ ĐM não giữa $\geq 1,3$ làm tăng nguy cơ chuyển dạng CMN [13]. Tuy nhiên, một nghiên cứu được thực hiện bởi Perren và cộng sự cho thấy kết quả ngược lại, nhóm bệnh nhân có tốc độ ĐM não giữa cao hơn 35-40% so với bên đối diện không có sự khác biệt về kết cục lâm sàng với nhóm bệnh nhân còn lại [14].

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy nhóm bệnh nhân LHK sớm thì tỷ lệ tốc độ ĐM não giữa tăng cao hơn so với nhóm LHK muộn. Kết quả này phù hợp với tốc độ ĐM não giữa sau khi được tái thông là lớn nhất ở giai đoạn cấp tính (ngay sau LHK).

Nghiên cứu của chúng tôi có một số hạn chế, cỡ mẫu của chúng tôi tương đối nhỏ và thực hiện TCD trong vòng 72 giờ sau LHK do đó có thể không phản ánh được lợi ích tiềm năng về đánh giá tốc độ dòng chảy và các mối liên quan.

5. KẾT LUẬN

Nghiên cứu của chúng tôi không chỉ ra được mối liên hệ giữa chỉ số tốc độ của ĐM não giữa với chuyển dạng CMN cũng như kết cục bệnh nhân sau khi ra viện. Tuy nhiên chúng tôi thấy tỷ số tốc độ ĐM não giữa cao hơn ở nhóm bệnh nhân LHK sớm. Do vậy, cần có các nghiên cứu trong tương lai với cỡ mẫu lớn hơn, thực hiện TCD ngay sau LHK và theo dõi sau đó để thấy rõ hơn mối liên quan giữa chỉ số huyết động và chuyển dạng CMN cũng như kết cục bệnh nhân.

Lời cảm ơn

Nhóm nghiên cứu trân trọng cảm ơn các bệnh nhân tham gia nghiên cứu, các thầy cô Bộ môn Thần kinh Trường Đại học Y Hà Nội và các phòng ban Bệnh viện Trường Đại học Poitiers, đã tạo điều kiện giúp đỡ trong quá trình thực hiện đề tài.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Goyal M., Menon B.K., Van Zwam W.H., et al. (2016).** Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *The Lancet*, **387(10029)**, 1723–1731.
2. **Liu L. (2019).** Cerebral Hemodynamic Evaluation After Cerebral Recanalization Therapy for Acute Ischemic Stroke. *Front Neurol*, **10**.
3. **Ng F.C., Churilov L., Yassi N., et al. (2022).** Prevalence and Significance of Impaired Microvascular Tissue Reperfusion Despite Macrovascular Angiographic Reperfusion (No-Reflow). *Neurology*, **98(8)**.
4. **Nogueira R.G., Gupta R., Jovin T.G., et al. (2015).** Predictors and clinical relevance of hemorrhagic transformation after endovascular therapy for anterior circulation large vessel occlusion strokes: a multicenter retrospective analysis of 1122 patients. *J NeuroInterventional Surg*, **7(1)**, 16–21.
5. **Kablau M., Kreisel S.H., Sauer T., et al. (2011).** Predictors and Early Outcome of Hemorrhagic Transformation after Acute Ischemic Stroke. *Cerebrovasc Dis*, **32(4)**, 334–341.
6. **Kneihsl M., Hinteregger N., Nistl O., et al. (2023).** Post-reperfusion hyperperfusion after endovascular stroke treatment: a prospective comparative study of TCD versus MRI. *J NeuroInterventional Surg*, **15(10)**, 983–988.
7. **Hacke W. (1995).** Intravenous Thrombolysis With Recombinant Tissue Plasminogen Activator for Acute Hemispheric Stroke: The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). *JAMA*, **274(13)**, 1017.
8. **Pan J., Konstantis A.-A., Bateman B., et al. (2007).** Reperfusion injury following cerebral ischemia: pathophysiology, MR imaging, and potential therapies. *Neuroradiology*, **49(2)**, 93–102.
9. **Bouri S., Thapar A., Shalhoub J., et al. (2011).** Hypertension and the Post-carotid Endarterectomy Cerebral Hyperperfusion Syndrome. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, **41(2)**, 229–237.
10. **Yoo A.J., Simonsen C.Z., Prabhakaran S., et al. (2013).** Refining Angiographic Biomarkers of Revascularization: Improving Outcome Prediction After Intra-arterial Therapy. *Stroke*, **44(9)**, 2509–2512.
11. **Bracard S., Ducrocq X., Mas J.L., et al. (2016).** Mechanical thrombectomy after intravenous alteplase versus alteplase alone after stroke (THRACE): a randomised controlled trial. *Lancet Neurol*, **15(11)**, 1138–1147.
12. **Baracchini C., Farina F., Pieroni A., et al. (2019).** Ultrasound Identification of Patients at Increased Risk of Intracranial Hemorrhage After Successful Endovascular Recanalization for Acute Ischemic Stroke. *World Neurosurg*, **125**, e849–e855.
13. **Kneihsl M., Niederkorn K., Deutschmann H., et al. (2018).** Increased middle cerebral artery mean blood flow velocity index after stroke thrombectomy indicates increased risk for intracranial hemorrhage. *J NeuroInterventional Surg*, **10(9)**, 882–887.
14. **Perren F., Kargiotis O., Pignat J., et al. (2018).** Hemodynamic Changes May Indicate Vessel Wall Injury After Stent Retrieval Thrombectomy for Acute Stroke. *J Neuroimaging*, **28(4)**, 412–415.

SUMMARY

MIDDLE CEREBRAL ARTERY VELOCITY ON TRANSCRANIAL DOPPLER ULTRASOUND IN THROMBECTOMIZED ACUTE STROKE PATIENTS

Le Thi My^{1,2}, Ha Huu Quy², Tran Anh Tuan^{2,3},
Ho Van Hung^{1,2}, Nguyen Thanh Binh^{1,4}

¹Hanoi Medical University, ²Bach Mai Hospital

³Hanoi Medical University of Pharmacy, Vietnam National University

⁴National Geriatric Hospital

Objective: To evaluate the middle cerebral artery (MCA) velocity using transcranial Doppler ultrasonography (TCD) within 72 hours after mechanical thrombectomy (MT) and analyze factors related to MCA velocity index. **Method:** A retrospective study, cross-sectional description with revascularization TICI 2b-2c-3 (Thrombolysis in Cerebral Infarction) post- thrombectomy after acute ischemic stroke, patients underwent brain MRI 24 hours post-MT and TCD within 72 hours post-MT. **Result:** 26 patients participated in the study (mean age 63 ± 18 years, 47% female). Eight patients had a MCA velocity index ≥ 1.3 and 18 patients had a MCA velocity index < 1.3 . Four hemorrhagic transformation patients exhibited a MCA velocity index ≥ 1.3 , while 10 hemorrhagic transformation patients had an MCA velocity index < 1.3 , showing no significant difference ($P = 0.8$). NIHSS scores at discharge between the two MCA velocity index groups did not significantly difference (5.5 [3.75-13.2] vs. 3.5 [1.00-7.00], $p=0.13$). However, there was a correlation between MCA velocity index and thrombectomy time ($P < 0.01$). **Conclusion:** Our study did not demonstrate a relationship between MCA velocity index and hemorrhagic transformation, as well as patient outcomes post-discharge.

Keywords: thrombectomy; TCD; MCA velocity index; hemorrhagic transformation.

VAI TRÒ CỦA APOE ϵ 4 VÀ BIOMARKER TRONG ĐIỀU TRỊ BỆNH ALZHEIMER THEO CƠ CHẾ THAY ĐỔI BỆNH

Hoàng Mai Phương^{1,2}, Phạm Thắng², Nguyễn Trung Anh^{1,2}, William Mantyh³,
Huong Nguyen³, Nguyễn Thanh Bình², Trần Thị Thanh Hương²,
Nguyễn Thị Thanh Bình², Lê Thị Ngọc², Nguyễn Phương Anh²,
Nguyễn Thanh Bình^{1,2}

¹Trường Đại học Y Hà Nội

²Bệnh viện Lão khoa Trung ương

³Trường Đại học Minnesota

Tác giả chịu trách nhiệm khoa học: **Nguyễn Thanh Bình**

Tác giả liên hệ chính: **Hoàng Mai Phương**

Email: hoangphuong.hmu@gmail.com

Ngày tiếp nhận: 18/5/2024

Ngày phản biện: 25/6/2024

Ngày chấp nhận đăng: 25/6/2024

TÓM TẮT

Trong các nguyên nhân gây sa sút trí tuệ, bệnh Alzheimer là nguyên nhân thường gặp nhất, chiếm 60-70%. Trong 20 năm qua, đã có nhiều xét nghiệm gen và dấu ấn sinh học (biomarker) ra đời giúp chẩn đoán sớm và điều trị bệnh. Xét nghiệm giúp đưa ra bằng chứng bệnh học của bệnh Alzheimer, giúp chẩn đoán bệnh ở giai đoạn tiền lâm sàng. Khi các phương pháp điều trị bệnh Alzheimer theo cơ chế thay đổi bệnh bắt đầu nghiên cứu phát triển, xét nghiệm biomarker ngày càng trở nên quan trọng trong việc xác định các bệnh nhân thuộc đối tượng điều trị. Đặc biệt, sự phát triển của xét nghiệm gen và các biomarker trong huyết thanh (gen APOE, amyloid- β A β 42/A β 40, t-tau, p-tau181, p-tau217) cho phép thực hiện dễ dàng và chính xác trên bệnh nhân. Trong tương lai, ngày càng có nhiều loại xét nghiệm biomarker sẽ giúp chẩn đoán sớm, từ đó lựa chọn đối tượng điều trị phù hợp cũng như theo dõi, tiên lượng khi điều trị thuốc theo cơ chế thay đổi bệnh.

Từ khóa: biomarker, APOE, sa sút trí tuệ, bệnh Alzheimer.

1. ĐẠI CƯƠNG

Sa sút trí tuệ là một hội chứng suy giảm chức năng nhận thức kèm theo những thay đổi về hành vi và mất chức năng xã hội. Trong các nguyên nhân gây sa sút trí tuệ, bệnh Alzheimer là nguyên nhân thường gặp nhất, chiếm 60-70% [1].

Bệnh Alzheimer là bệnh lý thoái hóa thần kinh tiến triển với cơ chế bệnh học đặc trưng bởi sự xuất hiện của các mảng amyloid và đám rối tau. Sự tiến triển của bệnh Alzheimer diễn ra qua ba giai đoạn: lắng đọng mảng amyloid ngoại bào, phosphoryl hóa quá mức protein tau, lắng đọng tau phosphoryl hóa (p-tau) trong neuron. Quá trình bệnh lý diễn ra chủ yếu tại hồi hải mã, nơi kiểm soát về trí nhớ và quá trình học tập kiến thức mới. Giai đoạn đầu tiên là giai đoạn tiền lâm sàng, bệnh

nhân không có suy giảm nhận thức. Giai đoạn thứ hai là giai đoạn suy giảm nhận thức nhẹ (mild cognitive impairment -MCI), trong đó việc mất tế bào thần kinh ở vùng hải mã gây ra các vấn đề về trí nhớ ngắn hạn, tuy nhiên các vấn đề này không gây ảnh hưởng đến các chức năng sinh hoạt hàng ngày. Giai đoạn MCI có thể kéo dài từ hai đến bảy năm. Giai đoạn thứ ba là khi chẩn đoán bệnh Alzheimer; trong giai đoạn này, cả trí nhớ ngắn hạn và dài hạn đều bị ảnh hưởng, kèm theo các rối loạn về tâm thần và hành vi. Các triệu chứng này gây ra gánh nặng to lớn về tinh thần, thể chất và tài chính cho những người chăm sóc. Vì vậy, việc phát hiện và điều trị sớm bệnh Alzheimer từ giai đoạn tiền lâm sàng và suy giảm nhận thức nhẹ là rất quan trọng [1].

Trong 20 năm qua, đã có nhiều xét nghiệm gen và dấu ấn sinh học (biomarker)

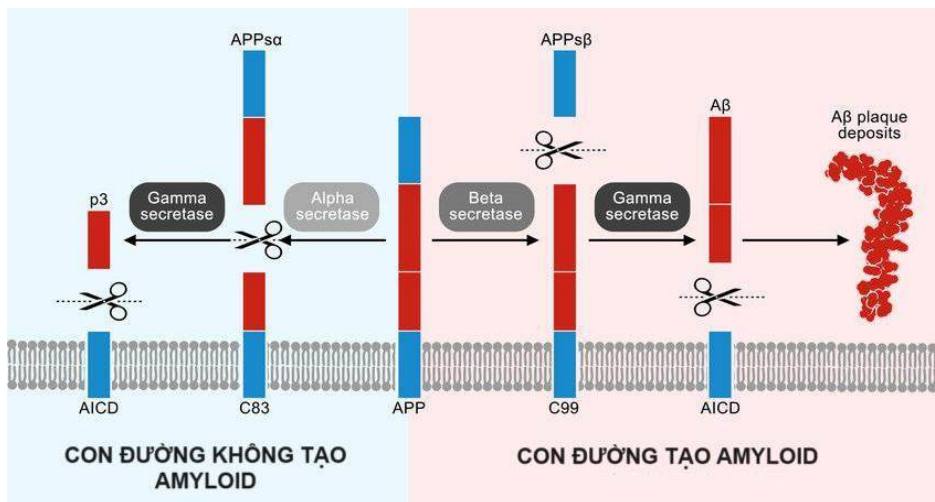
được nghiên cứu phát triển giúp chẩn đoán sớm và điều trị bệnh. Xét nghiệm giúp đưa ra bằng chứng bệnh học của bệnh Alzheimer kể từ khi chưa có biểu hiện lâm sàng, từ đó giúp chẩn đoán bệnh ở giai đoạn sớm [2].

Hiện tại, Cục quản lý thực phẩm và dược phẩm Hoa Kỳ (FDA) đã chấp nhận sử dụng 7 loại thuốc trong điều trị bệnh Alzheimer: 5 thuốc điều trị triệu chứng và 2 thuốc điều trị theo cơ chế bệnh sinh [3]. Khi các phương pháp điều trị bệnh Alzheimer theo cơ chế thay đổi bệnh ngày càng được nghiên cứu phát triển, xét nghiệm biomarker ngày càng trở nên quan trọng trong việc xác định các bệnh nhân thuộc đối tượng điều trị. Đặc biệt, sự phát triển của xét nghiệm các biomarker trong huyết thanh (amyloid- β A β 42/A β 40, apolipoprotein E)

cho phép xét nghiệm nhanh và có thể thực hiện dễ dàng trên bệnh nhân. Trong tương lai, ngày càng có nhiều xét nghiệm biomarker sẽ giúp chẩn đoán sớm, từ đó lựa chọn đối tượng điều trị phù hợp cũng như theo dõi, tiên lượng khi điều trị thuốc theo cơ chế thay đổi bệnh [2]. Bài viết này nhằm mục đích giới thiệu tổng quan về vai trò của biomarker, đặc biệt là APOE ϵ 4 trong điều trị bệnh Alzheimer theo cơ chế thay đổi bệnh.

2. CƠ CHẾ BỆNH SINH

Các thay đổi bệnh lý trong bệnh Alzheimer được đặc trưng bởi sự xuất hiện của hai protein bất thường: amyloid- β (A β) dạng mảng ở ngoại bào (plaque) và protein tau liên kết với vi ống bị phosphoryl hóa bất thường lắng đọng dưới dạng đám rối sợi thần kinh (neurofibrillary tangles).



Hình 1. Con đường amyloid trong cơ chế bệnh sinh bệnh Alzheimer [4]

- Mảng amyloid

Thành phần chính của mảng amyloid là protein A β . Protein bất thường này được tách ra từ protein amyloid tiền thân (amyloid precursor protein – APP) gồm 695 axit amin kích thước lớn, đây là dạng chiếm ưu thế trong tế bào thần kinh. Protein APP ban đầu là một protein xuyên màng, có thể được xử lý thông qua hai con đường, con đường tạo amyloid (amyloidogenic pathway) và con đường không tạo amyloid (nonamyloidogenic pathway). Con đường

không tạo amyloid bắt đầu bằng enzyme α -secretase, enzyme này giải phóng protein tiền chất amyloid hòa tan α (APPs α) hòa tan vào khoang ngoại bào. Đoạn nội màng còn lại được cắt bởi enzyme γ -secretase, giải phóng một đoạn nhỏ không chứa amyloid. Ở con đường tạo amyloid, protein APP bị phân cắt bởi β -secretase, dẫn đến giải phóng protein tiền chất amyloid hòa tan- β (APPs β) vào khoang ngoại bào. Sự phân tách mảnh còn lại được gắn vào màng sinh chất bởi γ -secretase dẫn đến việc tạo ra

mảnh β có khả năng sinh amyloid cao - protein A β , tích tụ và lắng đọng thành mảng trong não của những người mắc Alzheimer. Protein A β thường có từ 39 đến 43 acid amin, tuy nhiên hai phân nhóm chính thường gặp nhất của protein amyloid- β là: A β 40 và A β 42. Trong đó, A β 42 có nhiều hơn 2 acid amin so với A β 40 tại đầu C. A β 42 là thành phần chính tạo nên các mảng amyloid lắng đọng trong não của bệnh nhân Alzheimer, trong khi A β 40 gặp nhiều hơn ở các mảng amyloid ở mạch máu và là cơ chế chính trong bệnh lý mạch máu não amyloid (cerebral amyloid angiopathy - CAA). Một số các đột biến trội trên nhiễm sắc thể thường ở gen presenilin1 (PSEN1), presenilin2 (PSEN2), APP có thể dẫn đến việc sản xuất quá mức A β 42 và gây tăng tỷ lệ A β 42: A β 40.

Các nghiên cứu cho thấy sự lắng đọng amyloid là tổn thương bệnh học xuất hiện từ giai đoạn rất sớm của bệnh Alzheimer, thậm chí từ giai đoạn tiền lâm sàng. Điều này đã được chứng minh trên chụp PET sử dụng phối tử amyloid, cho thấy sự lắng đọng amyloid xảy ra từ nhiều năm trước khi xuất hiện các triệu chứng. Sự lắng đọng bắt đầu từ vỏ não mới, tiến triển dần đến vùng hải mã, hạch nền, não giữa và tiểu não [5].

- Đám rối sợi thần kinh

Đám rối sợi thần kinh là tổn thương bệnh học quan trọng khác trong bệnh Alzheimer. Giống như các mảng amyloid, chúng tích tụ trong quá trình phát triển bệnh Alzheimer, nhưng sự tiến triển và hình thái khác với các mảng amyloid. Trong khi amyloid nằm ở ngoại bào thì các đám rối sợi thần kinh lại nằm ở nội bào, trong tế bào chất của tế bào thần kinh. Các đám rối sợi thần kinh bao gồm protein tau bị phosphoryl hóa bất thường lắng đọng thành đám rối dưới dạng các sợi xoắn ốc ghép đôi. Protein Tau bình thường là một protein được mã hóa bởi gen Tau liên kết với vi ống (microtubule associated protein tau - MAPT) trên nhiễm sắc thể 17q21. Tau cần

thiết cho việc hình thành cấu trúc và chức năng của vi ống, đặc biệt là vận chuyển trong sợi trục. Do đó, quá trình phosphoryl hóa tau và sự hình thành các đám rối sợi thần kinh dẫn đến mất khả năng thực hiện các chức năng của tế bào thần kinh. Trong bệnh Alzheimer, các đám rối sợi thần kinh thường xuất hiện đầu tiên ở thùy thái dương trong, đặc biệt ở vùng vỏ não nội khứu và hồi hải mã.

Tuy nhiên, các đám rối sợi thần kinh không chỉ xuất hiện trong bệnh Alzheimer mà còn xảy ra ở quá trình lão hóa bình thường và các bệnh lý thoái hóa khác như sa sút trí tuệ trán thái dương, liệt trên nhân tiến triển, thoái hóa vỏ hạch nền, ... Vì vậy để chẩn đoán bệnh Alzheimer theo tổn thương bệnh học vẫn đòi hỏi phải có sự xuất hiện của mảng amyloid kết hợp cùng với đám rối sợi thần kinh [5].

3. GEN APOE

Năm 1993, một loạt nghiên cứu trên thế giới đã báo cáo việc xác định alen ϵ 4 của gen Apolipoprotein E (APOE) là yếu tố nguy cơ đối với bệnh Alzheimer, đặc biệt là các bệnh nhân Alzheimer khởi phát muộn [6]. Kể từ thời điểm đó, rất nhiều nghiên cứu đã được thực hiện về gen APOE ϵ 4. Sau 30 năm các kết quả nghiên cứu đều cho thấy so với các gen khác, đây là gen có sự liên quan nhiều nhất đến bệnh Alzheimer [7].

APOE là một lipoprotein phổ biến trong não, tham gia vào quá trình cân bằng nội môi cholesterol. Nó làm trung gian trong việc bảo vệ, sửa chữa tế bào thần kinh và được coi là chất vận chuyển hỗ trợ loại bỏ amyloid-beta (A β) vào máu. Gen APOE nằm trên nhiễm sắc thể số 19 và bao gồm ba alen: APOE ϵ 2 – nguy cơ mắc Alzheimer thấp; APOE ϵ 3 - alen phổ biến nhất; và APOE ϵ 4 - làm tăng nguy cơ mắc bệnh Alzheimer từ hai đến ba lần. Đồng hợp tử (nghĩa là mang hai alen APOE ϵ 4) có nguy cơ mắc bệnh tăng gấp 12 lần so với những người có hai alen APOE ϵ 3. Trong khi đó, các đồng hợp tử APOE ϵ 2/ ϵ 2 có nguy cơ mắc bệnh Alzheimer giảm rõ rệt.

Ba alen APOE $\epsilon 2$, $\epsilon 3$ và $\epsilon 4$, khác nhau về trình tự axit amin số 112 và 158.

Tại các vị trí này, các alen $\epsilon 2$, $\epsilon 3$ và $\epsilon 4$ lần lượt chứa cysteine/cysteine, cysteine/arginine và arginine/arginine. Arginine làm tăng tổng điện tích của protein, làm cho APOE $\epsilon 4$ bị oxy hóa liên kết với A β nhanh hơn nhiều so với $\epsilon 3$ và làm tăng sự lắng đọng A β trong các mảng amyloid. Ngoài ra, alen $\epsilon 4$ không hiệu quả trong việc vận chuyển A β vào máu và do đó làm tăng lắng đọng A β theo thời gian. Mặt khác, APOE $\epsilon 4$ cũng liên quan đến các tổn thương protein tau liên kết vi ống và ảnh hưởng đến hoạt động của choline acetyltransferase ở vùng hải mã ở bệnh nhân Alzheimer [6].

Ngoài APOE, các gen khác liên quan đến đột biến gen trội trên nhiễm sắc thể thường như APP, PSEN1, PSEN2 cũng đóng vai trò quan trọng ở những bệnh Alzheimer có tính chất gia đình, và gặp ở 10% các trường hợp Alzheimer khởi phát ở người trẻ.

4. DẤU ẤN SINH HỌC (BIOMARKER) TRONG BỆNH ALZHEIMER

Thuật ngữ “Biomarker” viết tắt của “biological marker – dấu ấn sinh học” dùng để chỉ đặc điểm hoặc dấu hiệu có thể đo lường được, giúp đánh giá khách quan quá trình sinh học bình thường, quá trình bệnh lý hoặc phản ứng sinh học đối với can thiệp điều trị [8]. Các biomarker được dùng trong bệnh Alzheimer bao gồm: hình ảnh học, xét nghiệm A β 42, t-tau, p-tau trong máu và dịch não tủy. Nếu như trước đây các xét nghiệm về hình ảnh học và dịch não tủy được tập trung nhiều do đặc hiệu và có giá trị cao trong chẩn đoán, thì hiện nay các xét nghiệm biomarker trong máu, nước bọt, da, ... đang được nghiên cứu nhiều hơn do tính không xâm lấn và dễ thực hiện trong cộng đồng.

4.1. Hình ảnh học

- Cộng hưởng từ (MRI)

Các tổn thương trên MRI có thể thấy ở bệnh nhân Alzheimer bao gồm teo não toàn thể, teo não khu trú, các tổn thương chất trắng. Tuy nhiên tổn thương đặc trưng

nhất là giảm thể tích hồi hải mã và teo thùy thái dương trong.

- F-fluorodeoxyglucose PET (FDG PET)

Chụp PET với các đánh dấu amyloid (florbetapir F-18, flutemetamol F-18, florbetaben F-18) giúp đánh giá các tổn thương amyloid trong não, qua đó giúp hỗ trợ chẩn đoán cũng như chẩn đoán phân biệt bệnh Alzheimer với các nguyên nhân gây sa sút trí tuệ khác.

- Tau PET

Chụp PET với chất đánh dấu tau (flotaucipir F-18) được FDA chấp thuận để đánh giá các tổn thương dạng đám rối tơ thần kinh ở bệnh nhân Alzheimer.

4.2. Xét nghiệm dịch não tủy

Xét nghiệm dịch não tủy giúp loại trừ nhiều chẩn đoán phân biệt, đặc biệt trong những trường hợp bệnh cảnh sa sút trí tuệ không điển hình và có nhiều nguyên nhân đang được cân nhắc. Ngoài ra, dịch não tủy còn giúp thực hiện xét nghiệm các biomarker liên quan đến bệnh Alzheimer.

Các biomarker trong dịch não tủy để chẩn đoán bệnh Alzheimer ngày càng được nghiên cứu rộng rãi, và được thực hiện ngày càng nhiều tại các trung tâm sa sút trí tuệ trên thế giới trong vòng 20 năm gần đây.

Xét nghiệm biomarker trong dịch não tủy bao gồm:

- **Giảm beta amyloid 42 (A β 42):** giảm A β 42 xuất hiện khi các mảng amyloid bắt đầu hình thành, liên quan đến sự tích tụ A β 42 để tạo thành các mảng amyloid

- **Tăng tổng tau (t-tau) và p-tau:** bắt đầu tăng ngay sau khi các mảng amyloid hình thành và nhiều năm trước khi xuất hiện số lượng đáng kể các đám rối sợi thần kinh.

Trong hai xét nghiệm này, xét nghiệm p-tau có độ đặc hiệu cao hơn, phản ánh cơ chế bệnh sinh trong bệnh Alzheimer. Trước đây, xét nghiệm p-tau đều thực hiện qua xét nghiệm miễn dịch để phát hiện protein tau bị phosphoryl hóa tại vị trí threonine 181 (p-tau181). Tuy nhiên, trong những năm gần đây, xét nghiệm biomarker mới p-tau217 (phosphoryl hóa tại

vị trí threonine 217) và p-tau231
(phosphoryl hóa tại vị trí threonine

231) đã ra đời, cho thấy độ nhạy với thay đổi bệnh học của bệnh Alzheimer cao hơn p-tau181. Cụ thể các nghiên cứu cho thấy, xét nghiệm p-tau217 và p-tau231 tăng trước khi có sự biến đổi p-tau181, thậm chí trước khi xuất hiện dương tính trên chụp Amyloid PET [9].

Mô hình xét nghiệm có **giảm A β 42** và **tăng t-tau và p-tau** gợi ý nhiều đến bệnh Alzheimer. Ngoài ra việc tính các tỷ lệ liên quan: A β 42: A β 40, t-tau: A β 42 và p-tau: A β 42 cũng có giá trị cao trong chẩn đoán [2].

Bảng 1. Biến đổi các biomarker trong bệnh Alzheimer

Biomarker	Biến đổi
A β 42, A β 42: A β 40	Giảm
t-tau, t-tau: A β 42	Tăng
p-tau181, p-tau217, p-tau231, p-tau: A β 42	Tăng

4.3. Xét nghiệm máu

So với xét nghiệm biomarker trong dịch não tủy, xét nghiệm biomarker trong máu là xét nghiệm ít xâm lấn, không đòi hỏi nhiều về kỹ thuật, có thể thực hiện rộng rãi trong cộng đồng. Đặc biệt xét nghiệm máu cũng có giá trị trong đánh giá các rối loạn khác ngoài bệnh Alzheimer như xét nghiệm chuỗi nhẹ sợi thần kinh (NfL), biomarker trong bệnh Creutzfeldt-Jakob, ...

Tuy nhiên, biomarker trong huyết thanh có độ nhạy và độ đặc hiệu thấp hơn nhiều so với trong dịch não tủy. Các xét nghiệm biomarker trong máu bao gồm tỷ lệ A β 42: A β 40, kiểu gen APOE, p-tau181, p-tau217, p-tau231 [2].

Ngoài ra các biomarker mới như chụp hình võng mạc và các dấu ấn sinh học ở nước bọt, da vẫn đang được nghiên cứu.

4.4. Hệ thống ATN trong phân loại bệnh Alzheimer

Các đặc điểm biomarker liên quan đến sự thay đổi bệnh lý AD được sắp xếp thành một hệ thống gọi là phân loại ATN, trong đó từng dấu hiệu đều được xét dương tính hoặc âm tính [10].

- “A” (amyloid) dùng để chỉ dấu ấn sinh học A β : thể hiện qua chụp cắt lớp phát xạ positron amyloid dương tính (PET) với khả năng giữ phối tử cao hoặc mức A β -42 trong dịch não tủy (CSF) giảm.
- “T” (tau) dùng để chỉ dấu ấn sinh học tau: tau PET dương tính với khả năng lưu giữ phối tử cao hoặc tau phosphoryl hóa (p-tau) trong dịch não tủy tăng.
- “N” (neurodegeneration) dùng để chỉ các dấu ấn sinh học của sự thoái hóa thần kinh hoặc tổn thương tế bào thần kinh: [18F]-fluorodeoxyglucose–PET giảm chuyển hóa, teo não ở các vùng đặc trưng trên hình ảnh cộng hưởng từ cấu trúc (MRI) hoặc tổng lượng tau (t-tau) dịch não tủy tăng cao [10].

Bảng 2. Phân loại ATN trong bệnh Alzheimer (Alzheimer disease – AD)

Phân loại ATN	Giai đoạn		
	Chức năng nhận thức không bị ảnh hưởng	Suy giảm nhận thức nhẹ	Sa sút trí tuệ
A- T- N-	AD Biomarker bình thường Chức năng nhận thức bình thường	AD Biomarker bình thường với suy giảm nhận thức nhẹ	AD Biomarker bình thường với sa sút trí tuệ

A+ T- N-	Thay đổi bệnh học trong bệnh Alzheimer giai đoạn tiền lâm sàng	Thay đổi bệnh học trong bệnh Alzheimer với suy giảm nhận thức nhẹ	Thay đổi bệnh học trong bệnh Alzheimer với sa sút trí tuệ
A+ T+ N-	Bệnh Alzheimer giai đoạn tiền lâm sàng	Bệnh Alzheimer giai đoạn MCI	Bệnh Alzheimer với sa sút trí tuệ
A+ T+ N+			
A+ T- N+	Thay đổi bệnh học của bệnh Alzheimer và các bệnh không phải Alzheimer, không suy giảm nhận thức	Thay đổi bệnh học của bệnh Alzheimer và các bệnh không phải Alzheimer, suy giảm nhận thức nhẹ	Thay đổi bệnh học của bệnh Alzheimer và các bệnh không phải Alzheimer, sa sút trí tuệ
A- T+ N-	Thay đổi bệnh học không phải bệnh Alzheimer, không có suy giảm nhận thức	Thay đổi bệnh học không phải bệnh Alzheimer, suy giảm nhận thức nhẹ	Thay đổi bệnh học không phải bệnh Alzheimer, sa sút trí tuệ
A- T- N+			
A- T+ N+			

5. ĐIỀU TRỊ THEO CƠ CHẾ THAY ĐỔI BỆNH

5.1. Điều trị theo cơ chế thay đổi bệnh

Trước đây, điều trị bệnh Alzheimer chủ yếu là điều trị triệu chứng, khi bệnh nhân đã có biểu hiện sa sút trí tuệ trên lâm sàng. Tuy nhiên hiện nay, cùng với sự hiểu biết về cơ chế bệnh sinh cũng như sự ra đời của các xét nghiệm biomarker, các thuốc điều trị theo cơ chế thay đổi bệnh ngày càng được nghiên cứu phát triển, giúp điều trị bệnh nhân ngay từ giai đoạn sớm.

Điều trị theo cơ chế thay đổi bệnh (Disease modification treatments – DMTs) được định nghĩa là điều trị nhắm vào cơ chế bệnh sinh, qua đó làm cải thiện các quá trình sinh bệnh học dẫn đến chết tế bào, tạo ra các lợi ích về mặt lâm sàng. Mục tiêu của điều trị bằng DMTs là duy trì bệnh nhân ở mức chức năng cao nhất trong thời gian dài nhất.

Với việc điều trị bằng các thuốc này, các dấu ấn sinh học đóng vai trò quan trọng trong việc chứng minh sự hiện diện của các thay đổi bệnh lý trong bệnh Alzheimer, qua đó giúp chẩn đoán sớm, lựa chọn các bệnh nhân phù hợp để điều trị theo cơ chế thay đổi bệnh, theo dõi đáp ứng điều trị và các tác dụng phụ của thuốc [8].

Aducanumab và lecanemab là hai thuốc điều trị theo cơ chế thay đổi bệnh đã được FDA chấp nhận. Đây là các kháng thể đơn dòng tái tổ hợp kháng lại beta amyloid. Thuốc được chỉ định điều trị trong: giai đoạn tiền triệu chứng của bệnh nhân Alzheimer nhằm mục đích ngăn chặn sự khởi phát của các triệu chứng; giai đoạn MCI của bệnh Alzheimer nhằm làm trì hoãn sự xuất hiện của sa sút trí tuệ; điều trị triệu chứng sa sút trí tuệ ở giai đoạn nhẹ nhằm trì hoãn sự tiến triển, bảo tồn chức năng nhận thức và duy trì chất lượng cuộc sống của bệnh nhân.

5.2. Vai trò của biomarker và một số lưu ý tại Việt Nam

- Chẩn đoán và lựa chọn bệnh nhân điều trị

Do cơ chế của các thuốc thay đổi bệnh là nhắm vào beta amyloid, nên điều kiện để lựa chọn bệnh nhân dùng các thuốc này là bệnh nhân phải có bằng chứng bệnh học của amyloid. Điều này có thể được xác định dựa trên PET hoặc amyloid dịch não tủy. Trong đó chụp FDG PET cho thấy hình ảnh tăng lắng đọng mảng amyloid ở vỏ não, xét nghiệm dịch não tủy có giảm A β 42. Các nghiên cứu gần đây về chẩn đoán lâm sàng trong bệnh Alzheimer cho thấy có tới 40% bệnh nhân được chẩn đoán mắc bệnh

Alzheimer giai đoạn sớm (MCI và bệnh sa sút trí tuệ mức độ nhẹ) không có bằng chứng sự hiện diện của mảng amyloid và không đáp ứng các tiêu chí sinh bệnh học của bệnh Alzheimer. Vì vậy, việc xét nghiệm dấu ấn sinh học của bệnh Alzheimer rất quan trọng để đảm bảo chẩn đoán đúng và việc sử dụng các thuốc thay đổi cơ chế bệnh là phù hợp về mặt bệnh học ở bệnh nhân. Bằng chứng hiện diện của mảng amyloid trên các dấu ấn sinh học cũng là tiêu chuẩn bắt buộc trong việc lựa chọn các bệnh nhân sử dụng các thuốc theo cơ chế thay đổi bệnh.

Dấu ấn sinh học trong huyết tương được sử dụng để xác nhận sự hiện diện của bệnh Alzheimer đang được nghiên cứu. Trong đó xét nghiệm huyết thanh có tỷ lệ A β 42/40 giảm, nồng độ phospho-tau (p-tau) trong huyết tương tăng cao ở những bệnh nhân có mảng amyloid. Các xét nghiệm này có thể được sử dụng để sàng lọc nhằm xác định những bệnh nhân có khả năng cao có kết quả chụp PET dương tính hoặc bất thường amyloid dịch não tủy. Ngoài ra, các dấu ấn sinh học A β 42/40, p-tau huyết thanh kết hợp với kiểu gen APOE đã được chứng minh là đủ chính xác để chẩn đoán Alzheimer mà không cần phải chụp PET hoặc xét nghiệm dịch não tủy [11].

- Xác định các bệnh nhân nguy cơ cao với điều trị

Bất thường trên hình ảnh học liên quan đến amyloid (ARIA - Amyloid-related imaging abnormalities) gặp ở 40% các bệnh nhân điều trị bằng các thuốc thay đổi bệnh. ARIA có thể xảy ra ở bất kỳ thời điểm nào trong quá trình điều trị, tuy nhiên thường gặp nhất trong 8 tuần đầu tiên hoặc khi tăng liều thuốc. ARIA có thể xuất hiện ở dạng phù não (ARIA-E) và/hoặc vi chảy máu não (ARIA-H).

Những bệnh nhân có gen APOE ϵ 4 có nguy cơ xuất hiện ARIA trong quá trình điều trị cao hơn và tổn thương nghiêm trọng hơn các bệnh nhân không mang gen này. Vì vậy xét nghiệm gen APOE ϵ 4 nên được

sàng lọc trước khi điều trị bằng các thuốc thay đổi bệnh để xác định các bệnh nhân có nguy cơ cao, và cần sự theo dõi cẩn thận trong quá trình điều trị.

Ngoài ra MRI sọ não cũng cần chụp tại thời điểm bắt đầu điều trị, trước liều thứ 5, 7 và 12 để đánh giá và theo dõi các tác dụng phụ trong quá trình điều trị, đặc biệt là ARIA. Không chỉ định điều trị cho những bệnh nhân có tổn thương não hoặc bằng chứng bệnh lý mạch máu não đáng kể tại thời điểm bắt đầu điều trị: xuất huyết não cấp hoặc bán cấp, có từ 4 tổn thương vi chảy máu trên hình ảnh học, nhồi máu kích thước >1,5cm, bệnh chất trắng lan tỏa, hoặc hình ảnh lắng đọng sắt ở bất kỳ vị trí nào. Các lần chụp theo dõi trong quá trình điều trị nên được chụp trên cùng một thiết bị với cùng kĩ thuật chụp để có sự so sánh tốt nhất [12].

6. KẾT LUẬN

Cùng với sự hiểu biết về bệnh học của bệnh Alzheimer, các dấu ấn sinh học liên quan đến bệnh ngày càng được quan tâm và nghiên cứu. Sự phát triển của xét nghiệm gen và các dấu ấn sinh học đóng góp vai trò quan trọng trong chẩn đoán sớm cũng như xác định các bệnh nhân có chỉ định điều trị với các thuốc điều trị theo cơ chế thay đổi bệnh.

Tại Việt Nam, hiện nay mới chỉ xét nghiệm được gen APOE ϵ 4, các xét nghiệm biomarker khác cũng như phương pháp điều trị bằng các thuốc theo cơ chế thay đổi bệnh chưa thực hiện được. Tuy nhiên, các chính sách chăm sóc người cao tuổi của nước ta đã bắt đầu chú ý đến bệnh sa sút trí tuệ và chủ trương nâng cao việc chẩn đoán và điều trị sớm tại cộng đồng. Điều này càng đòi hỏi sự cần thiết thực hiện các nghiên cứu về gen và biomarker trong chẩn đoán và điều trị bệnh Alzheimer tại Việt Nam trong thời gian tới.

Lời cảm ơn

Xin trân trọng cảm ơn các thầy cô Bộ môn Thần kinh, Bệnh viện Lão khoa trung

ương và Trường Đại học Minnesota đã hỗ trợ trong việc thực hiện bài tổng quan này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Serafettin Gunes, Yumi Aizawa, Takuma Sugashi et al (2022).** Biomarkers for Alzheimer's Disease in the Current State: A Narrative Review. International Journal of Molecular Sciences, 23(4962).
2. **Schindler S.E. (2022).** Fluid Biomarkers in Dementia Diagnosis (2022). CONTINUUM (MINNEAP MINN), 28(3, DEMENTIA):822–833.
3. **M. Owen, N. Bose, L. Nisenbaum et al (2023).** The Critical Role of Biomarkers for Drug Development Targeting the Biology of Aging. J Prev Alz Dis, 4(10):729-742.
4. **Sasmita A.O. (2018).** Current viral-mediated gene transfer research for treatment of Alzheimer's disease. Biotechnology & Genetic Engineering Reviews.
5. **Schneider J.A. (2022).** Neuropathology of Dementia Disorders. CONTINUUM (MINNEAP MINN), 28(3, DEMENTIA): 834–851.
6. **Yu-Ying Sun, Zhun Wang & Han-Chang Huang (2023).** Roles of ApoE4 on the Pathogenesis in Alzheimer's Disease and the Potential Therapeutic Approaches. Cellular and Molecular Neurobiology, 43:3115–3136.
7. **Jayadev S. (2022).** Genetics of Alzheimer Disease. CONTINUUM (MINNEAP MINN), 28(3, DEMENTIA):852–871.
8. **Cummings J. (2019).** The Role of Biomarkers in Alzheimer's Disease Drug Development. Adv Exp Med Biol, 1118:29-61.
9. **Dorian Julian Jarek, Hubert Mizerka, et al (2024).** Evaluating p-tau217 and p-tau231 as Biomarkers for Early Diagnosis and Differentiation of Alzheimer's Disease: A Narrative Review. Biomedicines, 12(4).
10. **Emerlee Andersen, Bryce Casteigne, William Daniel Chapman et al (2021).** Diagnostic biomarkers in Alzheimer's disease. ELSEVIER, 5.
11. **Jeffrey Cummings and Jefferson Kinney (2022).** Biomarkers for Alzheimer's Disease: Context of Use, Qualification, and Roadmap for Clinical Implementation. Medicina, 58(4962).
12. **J. Cummings, P. Aisen, L.G. Apostolova et al (2021).** Aducanumab: Appropriate Use Recommendations. J Prev Alzheimers Dis, 8(4):398-410.

SUMMARY

THE ROLE OF APOE ϵ 4 AND BIOMARKER IN TREATMENT OF ALZHEIMER'S DISEASE ACCORDING TO THE MECHANISM OF DISEASE MODIFICATION

**Hoang Mai Phuong^{1,2}, Pham Thang², Nguyen Trung Anh^{1,2}, William Mantyh³,
Huong Nguyen³, Nguyen Thanh Binh², Tran Thi Thanh Huong²,
Nguyen Thi Thanh Binh², Le Thi Ngoc², Nguyen Phuong Anh²,
Nguyen Thanh Binh^{1,2}**

¹Ha Noi Medical University, ²National Geriatric Hospital, ³University of Minnesota

Among the causes of dementia, Alzheimer's disease is the most common cause, accounting for 60-70%. In the past 20 years, many genetic tests and biomarkers have been developed to help early diagnosis and treatment of diseases. The test helps provide pathological evidence of Alzheimer's disease, helping to diagnose the disease in the preclinical stage. As disease-modifying treatments for Alzheimer's disease begin to develop, biomarker testing becomes increasingly important in identifying patients for

treatment. In particular, the development of genetic testing and serum biomarkers (APOE gene, amyloid- β A β 42/A β 40, t-tau, p-tau181, p-tau217) allows easy and accurate testing on patients. core. In the future, there will be more and more biomarker tests that will help with early diagnosis, thereby selecting appropriate treatment subjects as well as monitoring and predicting drug treatment based on disease-modifying mechanisms.

Keywords: dementia, biomarker, APOE, Alzheimer disease.

**NGHIÊN CỨU ĐẶC ĐIỂM TEST THẦN KINH TỰ CHỦ
TRONG BỆNH TEO ĐA HỆ THỐNG TẠI BỆNH VIỆN ĐA KHOA TÂM ANH, HÀ NỘI**
**Trương Huệ Linh¹, Nguyễn Văn Liệu¹, Vũ Thị Hoàng Yến¹,
Vũ Thị Minh¹, Đỗ Thị Diệu Linh¹, Luyện Ngọc Anh¹**

¹Khoa thần kinh-Đột quỵ, Viện nghiên cứu Tâm Anh, Bệnh viện Đa khoa Tâm Anh Hà Nội

Tác giả chịu trách nhiệm khoa học: **Trương Huệ Linh**

Tác giả liên hệ chính: **Trương Huệ Linh**

Email: huelinh2202@gmail.com

Ngày tiếp nhận: 03/5/2024

Ngày phản biện: 25/6/2024

Ngày chấp nhận đăng: 25/6/2024

TÓM TẮT

Mục tiêu. Mô tả đặc điểm test thần kinh tự chủ trên bệnh nhân teo đa hệ thống tại bệnh viện đa khoa Tâm Anh và khảo sát mối liên quan giữa kết quả test và mức độ nặng của bệnh. **Đối tượng và phương pháp.** Mô tả cắt ngang. **Kết quả.** 24 bệnh nhân (12 nam, 12 nữ, tuổi trung bình $62,54 \pm 7,81$) được chẩn đoán teo đa hệ thống trên lâm sàng theo tiêu chuẩn đồng thuận của Hội Thần Kinh Hoa Kỳ và Hội Thần Kinh Tự Chủ Hoa Kỳ năm 2008, được tiến hành bộ test thần kinh tự chủ gồm 6 test. Tất cả các bệnh nhân đều có bất thường ở ít nhất 2 test. Số lượng test bất thường trung bình là $3,83 \pm 1,34$. Điểm Ewing trung bình là $2,63 \pm 0,95$. Tỷ lệ bất thường cao nhất là ở test vận động đẳng trương – nghiệm pháp Handgrip (95,83%), sau đó đến test biến thiên nhịp tim khi hít thở sâu (91,67%), tỷ lệ bất thường các nghiệm pháp Valsalva, test biến thiên huyết áp do tư thế, test đáp ứng giao cảm da, biến thiên nhịp tim do tư thế lần lượt là 70,83%, 58,33%, 45,83%, 20,83%. Tổng điểm Ewing có tương quan yếu với thang điểm UPDRS III ($r=0.387$, $p=0.062 > 0.05$) nhưng có tương quan chặt chẽ với thang điểm UMSARS toàn bộ và UMSARS II với hệ số tương quan lần lượt là 0.668; 0.549 ($p<0.05$). **Kết luận.** Trong bệnh lý teo đa hệ thống có bất thường các test thần kinh tự chủ với tỷ lệ thay đổi từ 20,83% – 95,83%. Có mối tương quan chặt chẽ giữa mức độ rối loạn trên test thần kinh tự chủ (điểm Ewing) với mức độ nặng của bệnh (điểm UMSARS toàn bộ).

Từ khóa: test thần kinh tự chủ, teo đa hệ thống.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Teo đa hệ thống (multiple system atrophy – MSA) là một bệnh thoái hóa thần kinh thường gặp thứ hai trong nhóm hội chứng Parkinson không điển hình, sau liệt trên nhân tiến triển. Bệnh tiến triển tăng dần, ngoài các triệu chứng của hội chứng Parkinson, bệnh còn đặc trưng bởi thất điều tiểu não, rối loạn thần kinh tự chủ sớm và nặng trên hệ tim mạch, tiêu hóa và tiết niệu – sinh dục.[1, 2]. Để chẩn đoán rối loạn thần kinh tự chủ trên bệnh nhân teo đa hệ thống, có thể dựa vào tiền sử, bệnh sử, thăm khám lâm sàng và cận lâm sàng hỗ trợ. Trong đó, bộ test thần kinh tự chủ dưới hỗ trợ của phần mềm máy điện cơ đóng một vai trò quan trọng thông qua việc ghi lại sự biến

thiên nhịp tim, huyết áp trong và sau khi làm các nghiệm pháp cũng như ghi được đáp ứng giao cảm ở da. Khảo sát test thần kinh tự chủ là một phương pháp không xâm lấn, có đủ độ nhạy trong việc phát hiện các bất thường trước khi triệu chứng lâm sàng xuất hiện.[3] Chẩn đoán sớm bệnh teo đa hệ thống có ý nghĩa quan trọng trong tiên lượng và điều trị, giúp đưa ra các phương pháp điều trị kịp thời nhằm hạn chế tàn phế, cải thiện chất lượng cuộc sống cho người bệnh.

Trên thế giới, đã có nhiều nghiên cứu khảo sát các test đánh giá chức năng thần kinh tự chủ trong bệnh teo đa hệ thống.[4, 5] Tuy nhiên, cho tới nay tại Việt Nam vẫn chưa có nhiều nghiên cứu về vấn đề này

một cách đầy đủ và hệ thống.[6-8] Vì vậy, chúng tôi quyết định thực hiện nghiên cứu này với hai mục tiêu:

1. Mô tả đặc điểm test thần kinh tự chủ trên bệnh nhân teo đa hệ thống tại bệnh viện đa khoa Tâm Anh

2. Mô tả mối liên quan giữa kết quả test thần kinh tự chủ và mức độ nặng của bệnh teo đa hệ thống tại bệnh viện đa khoa Tâm Anh.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn

Các bệnh nhân được chẩn đoán teo đa hệ thống mức độ “rất có thể” theo tiêu chuẩn đồng thuận của Hội Thần Kinh Hoa Kỳ và Hội Thần Kinh Tự Chủ Hoa Kỳ 2008, đồng ý tham gia nghiên cứu.

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ

- Hội chứng Parkinson thứ phát do thuốc, độc chất, nhiễm trùng, chuyển hoá, bệnh mạch máu não.
- Các bệnh lí khác thuộc hội chứng Parkinson plus: liệt trên nhân tiến triển, thoái hóa vỏ hạch nền, sa sút trí tuệ thể Lewy.
- Có các bệnh lý tổn thương thần kinh trung ương và ngoại biên kèm theo có ảnh hưởng đến hệ thần kinh tự chủ
- Bệnh lý đái tháo đường có biến chứng tổn thương thần kinh
- Bệnh lý tim mạch, hô hấp (rối loạn nhịp tim, suy tim, hen phế quản, phổi tắc nghẽn mạn tính) không cho phép thực hiện các nghiệm pháp gắng sức hoặc đang sử dụng một số nhóm thuốc có ảnh hưởng đến tần số tim (thuốc chống loạn nhịp, nhóm chẹn thụ thể beta, thuốc kháng cholinergic, thuốc nhóm digitalis.)

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu: Mô tả cắt ngang

2.2.2. Công cụ nghiên cứu

- Máy điện cơ Nicoet Viking Quest/ Natus, dụng cụ bóp tay GRIP-A, bộ dụng cụ đo áp lực đường thở,

- Bệnh án nghiên cứu, bảng phân độ Ewing, thang điểm UMSARS toàn bộ, thang điểm UMSARS phần II, thang điểm UPDRS phần III.

2.2.3. Phương pháp thu thập số liệu

Phỏng vấn, khám lâm sàng, đo đặc bằng phần mềm trên máy điện cơ Natus.

2.2.4. Quy trình nghiên cứu

Bước 1: Các bệnh nhân đến khám tại bệnh viện đa khoa Tâm Anh được chẩn đoán teo đa hệ thống theo tiêu chuẩn chẩn đoán, được đánh giá mức độ nặng theo thang điểm UMSARS II, UMSARS toàn bộ và UPDRS III.

Bước 2: Tiến hành test thần kinh tự chủ cho các bệnh nhân teo đa hệ thống, bao gồm 6 test:

Chức năng hệ đối giao cảm được đánh giá thông qua:

(1) Biến thiên nhịp tim khi hít thở sâu (BTNT khi hít thở sâu = Chênh lệch giữa nhịp tim lớn nhất lúc hít vào và nhịp tim nhỏ nhất lúc thở ra)

(2) Biến thiên nhịp tim khi thay đổi tư thế (Tỉ số giữa giá trị khoảng R-R lớn nhất và nhỏ nhất).

(3) Nghiệm pháp Valsava (Chỉ số Valsalva = Tỉ số giữa giá trị khoảng R-R lớn nhất và nhỏ nhất trong khi làm nghiệm pháp Valsalva).

Chức năng hệ giao cảm được đánh giá thông qua:

(4) Biến thiên huyết áp khi thay đổi tư thế (So sánh huyết áp tâm thu và huyết áp tâm trương trước và sau khi thay đổi tư thế)

(5) Biến thiên huyết áp khi vận động đẳng trường – nghiệm pháp Handgrip (Chênh lệch huyết áp tâm trương trước và sau nghiệm pháp)

(6) Đáp ứng giao cảm da (Ghi lại sóng đáp ứng ở lòng bàn tay khi kích thích bằng dòng điện cường độ nhỏ.)

Nhận định kết quả dựa theo phân độ Ewing, tính tổng điểm Ewing:

Bảng 1. Phân độ Ewing trong đánh giá mức độ tổn thương thần kinh tự chủ

STT	Test	Chỉ số	Bình thường	Bất thường	
				Nhẹ	Rõ rệt
1	Hít thở sâu	Biến thiên nhịp tim giữa hít vào và thở ra	≥ 15	11 – 14	≤ 10
2	Nhịp tim theo tư thế	Chỉ số R-R theo tư thế	$\geq 1,04$	1,01 – 1,03	$\leq 1,00$
3	Huyết áp theo tư thế	Mức độ giảm huyết áp tâm thu	≤ 10	11 – 29	≥ 30
4	Nghiệm pháp Handgrip	Mức độ tăng huyết áp tâm trương	≥ 16	11 – 15	≤ 10
5	Valsalva	Chỉ số Valsalva	$\geq 1,21$	1,11 – 1,20	$\leq 1,10$
Điểm Ewing			0	0.5	1

Mức độ nặng trên test thần kinh tự chủ được đánh giá qua tổng điểm Ewing của cả 5 test.

Bước 3: Lưu thông tin và phân tích kết quả.

2.2.5. Phân tích số liệu

Thu thập, xử lý, phân tích số liệu bằng phần mềm SPSS 20.

Giá trị $p < 0,05$ được xem là khác biệt có ý nghĩa thống kê.

2.2.6. Đạo đức nghiên cứu

Các bệnh nhân được giải thích rõ về mục đích và yêu cầu của nghiên cứu, đồng thời tự nguyện tham gia nghiên cứu. Các bệnh nhân từ chối tham gia hoặc rút khỏi

nghiên cứu vẫn được khám tư vấn và điều trị chu đáo. Các thông tin của đối tượng nghiên cứu được giữ bí mật.

2.3. Thời gian nghiên cứu: Từ tháng 11/2022 đến tháng 2/2024

2.4. Địa điểm nghiên cứu: Khoa Thần kinh–Đột quỵ, bệnh viện đa khoa Tâm Anh, Hà Nội

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Thông tin chung về đối tượng nghiên cứu

Nghiên cứu tiến hành trên 24 bệnh nhân, gồm 12 nam (50%), 12 nữ (50%) được tuyển chọn.

Bảng 2. Thông tin chung về nhóm nghiên cứu

	N	Trung bình	Nhỏ nhất	Lớn nhất
Tuổi (năm)	24	$62,54 \pm 7,74$	49	74
Tuổi khởi phát bệnh (năm)	24	$60,27 \pm 7,89$	46	72
Thời gian mắc bệnh (năm)	24	$2,27 \pm 0,96$	0,5	4
UPDRS-III	24	$32,08 \pm 8,51$	16	46
UMSARS toàn bộ	24	$41,83 \pm 10,31$	18	59
UMSARS-II	24	$20,83 \pm 6,94$	8	34

Nhận xét: Tuổi trung bình của các bệnh nhân là $62,54 \pm 7,81$. Điểm UMSARS toàn bộ trung bình trong nghiên cứu của chúng tôi là $41,83 \pm 10,31$.

3.2. Đặc điểm test thần kinh tự chủ trong bệnh teo đa hệ thống

3.2.1. Tỷ lệ rối loạn thần kinh tự chủ trong bộ test thần kinh tự chủ

Bảng 3. Tỷ lệ bất thường các test đánh giá chức năng thần kinh tự chủ

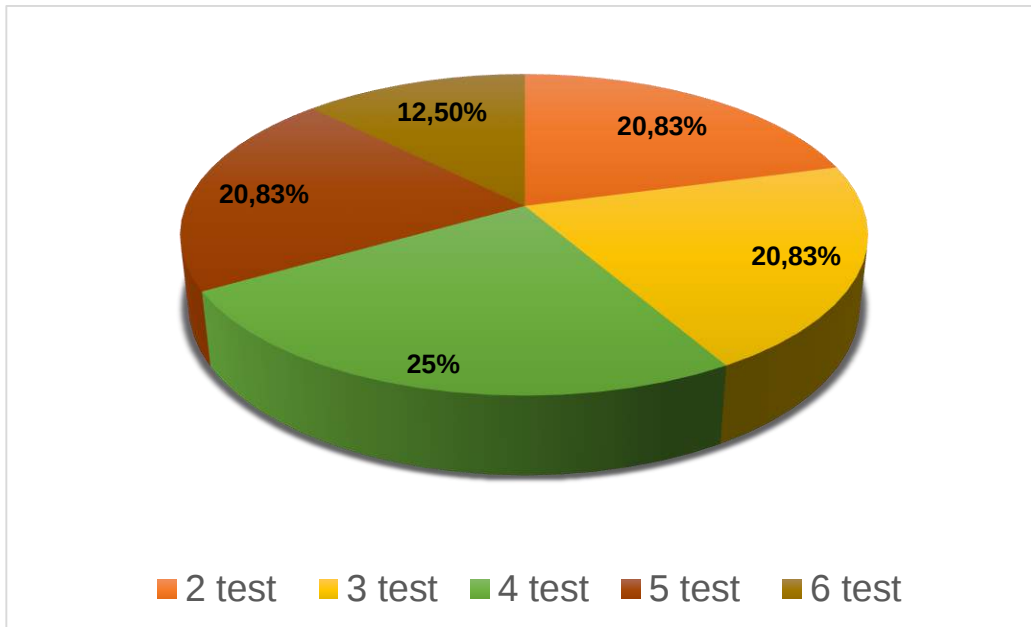
Test khảo sát	N	Tần số (n)	Tỉ lệ (%)
Chức năng đối giao cảm			
BTNT khi hít thở sâu	24	22	91,67
BTNT theo tư thế	24	5	20,83
Nghiệm pháp Valsalva	24	17	70,83
Chức năng giao cảm			
BTHA theo tư thế	24	14	58,33
BTHA tâm trương trong nghiệm pháp Handgrip	24	23	95,83
Đáp ứng giao cảm da	24	11	45,83
Tổng điểm Ewing trung bình		$2,63 \pm 0,95$	

BTNT: biến thiên nhịp tim, BTHA: biến thiên huyết áp

Nhận xét: Tỷ lệ rối loạn thần kinh tự chủ thay đổi tùy theo từng nghiệm pháp. Tỷ lệ bất thường cao nhất là ở nghiệm pháp Handgrip (vận động thể lực đẳng trường) (95,83%), tiếp đến là nghiệm pháp hít thở

sâu (91,67%). Tổng điểm Ewing trung bình cho 5 test là $2,63 \pm 0,95$.

3.2.2. Phân bố mức độ tổn thương thần kinh tự chủ dựa trên số lượng test bất thường



Biểu đồ 1. Mức độ tổn thương thần kinh tự chủ dựa trên số lượng test bất thường

Nhận xét: Số lượng test bất thường trung bình là $3,83 \pm 1,34$. Tất cả các bệnh nhân đều có bất thường từ 2 test trở lên, bất thường ở 4 test chiếm tỉ lệ cao nhất

(25%). Có 3/24 bệnh nhân (12,5%) có bất thường ở cả 6 test đánh giá.

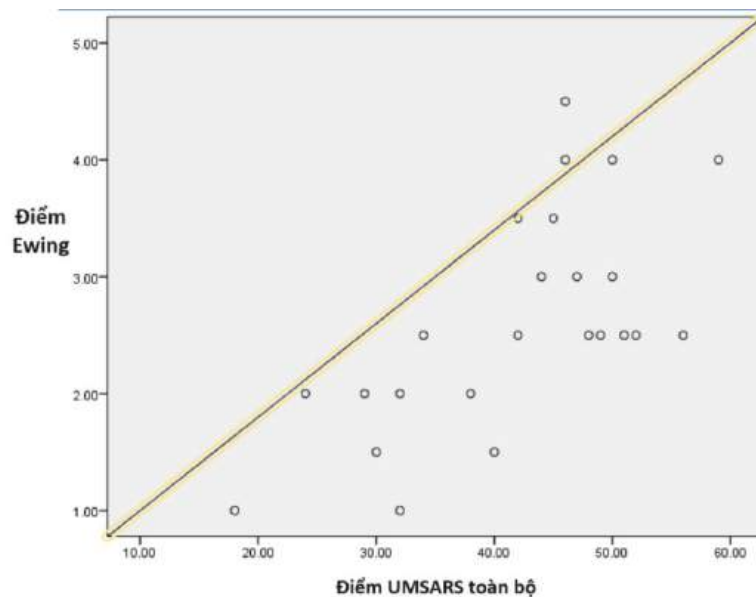
3.2. Liên quan giữa mức độ tổn thương thần kinh tự chủ với mức độ nặng của bệnh theo các thang điểm

Bảng 4. Liên quan giữa mức độ tổn thương thần kinh tự chủ với mức độ nặng của bệnh theo thang điểm UMSARS toàn bộ

Mức độ tổn thương thần kinh tự chủ	Mức độ nặng của bệnh		p
	UMSARS ≥ 45 (n=12)	UMSARS < 45 (n=12)	
Số lượng test bất thường (trung bình)	$4,83 \pm 0,84$	$2,83 \pm 0,94$	0.001
Tổng điểm Ewing (trung bình)	$3,21 \pm 0,75$	$2,04 \pm 0,75$	0.001

Nhận xét: Số lượng test bất thường trung bình và tổng điểm Ewing trung bình ở nhóm có điểm UMSARS toàn bộ ≥ 45 cao

hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm có điểm UMSARS toàn bộ < 45 ($p < 0,05$).



Biểu đồ 2. Tương quan giữa thang điểm Ewing và thang điểm UMSARS toàn bộ

Nhận xét: Có mối tương quan chặt chẽ giữa mức độ nặng trên test thần kinh tự chủ (qua thang điểm Ewing) với mức độ nặng của bệnh (qua thang điểm UMSARS toàn bộ) với hệ số tương quan là 0.668 ($p < 0.001$). Ngoài ra, tổng điểm Ewing có tương quan yếu với thang điểm UPDRS III (hệ số tương quan $r = 0.387$, $p = 0.062 > 0.05$) nhưng có tương quan cao với thang điểm UMSARS II ($r = 0.549$, $p < 0.05$).

4. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm test thần kinh tự chủ trong bệnh teo đa hệ thống

4.1.1. Đặc điểm test thần kinh tự chủ trong bệnh teo đa hệ thống

Trong 24 bệnh nhân teo đa hệ thống trong nghiên cứu này, chúng tôi nhận thấy có sự bất thường ở các test thần kinh tự chủ với tỷ lệ thay đổi từ 20,83% – 95,83%, 100% bệnh nhân có bất thường ở cả hệ giao cảm và đối giao cảm. Kết quả này phù hợp với nhiều nghiên cứu được báo cáo, bệnh teo đa hệ thống gây tổn thương thần kinh tự chủ trên cả hệ giao cảm và đối giao cảm. [9, 10]

❖ Bất thường hệ giao cảm

Nghiệm pháp vận động thể lực đẳng trường (Nghiệm pháp Handgrip) là test có tỷ lệ bất thường cao nhất với 95,83 %❖

Trong nghiên cứu của Võ Nguyễn Ngọc Trang và Nguyễn Hữu Công năm 2014, test này cũng có tỷ lệ bất thường cao nhất trong hệ giao cảm (70%), và cao thứ 2 tính trong cả bộ 6 test, tuy nhiên giá trị này thấp hơn so với kết quả trong nghiên cứu của chúng tôi (95,83 %). Khác biệt này có thể do sự khác nhau về phương tiện nghiên cứu, kỹ thuật thực hiện, sự phối hợp giữa bệnh nhân và người thực hiện, khoảng tham chiếu.

Tiếp theo, chúng tôi ghi nhận đến 58,33% trường hợp có hạ huyết áp tư thế, tỷ lệ này cao hơn so với nghiên cứu của Võ Nguyễn Ngọc Trang nhưng tương đồng với một số nghiên cứu trên thế giới[11]. Thực tế, hạ huyết áp tư thế xuất hiện sớm là một dấu hiệu cảnh báo, cũng như là một trong những tiêu chuẩn chẩn đoán teo đa hệ thống trên lâm sàng. Cuối cùng trong nhóm chức năng giao cảm, chúng tôi ghi nhận 11/24 trường hợp (45,83%) có bất thường đáp ứng giao cảm da. Tỷ lệ này tương đồng với nghiên cứu của Võ Nguyễn Ngọc Trang trong bệnh teo đa hệ thống (51,1%), và cao hơn rất nhiều so với tỷ lệ bất thường giao cảm da trong bệnh Parkinson (1,89%) theo Vũ Thị Hình và cộng sự [12]).

❖ Bất thường hệ đối giao cảm

Trong hệ đối giao cảm, nghiệm pháp biến thiên nhịp tim khi hít thở sâu có tỉ lệ bất thường cao nhất (91,67%). Tỷ lệ bất thường biến thiên nhịp tim khi hít thở sâu trong nghiên cứu của chúng tôi nhìn chung là tương đồng so với kết quả trong nghiên cứu của Võ Nguyễn Ngọc Trang (88,9%) [9] và cao hơn so với Tandon (79%) [13], dù ở các nghiên cứu này, đây đều là test có tỷ lệ bất thường cao nhất trong hệ đối giao cảm, và đều cao hơn so với nhóm Parkinson. [9, 12, 13]

Tiếp đến là tỷ lệ bất thường trong khi làm nghiệm pháp Valsava (70,83%), tỷ lệ này trong nghiên cứu chúng tôi cao hơn so với nghiên cứu của Võ Nguyễn Ngọc Trang (44,4%) [9] và Tandon (46,1%) [13], điều này có thể do cỡ mẫu của nghiên cứu chúng tôi nhỏ hơn.

Cuối cùng chỉ 5/24 bệnh nhân (20,83%) có bất thường trong test biến thiên nhịp tim khi thay đổi tư thế, tỉ lệ này cũng tương đồng với nghiên cứu của Võ Nguyễn Ngọc Trang[9]. Lí giải cho kết quả này, có hai lí do: Thứ nhất, có thể do yếu tố thực hiện kĩ thuật, khi mà tại Việt Nam chưa có hệ thống bàn nghiêng chuẩn để thực hiện nghiệm pháp này. Hơn nữa, do bản thân ngưỡng bình thường dành cho test này trong phân độ Ewing có thể chưa thật sự tối ưu.

4.1.2. Số lượng test bất thường

Tất cả 24 bệnh nhân được nghiên cứu đều có bất thường ở ít nhất 2 test. Số lượng test bất thường trung bình là $3,83 \pm 1,34$. Tỷ lệ bệnh nhân có 4 test bất thường chiếm tỷ lệ cao nhất là 25%. Có 3/24 bệnh nhân (12,5%) có bất thường ở cả 6 test đánh giá. Sự phân bố số lượng test bất thường trong kết quả của chúng tôi khá tương đồng với nhiều nghiên cứu khác. Cụ thể, nghiên cứu của Võ Nguyễn Ngọc Trang và cộng sự về test thần kinh tự chủ trên 10 bệnh nhân teo đa hệ thống cho thấy tất cả các trường hợp đều bất thường ở ít nhất 1 test khảo sát, trong đó chiếm tỷ lệ cao nhất là bất thường 4 test, chiếm 40%.[6] Tỉ lệ người bệnh có nhiều test bất thường ở

bệnh nhân teo đa hệ thống cao hơn so với ở bệnh Parkinson vô căn. Trong nghiên cứu của Vũ Thị Hinh và cộng sự về test thần kinh tự chủ trên 53 bệnh nhân mắc bệnh Parkinson, tỷ lệ bệnh nhân có 1 test bất thường chiếm tỷ lệ cao nhất là 56,6%, tiếp theo là có 2 test bất thường chiếm 32,08%, chỉ có 1 bệnh nhân có 3 test bất thường (1,89%). Điều này phù hợp với đặc điểm lâm sàng của hai bệnh lí này, khi mà rối loạn thần kinh tự chủ là biểu hiện sớm và nặng trong teo đa hệ thống, nhưng lại ít gặp hơn ở bệnh Parkinson, hoặc chỉ gặp ở bệnh Parkinson giai đoạn nặng.

4.2. Liên quan giữa mức độ tổn thương thần kinh tự chủ với mức độ nặng của bệnh theo các thang điểm

Trong nghiên cứu này, chúng tôi sử dụng các thang điểm là UPDRS III, UMSARS phần II UMSARS toàn bộ để đánh giá mức độ nặng trên lâm sàng của bệnh teo đa hệ thống. Thang điểm Ewing là thang điểm kinh điển khảo sát chức năng thần kinh tự chủ được sử dụng phổ biến trong các nghiên cứu về đánh giá thần kinh tự chủ.

Số lượng test bất thường trung bình và tổng điểm Ewing trung bình ở nhóm có điểm UMSARS toàn bộ ≥ 45 cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm có điểm UMSARS toàn bộ < 45 ($p < 0,05$). Tổng điểm Ewing có tương quan yếu với thang điểm UPDRS III ($r=0.387$, $p=0.062>0.05$) nhưng có tương quan chặt chẽ với thang điểm UMSARS toàn bộ và UMSARS II với hệ số tương quan lần lượt là **0.668**; **0.549** ($p<0.05$). Tương tự, Võ Nguyễn Ngọc Trang cũng chỉ ra có mối liên quan giữa mức độ tổn thương thần kinh tự chủ và mức độ nặng của bệnh theo thang điểm UMSARS phần II (hệ số tương quan Pearson $r = 0,58$; $p < 0,001$). [9]. Điều này phù hợp với tiến triển bệnh học của bệnh teo đa hệ thống theo Jellinger [14]. Thang điểm UPDRS III rất phổ biến, tuy nhiên được thiết kế chuyên cho đánh giá mức độ nặng bệnh Parkinson, còn thang điểm UMSARS (Unified MSA Rating Scale) phản

ánh đầy đủ hơn các triệu chứng vận động và ngoài vận động của bệnh teo đa hệ thống, do đó dễ hiểu khi mức độ tương quan của nó với mức độ nặng của rối loạn thần kinh tự chủ rõ rệt hơn.

5. KẾT LUẬN

Trong bệnh lý teo đa hệ thống có bất thường các test thần kinh tự chủ với tỷ lệ thay đổi từ 20,83% – 95,83%. Có mối tương quan chặt chẽ giữa mức độ rối loạn trên test thần kinh tự chủ (điểm Ewing) với mức độ nặng của bệnh (điểm UMSARS toàn bộ).

Lời cảm ơn

Chúng tôi xin chân thành cảm ơn những bệnh nhân đã tham gia nghiên cứu này, xin cảm ơn các bác sĩ, điều dưỡng khoa Thần kinh – Đột quỵ, bệnh viện đa khoa Tâm Anh đã tích cực hỗ trợ nhóm nghiên cứu.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- McFarland, N.R., Diagnostic Approach to Atypical Parkinsonian Syndromes. Continuum (Minneapolis), 2016. **22**(4 Movement Disorders): p. 1117-42.
- Levin, J., et al., The Differential Diagnosis and Treatment of Atypical Parkinsonism. Dtsch Arztebl Int, 2016. **113**(5): p. 61-9.
- Low, P.A., V.A. Tomalia, and K.J. Park, Autonomic function tests: some clinical applications. J Clin Neurol, 2013. **9**(1): p. 1-8.
- Bordet, R., et al., Sympathetic skin response and R-R interval variability in multiple system atrophy and idiopathic Parkinson's disease. Mov Disord, 1996. **11**(3): p. 268-72.
- Garg D., S.A., Jaryal A., Pandey R., Rajan R., et al., Differentiation of Autonomic Dysfunction in Multiple System Atrophy Sub types and Idiopathic Parkinson's Disease. Neurology, 2019. **92**(15): p. 3.6-043.
- Võ Nguyễn Ngọc Trang, N.H.C., Đặc điểm các test thần kinh thực vật trong bệnh teo đa hệ thống. Tạp chí Y học thực hành, 2014. **908**(3): p. 149-151.
- Võ Nguyễn Ngọc Trang, N.H.C., Khảo sát mối liên quan giữa mức độ tổn thương thần kinh tự chủ và mức độ nặng của bệnh Parkinson và teo đa hệ thống. Tạp chí Y học thành phố Hồ Chí Minh, 2020. **24**(1): p. 208 – 213.
- Võ Nguyễn Ngọc Trang, N.H.C., So sánh mức độ tổn thương thần kinh tự chủ giữa bệnh Parkinson và teo đa hệ thống. Tạp chí Y học thành phố Hồ Chí Minh, 2021. **25**(2): p. 75 – 81.
- Võ Nguyễn Ngọc Trang, Đánh giá mức độ rối loạn thần kinh tự chủ trên bệnh Parkinson và teo đa hệ thống. Luận án tiến sĩ Y học, 2022.
- Mendoza-Velasquez, J.J., et al., Autonomic Dysfunction in alpha-Synucleinopathies. Front Neurol, 2019. **10**: p. 363.
- Pavy-LeTraon, A., et al., Combined cardiovascular and sweating autonomic testing to differentiate multiple system atrophy from Parkinson's disease. Neurophysiol Clin, 2018. **48**(2): p. 103-110.
- Vũ Thị Hinh, Nguyễn Văn Liệu, Trương Huệ Linh, Nguyễn Đoàn Thủy, Nghiên cứu đặc điểm test thần kinh tự chủ trên bệnh nhân Parkinson. Tạp chí Y học Việt Nam, 2022. **2**(2): p. 45-49.
- Tandon, R. and S. Pradhan, Autonomic predominant multiple system atrophy in the context of Parkinsonian and cerebellar variants. Clin Neurol Neurosurg, 2015. **130**: p. 110-3.
- Jellinger, K.A., Neuropathology of multiple system atrophy: new thoughts about pathogenesis. Mov Disord, 2014. **29**(14): p. 1720-41.

SUMMARY**RESEARCH OF AUTONOMIC TEST IN MULTIPLE SYSTEM ATROPHY
AT TAM ANH GENERAL HOSPITAL**

Linh Truong Hue¹, Lieu Nguyen Van¹, Yen Vu Thi Hoang¹,
Hinh Vu Thi¹, Linh Do Thi Dieu¹, Anh Luyen Ngoc¹

¹ Department of Neurology-Stroke, Tam Anh Research Institute, Tam Anh General Hospital

Objectives. To describe the characteristics of autonomic tests on patients with multiple system atrophy at Tam Anh General Hospital and to describe the relationship between autonomic test results and disease severity. **Methods** Cross-sectional study. **Result.** Among 24 patients (12 male, 12 female, the mean age of 62.54 ± 7.81 years) with Multiple System Atrophy, based on the Consensus Statement on the Diagnosis of Multiple Systemic Atrophy 2008, autonomic tests including 6 tests were conducted. All patients had abnormalities in at least 2 tests. The average number of abnormal tests was 3.83 ± 1.34 . The average Ewing score was 2.63 ± 0.95 . The highest abnormal rate is in the isometric exercise test - Handgrip test (95.83%), followed by the heart rate variability test to deep breathing (91.67%). The rates of abnormality found in Valsalva test, standing blood pressure test, sympathetic skin response test, standing heart rate variability test were 70.83%, 58.33%, 45.83%, 20.83%, respectively. The total Ewing score had a weak positive correlation with the UPDRS III scale ($r=0.387$, $p=0.062 > 0.05$) but had a strong positive correlation with total UMSARS and UMSARS II scales with correlation coefficients of 0.668; 0.549, respectively ($p<0.05$). **Conclude.** In multiple system atrophy, there are abnormalities in autonomic function tests with rates varying from 20.83% to 95.83%. There is a positive correlation between the severity of abnormal autonomic tests (Ewing score) with the severity of the disease (total UMSARS).

Keywords: autonomic function test, multiple system atrophy.

**HIỆU QUẢ ĐIỀU TRỊ LOẠN TRƯƠNG LỰC CỔ NGUYÊN PHÁT
BẰNG TIÊM BOTULINUM TOXIN A TẠI BỆNH VIỆN ĐA KHOA TÂM ANH:
NGHIÊN CỨU TRÊN 17 TRƯỜNG HỢP**

**Vũ Thị Minh¹, Nguyễn Văn Liệu¹, Trương Huệ Linh¹,
Nguyễn Thu Hà¹, Kiều Thị Hậu¹**

¹ Khoa Thần kinh - Đột quy, Viện nghiên cứu Tâm Anh, Bệnh viện đa khoa Tâm Anh Hà Nội

Tác giả chịu trách nhiệm khoa học: **Vũ Thị Minh**

Tác giả liên hệ chính: **Vũ Thị Minh**

Email: vuthihinh@gmail.com

Ngày tiếp nhận: 03/06/2024

Ngày phản biện: 25/06/2024

Ngày chấp nhận đăng: 25/06/2024

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá hiệu quả điều trị bằng tiêm botulinum toxin A (Dysport®) ở bệnh nhân loạn trương lực cổ nguyên phát tại bệnh viện đa khoa Tâm Anh Hà Nội. **Phương pháp:** Nghiên cứu mô tả và quan sát, không can thiệp trên tất cả bệnh nhân loạn trương lực cổ nguyên phát được điều trị bằng tiêm botulinum toxin A tại Bệnh viện đa khoa Tâm Anh từ tháng 11 năm 2022 đến tháng 4 năm 2024. **Kết quả:** Có 17 bệnh nhân (12 nam và 5 nữ) thỏa mãn tiêu chuẩn được đưa vào nghiên cứu. Điểm Tsui trước điều trị là 9.71 ± 4.34 . Các cơ được lựa chọn tiêm nhiều nhất là cơ ức đòn chũm, cơ gối đầu, cơ bán gai đầu với tổng liều tiêm là 311.76 ± 88.89 đơn vị. Thời gian bắt đầu đáp ứng là 10.53 ± 5.81 ngày. Thời gian đạt hiệu quả tối đa là 30.06 ± 12.64 ngày. Thời gian duy trì hiệu quả là 120.00 ± 32.86 . Hiệu quả sau tiêm chủ quan đạt $70.00 \pm 18.03\%$. Điểm Tsui sau tiêm 4-6 tuần cải thiện có ý nghĩa so với trước điều trị ở tất cả các trường hợp. Chỉ ghi nhận 1 trường hợp gặp tác dụng phụ đau cổ sau tiêm nhưng chỉ thoáng qua. **Kết luận:** Tiêm botulinum toxin A là phương pháp hiệu quả điều trị loạn trương lực cổ nguyên phát. Tác dụng phụ thường nhẹ và thoáng qua.

Từ khóa: Botulinum toxin A, loạn trương lực, loạn trương lực cổ, loạn trương lực cổ nguyên phát.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Loạn trương lực cổ là thể loạn trương lực cơ khu trú khởi phát ở người lớn thường gặp nhất với điểm lâm sàng là tình trạng cơ cơ không tự ý và gây ra các tư thế, cử động bất thường vùng đầu cổ. Một số triệu chứng khác kèm theo như đau, run đầu và cổ hoặc các rối loạn vận động khác. Hiện nay, tiêm botulinum toxin A được xem là lựa chọn đầu tay trong điều trị tất cả các thể của loạn trương lực cổ.[1] Điều trị bằng botulinum toxin A nên được bắt đầu càng sớm càng tốt vì nếu điều trị muộn, bệnh nhân có thể có những thay đổi thứ phát ở các cơ bị co cứng, mô liên kết, mô xương và đĩa đệm cột sống cổ.[1] Hiệu quả của botulinum toxin A đã được chứng minh qua nhiều nghiên cứu khác nhau, tỉ lệ thành

công lên tới 70-90%.[1] Ở Việt Nam, qua tìm kiếm trên trang pubmed, và các tạp chí nghiên cứu ý khoa uy tín trong nước, chúng tôi nhận thấy các nghiên cứu về điều trị botulinum toxin A trong loạn trương lực cổ đã có từ những năm 2004, tuy nhiên chưa có nhiều và mới chỉ tập trung chủ yếu ở các bệnh viện lớn khu vực phía Nam...[2],[3] Do đó, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này với mục tiêu đánh giá hiệu quả của tiêm botulinum toxin A điều trị bệnh nhân loạn trương lực cổ tại bệnh viện đa khoa Tâm Anh Hà Nội từ tháng 11 năm 2022 đến tháng 4 năm 2024.

**2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP
NGHIÊN CỨU**

2.1. Đối tượng nghiên cứu

2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn

- Bệnh nhân trên 18 tuổi
- Thoả mãn tiêu chuẩn chẩn đoán loạn trương lực cổ nguyên phát.[4]
- Đồng ý tham gia nghiên cứu
- Được theo dõi, đánh giá sau tiêm

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ

- Bệnh nhân đang có nhiễm trùng tại vị trí tiêm
- Bệnh nhân có bệnh ở khớp nối thần kinh cơ như bệnh nhược cơ, hội chứng nhược cơ...
- Không đủ thông tin để phân tích số liệu

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu

- Đây là một nghiên cứu mô tả và quan sát không can thiệp quá trình điều trị với mẫu nghiên cứu gồm tất cả những bệnh nhân loạn trương lực cổ nguyên phát trên 18 tuổi được điều trị bằng tiêm botulinum toxin A tại Bệnh viện đa khoa

Tâm Anh từ tháng 11 năm 2022 đến tháng 4 năm 2024.

- Tất cả bệnh nhân được khám và ghi nhận các đặc điểm lâm sàng, đánh giá mức độ nặng của bệnh trước điều trị bằng thang điểm Tsui.[5] Mỗi bệnh nhân được ghi nhận vị trí tiêm, liều tiêm, theo dõi và đánh giá lại thang điểm Tsui sau 4-6 tuần, mức độ hiệu quả theo chủ quan của bệnh nhân và tác dụng phụ sau điều trị.
- Số liệu được phân tích dựa trên phần mềm SPSS phiên bản 29.0
- Đề cương nghiên cứu được Hội đồng đạo đức - Bệnh viện đa khoa Tâm Anh thông qua.

2.2.2. Công cụ nghiên cứu

- Bệnh án nghiên cứu
- Thang điểm Tsui
- Bệnh án điện tử trong phần mềm khám bệnh

Bảng 1. Thang điểm Tsui (Dịch bởi Vũ Thị Minh)

Biên độ		Thời gian	Nâng vai	Run	
Xoay	0 = không có 1 = nhỏ hơn	1 = không liên tục 2 = duy trì liên tục	0 = không có 1 = nhẹ và không liên tục 2 = nhẹ và duy trì liên tục, hoặc mức độ nặng và không liên tục 3 = nặng và duy trì liên tục	Mức độ nặng	1 = nhẹ 2 = nặng
Nghiêng	15 độ 2 = 15 đến 30 độ			Thời gian	1 = hằng định 2 = liên tục
Trước/ Sau	3 = hơn 30 độ				
A = xoay + nghiêng + trước/sau		B = 1; 2	C = 0;1;2;3	D = Mức độ nặng (1 ; 2) x thời gian (1; 2)	

2.2.3. Các bước tiến hành

Bước 1: Hỏi bệnh và khám lâm sàng

Bước 2: Đánh giá thang điểm độ nặng Tsui trước tiêm
Thang điểm

Bước 3: Bệnh nhân được tiêm botulinum toxin A

Bước 4: Bệnh nhân được theo dõi và đánh giá hiệu quả sau tiêm. Đánh giá thang điểm Tsui sau tiêm 4-6 tuần khi bệnh nhân tới tái khám.

3. KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN

Trong thời gian nghiên cứu, chúng tôi ghi nhận và theo dõi được tổng số 19 bệnh nhân. Hai trường hợp bệnh nhân không tái khám và do đó, không có đủ số liệu nghiên cứu bị loại khỏi nghiên cứu. Cuối cùng, chúng tôi còn lại 17 bệnh nhân để tiến hành phân tích kết quả. Trong số đó, có 12 bệnh nhân nam, 5 bệnh nhân nữ với tuổi trung bình là 51.82. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ nam gặp nhiều hơn nữ (2.5/1), tương tự như trong nhiều nghiên cứu trên thế giới và một số nghiên cứu trước tại Việt

Nam.^{1,2,3} Tuy nhiên, một số nghiên cứu khác lại cho thấy gặp ở nữ nhiều hơn.[6],[7]

3.1. Đặc điểm vị trí và liều tiêm

3.1.1. Về tỷ lệ các cơ được tiêm

Một trong những nguyên nhân thường gặp nhất của điều trị thất bại là lựa chọn sai cơ. Do đó, việc chọn lựa các cơ để tiêm là rất quan trọng. Thông thường, các khuyến cáo cho rằng không nên tiêm quá nhiều cơ trong cùng một lần tiêm để dễ dàng trong việc đánh giá hiệu quả và điều chỉnh liều.[8]

Trong nghiên cứu này, số vị trí tiêm trung bình trên mỗi bệnh nhân là 2.94

± 0.83 . Trong đó, cơ ức đòn chũm và cơ gối đầu là hai vị trí cơ được lựa chọn tiêm nhiều nhất với tỷ lệ 32% và 30%, tiếp theo đến cơ bán gai đầu (16%), cơ thang (12%), cơ nâng vai (8%). Đây cũng là các vị trí được lựa chọn điều trị nhiều trong các nghiên cứu khác.[8] Cơ chéo đầu dưới được tiêm trong 1 trường hợp. Đây là một cơ nằm ở lớp sâu do đó nên được tiêm dưới hướng dẫn của máy siêu âm để đảm bảo tiêm vào cơ chính xác.

3.1.2. Về liều tiêm

Bảng 2. Liều tiêm botulinum toxin A (Dysport ®)

Tên cơ	Liều tiêm botulinum toxin A (Dysport ®) (đơn vị: UI) ($\bar{x} \pm SD$)
Cơ ức đòn chũm	102.50 $\pm$ 34.54
Cơ gối đầu	135.0 $\pm$ 69.16
Cơ bán gai đầu	122.5 $\pm$ 66.02
Cơ thang	123.33 $\pm$ 25.17
Cơ nâng vai	65.00 $\pm$ 21.21
Cơ chéo đầu dưới	70
Tổng liều	311.76 $\pm$ 88.89

Lựa chọn đúng liều cho mỗi cơ có lẽ là phần khó nhất và quan trọng nhất trong điều trị loạn trương lực cổ bằng botulinum toxin A. Liều tiêm botulinum toxin A nên được chọn thấp nhất có thể để giảm tác dụng phụ, giảm sự lan toả đến các cơ lân cận, tổng liều và chi phí. Tuy nhiên, liều tiêm cũng cần đủ cao để đạt được hiệu quả mạnh và kéo dài. Liều tiêm phụ thuộc vào thể tích khối cơ mục tiêu, cửa sổ điều trị và nguy cơ liệt các cơ lân cận.⁷ Tổng liều trong nghiên cứu của chúng tôi có sự tương đồng khi so sánh với các nghiên cứu trong nước,

tuy nhiên thấp hơn so với các nghiên cứu nước ngoài cũng như đồng thuận được đưa ra năm 2021.[2],[3],[7] Nguyên nhân có thể một phần do trọng lượng cơ thể người Việt Nam nhỏ hơn so với người phương Tây nên thể tích khối cơ cũng thấp hơn, một phần liên quan vấn đề chi phí do thuốc botulinum toxin A tại Việt Nam hiện chưa được bảo hiểm thanh toán dẫn đến đôi khi bệnh nhân sẽ phải lựa chọn tiêm với liều thấp hơn liều nhu cầu.

3.2. Kết quả điều trị

3.2.1. Hiệu quả điều trị

Bảng 3. Hiệu quả sau tiêm

		Số lượng (n=)	Hiệu quả sau tiêm ($\bar{x} \pm SD$) (Đơn vị: %)	p
Thể bệnh	Thể đơn giản	7	75.71 $\pm$ 7.19	0.14
	Thể phức tạp	10	66.00 $\pm$ 5.42	
Thể run	Không có run	10	71.00 $\pm$ 19.69	0.39
	Có run	7	68.57 $\pm$ 16.76	
Giới	Nam	12	70.83 $\pm$ 19.29	0.39
	Nữ	5	68.00 $\pm$ 16.43	
Tổng		17	70.00 $\pm$ 18.03	

So sánh hai trung bình sử dụng kiểm định T-test

Hiệu quả điều trị theo đánh giá chủ quan của bệnh nhân trong nghiên cứu đạt trung bình 70%. Nhìn chung các nghiên cứu đều chỉ ra hiệu quả của tiêm botulinum toxin A trong điều trị loạn trương lực cổ với mức cải thiện sau tiêm có sự chênh lệch do có

sự khác nhau về đối tượng, phương pháp nghiên cứu cũng như đánh giá.[1],[2],[5],[8] Hiệu quả sau tiêm trung bình đều đạt trên 65%, và sự khác biệt giữa các nhóm theo thể bệnh, thể run, giới tính không có ý nghĩa thống kê.

Bảng 4. Thay đổi điểm Tsui trước và sau điều trị

		Số lượng (n=)	Tsui trước ($\bar{x} \pm SD$)	Tsui sau ($\bar{x} \pm SD$)	p
Giới	Nam	12	11.42 $\pm$ 3.87	5.58 $\pm$ 2.84	< 0.001*
	Nữ	5	5.600 $\pm$ 2.07	2.20 $\pm$ 0.84	< 0.001*
Tổng		17	9.91 $\pm$ 4.34	4.59 $\pm$ 2.87	<0.001*

*Paired-Samples T-test

Điểm Tsui của các bệnh nhân trước điều trị trong nghiên cứu của chúng tôi là 9.91 ± 4.34 , tương tự như trong nghiên cứu của tác giả Dirk Dressler và cộng sự năm 2014.⁹ Thang điểm Tsui sau điều trị có sự cải thiện có ý nghĩa so với trước điều trị ở tất cả các trường hợp. Trong nghiên cứu của Wissel và cộng sự với liều tiêm Dysport 500 đơn vị, sự khác biệt rõ rệt về điểm Tsui được thấy ở tuần thứ 4 và tuần thứ 8.[10] Nhiều nghiên cứu khác cũng đánh giá hiệu quả dựa trên thang điểm Tsui cũng cho kết quả tương đồng. [5],[11]

3.2.2. Thời gian đáp ứng điều trị

Kết quả nghiên cứu cho thấy thời gian bắt đầu thấy đáp ứng sau tiêm là 10.53 ± 5.81 ngày, hiệu quả tốt nhất đạt được sau 30.06 ± 12.64 ngày, và kéo dài 120.00 ± 32.86 ngày. Số liệu của chúng tôi có sự tương đồng so với các nghiên cứu khác.^{3,2} Thời gian kéo dài hiệu quả trong nghiên cứu của Dirk Dressler là 11.8 ± 2.7 tuần.[9] Nghiên cứu khác của tác giả Daniel Truong và cộng sự, cũng với liều 500 đơn vị Dysport cho kết quả thời gian đáp ứng trung bình dài hơn là 18.5 tuần.[12] Trong số 17 bệnh nhân của chúng tôi, có 1 trường hợp bệnh nhân sau tiêm đạt hiệu quả tốt và kéo dài, theo dõi sau 2,5 năm vẫn còn hiệu quả và chưa tiêm nhắc lại (chúng tôi không đưa bệnh nhân này vào phân tích kết quả trung bình thời gian duy trì hiệu quả). Nghiên cứu của Trần Ngọc Tài năm 2011 cũng có ghi nhận có trường hợp mà hiệu quả kéo dài 2 năm sau tiêm botulinum toxin A.[2]

3.2.3. Tác dụng phụ

Trong số 17 ca tiêm, chúng tôi chỉ ghi nhận 1 trường hợp bệnh nhân gặp tác dụng phụ là đau cổ sau tiêm. Tuy nhiên, triệu chứng ở mức độ nhẹ, và mất đi sau khoảng 2 tuần. Một số tác dụng phụ thường gặp được ghi nhận trong các nghiên cứu bao gồm: yếu cơ, nuốt khó, mỏi cổ..., đa số đều ở mức nhẹ và trung bình. [1],[2],[12]

4. KẾT LUẬN

Tiêm botulinum toxin A là phương pháp hiệu quả giúp giảm triệu chứng ở bệnh nhân loạn trương lực cổ nguyên phát với hiệu quả trung bình đạt 70% và kéo dài trung bình 4 tháng. Tác dụng phụ thường nhẹ và thoáng qua.

Điểm hạn chế của nghiên cứu là một nghiên cứu không ngẫu nhiên đối chứng, tuy nhiên chúng tôi hy vọng những kết quả từ nghiên cứu sẽ bổ sung thêm dữ liệu và tính hiệu quả của botulinum toxin A trong điều trị loạn trương lực cổ nguyên phát, từ đó thuốc ngày càng được áp dụng rộng rãi hơn trong thực hành lâm sàng.

Lời cảm ơn

Chúng tôi xin chân thành cảm ơn những bệnh nhân đã tham gia nghiên cứu, lãnh đạo Bệnh viện đa khoa Tâm Anh và tất cả thành viên trong nhóm nghiên cứu.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Costa J, Espirito-Santo CC, Borges AA, et al (2005). Botulinum toxin type A therapy for cervical dystonia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*;(1). doi:10.1002/14651858.CD003633.pub2

2. **Trần Ngọc Tài, Lê Minh (2011).** Đặc điểm lâm sàng và điều trị bệnh loạn trương lực cơ cổ: Nhận xét trên 19 trường hợp được điều trị bằng botulinum toxin A. *Tap chí Y Học Thanh Pho Ho Chi Minh.*; tập 15, số 1, chuyên đề Nội khoa, 674- 679.
3. **Nguyễn Thị Hùng (2003).** Loạn trương lực cơ chi trên: Đặc điểm lâm sàng của 16 trường hợp và kinh nghiệm điều trị bằng toxin botulinum. *Tap chí Y Học Thanh Pho Ho Chi Minh.*; tập 7, số 4, chuyên đề Tai mũi họng – mắt, 138-141.
4. **Albanese A, Bhatia K, Bressman SB, et al(2013).** Phenomenology and classification of dystonia: a consensus update. *Mov Disord.*;28(7):863-873. doi:10.1002/mds.25475
5. **Tsui JK, Eisen A, Stoessl AJ, Calne S, et al (1986).** Double-blind study of botulinum toxin in spasmodic torticollis. *Lancet.*;2(8501):245-247. doi:10.1016/s0140-6736(86)92070-2
6. **Kessler KR, Skutta M, Benecke R (1999).** Long-term treatment of cervical dystonia with botulinum toxin A: efficacy, safety, and antibody frequency. German Dystonia Study Group. *J Neurol.*;246(4):265-274. doi:10.1007/s004150050345
7. **Dressler D, Altavista MC, Altenmueller E, et al (2021).** Consensus guidelines for botulinum toxin therapy: general algorithms and dosing tables for dystonia and spasticity. *J Neural Transm (Vienna)*;128(3):321-335. doi:10.1007/s00702-021-02312-4
8. **Truong, D., Dressler, D., Hallett, M., et al., (2023).** *Manual of botulinum toxin therapy.* Cambridge University Press.
9. **Dressler D, Tacik P, Adib Saberi F (2015).** Botulinum toxin therapy of cervical dystonia: duration of therapeutic effects. *J Neural Transm.*;122(2):297-300. doi:10.1007/s00702-014-1253-8
10. **Wissel J, Kanovsky P, Ruzicka E, et al (2001).** Efficacy and safety of a standardised 500 unit dose of Dysport® (*Clostridium botulinum* toxin type A haemagglutinin complex) in a heterogeneous cervical dystonia population: results of a prospective, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group study. *J Neurol.* ;248(12):1073-1078. doi:10.1007/s004150170028
11. **Colosimo C, Charles D, Misra VP, et al (2019).** How satisfied are cervical dystonia patients after 3 years of botulinum toxin type A treatment? Results from a prospective, long-term observational study. *J Neurol.* ;266(12):3038-3046. doi:10.1007/s00415-019-09527-2
12. **Truong D, Duane DD, Jankovic J, et al.(2005).** Efficacy and safety of botulinum type A toxin (Dysport) in cervical dystonia: results of the first US randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Mov Disord.* Jul;20(7):783-91. doi: 10.1002/mds.20403. PMID: 15736159.

SUMMARY**EFFECTIVENESS OF TREATMENT OF PROPHYLAXIC CERVICAL DYSFUNCTION WITH BOTULINUM TOXIN A INJECTION AT TAM ANH GENERAL HOSPITAL: STUDY ON 17 CASES**

**Vu Thi Hinh¹, Truong Hue Linh¹, Nguyen Thu Ha¹,
Kieu Thi Hau¹, Nguyen Van Lieu^{1,**}**

¹ Department of Neurology-Stroke, Tam Anh Research Institute, Tam Anh General Hospital

Objective: Evaluate the effectiveness of treatment with botulinum toxin A injection (Dysport®) in patients with primary cervical dystonia at Tam Anh General Hospital, Hanoi.

Methods: Descriptive and observational, non-interventional study on all patients with primary cervical dystonia treated with botulinum toxin A injection at Tam Anh General Hospital from November 2022 to April 2024. **Results:** There were 17 patients (12 men and 5 women) who met the criteria to be included in the study. Tsui score before treatment was 9.71 ± 4.34 . The most commonly chosen muscles for injection are the sternocleidomastoid muscle, the stifle, and the semispinalis capitis muscle with a total injection dose of 311.76 ± 88.89 units. Time to onset of response was 10.53 ± 5.81 days. Time to maximum effectiveness is 30.06 ± 12.64 days. The effective retention time is 120.00 ± 32.86 . Subjective post-injection effectiveness reached $70.00 \pm 18.03\%$. Tsui scores 4-6 weeks after injection improved significantly compared to before treatment in all cases. Only 1 case of neck pain was recorded after injection but it was only transient. **Conclusion:** Botulinum toxin A injection is an effective method to treat primary cervical dystonia. Side effects are usually mild and transient.

Keywords: Botulinum toxin A, dystonia, cervical dystonia, primary cervical dystonia.

KẾT QUẢ PHỐI HỢP ROBOT ARMEO POWER TRONG CẢI THIẾN VẬN ĐỘNG CHI TRÊN Ở NGƯỜI BỆNH LIỆT NỬA NGƯỜI DO NHỒI MÁU NÃO TRÊN LỀU

Nguyễn Thanh Tuấn^{1,2}, Nguyễn Hoài Nam^{2,3}, Nguyễn Trọng Lưu¹,
Phan Thị Kiều Loan^{2,3}, Trịnh Bảo Trâm^{2,4}

¹Bệnh viện Trung ương Quân đội 108, ²Trường Đại học Y Hà Nội

³Bệnh viện Phục hồi chức năng Hà Nội, ⁴Bệnh viện Trường Đại học Y Hà Nội

Tác giả chịu trách nhiệm khoa học: **Nguyễn Trọng Lưu, Nguyễn Hoài Nam**

Tác giả liên hệ chính: **Trịnh Bảo Trâm**

Email: trinhbaotram@hmu.edu.vn

Ngày tiếp nhận: 04/6/2024

Ngày phản biện: 25/6/2024

Ngày chấp nhận đăng: 25/6/2024

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá kết quả phối hợp robot Armeo Power trong phục hồi chức năng vận động chi trên ở người bệnh liệt nửa người do nhồi máu não trên lều. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu mô tả tiến cứu, không có đối chứng đánh giá hiệu của phối hợp robot Armeo Power trong chương trình phục hồi chức năng vận động chi trên ở 30 bệnh nhân được chẩn đoán xác định nhồi máu não trên lều, lần đầu, có liệt nửa người, điều trị nội trú tại khoa Phục hồi chức năng, Bệnh viện Trung ương Quân đội 108, từ tháng 8/2023 đến tháng 5/2024. **Kết quả:** Sau 3 tuần điều trị, nhóm nghiên cứu có khả năng vận động chi trên theo thang điểm FMA-UE tăng 21,3 điểm (32,3% tổng điểm tối đa), điểm ARAT tăng 21,8 điểm (38,2% tổng điểm tối đa) và điểm HMS tăng 2,6 điểm (43,3% tổng điểm tối đa). **Kết luận:** Phối hợp robot Armeo Power trong chương trình phục hồi chức năng vận động chi trên ở người bệnh nhồi máu não trên lều đem lại hiệu quả cải thiện khả năng vận động có ý nghĩa thống kê so với trước khi điều trị.

Từ khóa: nhồi máu não, phục hồi chức năng, vận động chi trên, robot Armeo Power.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Đột quỵ não hiện là nguyên nhân gây tử vong đứng thứ hai (sau bệnh nhồi máu cơ tim) và là nguyên nhân hàng đầu gây khuyết tật trên toàn cầu, trong đó trên 70% là đột quỵ nhồi máu não [1]. Tỷ lệ những người sống sót sau đột quỵ não ngày càng tăng do những tiến bộ về y tế.

Tuy nhiên nhiều bệnh nhân phải chung sống với những di chứng nặng nề, khiến họ giảm khả năng lao động, thậm chí phải phụ thuộc trong sinh hoạt hàng ngày, trở thành gánh nặng cho gia đình và xã hội. Đặc biệt trong số những di chứng đó phải lưu ý đến tình trạng giảm chức năng bàn tay. Hiện nay đã có nhiều phương pháp phục hồi chức năng chi trên cho nhóm đối tượng này, tuy nhiên hiệu quả vẫn chưa được như mong đợi [2].

Kỹ thuật tập vận động chi trên với Robot Armeo Power (AP) là một kỹ thuật ứng dụng các thành tựu của khoa học và công nghệ hiện đại vào lĩnh vực lượng giá và điều trị phục hồi chức năng. Kỹ thuật này sử dụng thiết bị mô phỏng cấu trúc chi trên của người bệnh. Người bệnh sẽ thực hiện các bài tập chuyên biệt về tăng cường sức cơ, tầm vận động khớp, điều hợp vận động với sự hỗ trợ của cánh tay giả lập từ Robot để cải thiện chức năng vận động. Hơn thế nữa, Robot AP còn hỗ trợ các bác sĩ lâm sàng trong lượng giá chức năng chi trên của người bệnh. Phương pháp sử dụng robot đã được nhiều tác giả trên thế giới nghiên cứu áp dụng, nhiều nghiên cứu cho thấy có hiệu quả rõ rệt trong cải thiện khả năng vận động chi trên. Tuy nhiên tại Việt Nam, phương pháp này chưa phổ biến, vì vậy chúng tôi tiến hành nghiên cứu này

nhằm mục tiêu: Đánh giá kết quả phối hợp robot Armeo Power trong chương trình phục hồi chức năng vận động chi trên ở người bệnh liệt nửa người do nhồi máu não trên lều.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Thiết kế nghiên cứu: nghiên cứu mô tả tiến cứu, không có đối chứng

2.2. Địa điểm, thời gian nghiên cứu: nghiên cứu được triển khai tại khoa Phục hồi chức năng – Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 trong thời gian từ tháng 8/2023 đến tháng 5/2024.

2.3. Đối tượng nghiên cứu

2.3.1. Tiêu chuẩn lựa chọn

Đối tượng nghiên cứu là người bệnh từ 18 tuổi trở lên, có biểu hiện lâm sàng liệt nửa người, được chẩn đoán do nhồi máu não trên lều, lần đầu tiên, đã được điều trị ổn định qua giai đoạn cấp; mức độ trương lực cơ tay bên liệt theo Asworth cải biên bậc 0, 1, 1+ hoặc 2. Người bệnh không có rối loạn nhận thức, có khả năng ngồi vững và đồng ý tự nguyện tham gia vào nghiên cứu.

2.3.2. Tiêu chuẩn loại trừ

Bệnh nhân mắc bệnh lý hoặc chấn thương các khớp chi trên trước khi bị nhồi máu não (tay bên liệt). Bệnh nhân có chi bên liệt bị suy giảm cảm giác nghiêm trọng. Bệnh nhân không hợp tác trong quá trình thăm khám và thu thập thông tin (do suy giảm nhận thức, rối loạn tâm lý, ...). Ngoài ra, những bệnh nhân đang mắc các bệnh cấp tính hoặc đợt cấp của các bệnh mạn tính, khối u, bệnh ung thư... cũng bị loại ra khỏi nghiên cứu.

2.4. Cỡ mẫu, phương pháp chọn mẫu

2.4.1. Cỡ mẫu: chọn 30 bệnh nhân đáp ứng tiêu chuẩn nghiên cứu.

2.4.2. Phương pháp chọn mẫu: chọn mẫu thuận tiện

Lựa chọn bệnh nhân liệt nửa người do nhồi máu não thỏa mãn tiêu chuẩn lựa chọn và không vi phạm tiêu chuẩn loại trừ, điều trị nội trú tại khoa Phục hồi chức năng – Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 không phân biệt về tuổi và giới tính của.

2.5. Các biến số, chỉ số: thu thập theo mẫu bệnh án nghiên cứu, bao gồm:

Thông tin chung của người bệnh: tuổi, giới, thời gian mắc bệnh, tay thuận- tay liệt, thang điểm đột quỵ NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale),

Lượng giá mức độ khiếm khuyết vận động chi trên:

- Thang điểm Fugl- Meyer đánh giá chi trên (Fugl-Meyer assessment for upper extremities- FMA-UE): trước và sau can thiệp. Thang điểm gồm 33 mục đánh giá các động tác đơn khớp và đa khớp, động tác trong mẫu đồng vận, vận động các ngón tay, tốc độ vận động, mức độ rối tầm, thất điều và phản xạ gân xương. Mỗi mục có điểm từ 0 đến 2, tổng điểm giới hạn từ 0 - 66 điểm. Điểm càng cao cho thấy khả năng vận động càng tốt.
- Thang điểm Action Research Arm Test (ARAT) trước và sau can thiệp. Thang điểm gồm 19 mục: cầm đồ vật lớn (6 mục); cầm đồ vật nhỏ (4 mục); cầm đồ vật nhỏ (6 mục) và vận động thô (3 mục), tổng điểm giới hạn từ 0 - 57 điểm với điểm càng cao cho thấy khả năng vận động càng tốt.
- Thang điểm Hand Movement Scale (HMS) trước và sau can thiệp. Thang điểm gồm có 6 mức độ nhằm đánh giá khả năng vận động của bàn tay, trong đó HMS 1, 2, 3 là vận động kém. HMS 4,5,6 là vận động tốt.

2.6. Quy trình thực hiện

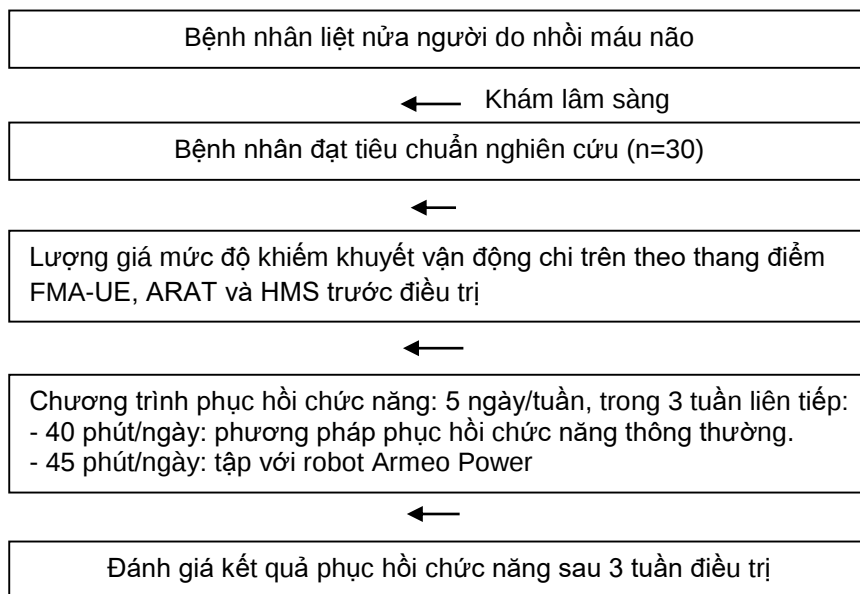
Những bệnh nhân đáp ứng tiêu chuẩn nghiên cứu thực hiện chương trình phục hồi chức năng trong 3 tuần, 5 buổi/tuần, mỗi buổi: 40 phút tập vận động trị liệu và hoạt động trị liệu thường quy và 45 phút tập luyện với robot Armeo Power.

Phương pháp phục hồi chức năng thường quy bao gồm các phương pháp: kỹ thuật tạo thuận cảm thụ bản thể thần kinh cơ PNF; trị liệu Bobath; chương trình học lại vận động và các phương pháp tập mạnh cơ gắn với hoạt động chức năng, ...

Các bài tập được thiết kế phù hợp với khả năng và nhu cầu từng bệnh nhân.



Hình 1. Hình ảnh bệnh nhân tập luyện với robot Armeo Power (Ảnh chụp tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108)



Hình 2. Sơ đồ nghiên cứu

2.7. Thu thập số liệu:

Các số liệu thu thập được xử lý theo thuật toán thống kê y học sử dụng phần mềm Excel và xử lý theo chương trình SPSS 20.0. Các thống kê mô tả phù hợp đã

được sử dụng, khi so sánh các chỉ số giữa trước và sau điều trị kiểm định Paired-Samples T Test (hoặc kiểm định Wilcoxon) được dùng với biến định lượng.

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 1. Đặc điểm chung của nhóm nghiên cứu

Đặc điểm		Nhóm nghiên cứu
Giới (n, %)	Nam	20 (66,7%)
	Nữ	10 (33,3%)
Tuổi trung bình $\pm$ Độ lệch chuẩn		61,9 $\pm$ 14,8
Tay bên liệt (n, %)	Trái	9 (30%)
	Phải	21 (70%)
Thời gian đột quỵ $\pm$ Độ lệch chuẩn (ngày)		7,1 $\pm$ 10,3

Vai trò tay liệt	Thuận	20 (66,7%)
	Không thuận	10 (33,3%)
Phân loại NIHSS	Nhẹ (1 đến 4)	2 (6,7%)
	Vừa (5 đến 15)	28 (93,3%)
	Vừa đến nặng (16 đến 20)	0
	Nặng (21 đến 42)	0
Tổng (n)		30

Tuổi trung bình của nhóm nghiên cứu là 61,9±14,8 (từ 15 đến 85 tuổi), đa số bệnh nhân trong độ tuổi trung niên. Tất cả bệnh nhân trong giai đoạn phục hồi sớm (thời gian từ khi đột quỵ não đến khi tham gia phục hồi chức năng từ 2- 60 ngày). Số bệnh

nhân là nam giới, liệt tay phải, tay liệt là tay thuận lớn hơn bệnh nhân là nữ giới, liệt tay trái và liệt tay không thuận. Phần lớn bệnh nhân có phân loại theo thang điểm đột quỵ NIHSS là mức độ vừa (5 đến 15 điểm) chiếm 93,3%.

Bảng 2. Kết quả chức năng vận động chi trên theo thang điểm FMA-UE, ARAT và HMS của nhóm nghiên cứu trước và sau điều trị

Thời điểm	FMA-UE (Trung bình± Độ lệch chuẩn)	ARAT (Trung bình± Độ lệch chuẩn)	HMS (Trung bình± Độ lệch chuẩn)
Trước điều trị	29,2 ± 18,9	9,0 ± 13,0	2,2 ± 1,4
Điều trị 3 tuần	50,5 ± 15,3	30,8 ± 20,6	4,8 ± 1,5
p	0,00	0,00	0,00

Sau điều trị 3 tuần, nhóm nghiên cứu có sự cải thiện đáng kể điểm FMA-UE, ARAT và HMS so với trước điều trị qua kiểm định Wilcoxon ($p < 0,01$), cụ thể nhóm nghiên cứu có FMA-UE tăng trung bình

21,3 điểm (32,3% tổng điểm tối đa), điểm ARAT tăng 21,8 điểm (38,2% tổng điểm tối đa) và điểm HMS tăng 2,6 điểm (43,3% tổng điểm tối đa).

Bảng 3. Một số yếu tố đặc điểm chung liên quan đến kết quả phục hồi chức năng chi trên theo thang điểm FMA-UE, ARAT và HMS ở nhóm nghiên cứu sau 3 tuần điều trị (n=30)

Đặc điểm		n	FMA-UE		ARAT		HMS	
			Mức cải thiện	p	Mức cải thiện	p	Mức cải thiện	p
Giới	Nam	20	17,3 ± 11,8	0,01	19,7 ± 15,3	0,183	2,3 ± 1,2	0,091
	Nữ	10	29,2 ± 9,4		26,1 ± 17,6		3,1 ± 1,1	
Tuổi	≤60	11	25,1 ± 14,9	0,201	24,7 ± 20,3	0,512	2,7 ± 1,5	0,750
	>60	19	19,1 ± 10,4		20,2 ± 13,7		2,5 ± 1,0	
	Phải	21	22,6 ± 13,7	0,367	21,4 ± 16,5	0,734	2,8 ± 1,3	0,073

Tay bên liệt	Trái	9	18,1 ± 8,7		22,7 ± 16,4		2,0 ± 0,9	
Vai trò tay liệt	Thuận	20	22,7 ± 14,0	0,305	21,7 ± 16,9	0,741	2,8 ± 1,3	0,114
	Không thuận	10	18,5 ± 7,7		22,0 ± 15,6		2,1 ± 0,9	

Nhóm bệnh nhân nữ có khả năng cải thiện khả năng vận động theo thang FMA-UE cao hơn đáng kể so với nhóm bệnh nhân nam ($p < 0,05$), tuy nhiên không có sự khác biệt về thang điểm ARAT và HMS. Tương tự không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về cải thiện khả năng vận động chi trên theo thang FMA-UE, ARAT và HMS giữa các nhóm tuổi, tay bên liệt và vai trò tay liệt ở nhóm nghiên cứu.

4. BÀN LUẬN

Kết quả nghiên cứu cho thấy hiệu quả tích cực của phối hợp robot AP cùng các phương pháp phục hồi chức năng thông thường trong điều trị cho người bệnh liệt nửa người do nhồi máu não. Lợi ích của robot AP là duy trì, khuyến khích và khôi phục các kỹ năng vận động chức năng, bao gồm học các chuyển động thông qua tần số lặp lại cao, cải thiện phạm vi chuyển động và nâng cao kỹ năng phối hợp. AP giúp giảm nguy cơ bệnh nhân mất khả năng vận động của chi bị liệt do không sử dụng, cùng với kiểm soát co cứng và giảm nguy cơ co rút khớp. Các thông số của AP có thể được điều chỉnh phù hợp với khả năng của bệnh nhân. Phần mềm tích hợp chứa nhiều bài tập vận động đa dạng giống như trò chơi được hỗ trợ bởi thiết bị mô phỏng thực tế ảo, hiển thị nhiệm vụ chức năng cùng với phản hồi hiệu suất ngay lập tức [3].

Nghiên cứu của chúng tôi sử dụng thang điểm đánh giá Fugl-Meyer cho chi trên (Fugl-Meyer assessment for upper extremities- FMA-UE) – đây là một công cụ thường được sử dụng trong lâm sàng và nghiên cứu, nhằm đánh giá mức độ suy giảm khả năng vận động và cảm giác cho người bệnh sống sót sau đột quỵ não [4].

Kết quả nghiên cứu cho thấy nhóm bệnh nhân có điểm FMA-UE tăng 21,3 điểm (tương ứng 32,3% tổng điểm tối đa), cải thiện đáng kể khả năng vận động so với trước điều trị ($p < 0,05$ từ bảng 2). Kết quả này cũng tương đồng với các nghiên cứu khác trên thế giới cho thấy mức cải thiện khả năng vận động đáng kể ở nhóm bệnh nhân đột quỵ não được tập luyện phối hợp robot AP và chương trình phục hồi chức năng thông thường [3], [5], [6]

Bên cạnh đó, nghiên cứu hoạt động tay (Action research arm test – ARAT) là thang điểm được chuẩn hoá nhằm đánh giá chức năng vận động chi trên thông qua quan sát tập trung vào vận động cầm nắm, kẹp của bàn tay. Thang điểm này được chứng minh có ý nghĩa trong lượng giá và theo dõi cải thiện chức năng vận động chi trên, đặc biệt ở bệnh nhân đột quỵ não [7]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, nhóm nghiên cứu có điểm ARAT tăng 21,8 điểm (38,2% tổng điểm tối đa), sự cải thiện có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$, từ bảng 2). Theo nghiên cứu của Lee và cộng sự, ARAT thay đổi ít nhất 6 điểm được xem là có ý nghĩa về mặt lâm sàng với sức mạnh thống kê là 80% và độ tin cậy 95% [7]. Như vậy nhóm bệnh nhân nghiên cứu phối hợp tập luyện với robot AP và chương trình phục hồi chức năng thông thường cải thiện khả năng vận động có ý nghĩa về mặt lâm sàng sau 3 tuần điều trị.

Thang đánh giá Hand Movement Scale (HMS) là một chỉ số để đánh giá mức độ vận động bàn tay bên liệt ở những người bị đột quỵ não. Trước điều trị, điểm HMS trung bình của nhóm bệnh nhân nghiên cứu là 2,2 – tương ứng là mức vận động kém,

sau điều trị 3 tuần điểm HMS trung bình là 4,8 – mức vận động tốt. Mức cải thiện điểm HMS của nhóm bệnh nhân này cũng tăng có ý nghĩa thống kê sau điều trị (từ bảng 2).

Kết quả tại bảng 3 đánh giá một số đặc điểm lâm sàng của đối tượng nghiên cứu có thể liên quan đến kết quả phục hồi chức năng vận động ở bệnh nhân tập luyện với robot AP. Mức cải thiện điểm FMA-UE ở nhóm bệnh nhân nữ giới cao hơn đáng kể so với nhóm nam giới. Tương tự, mức cải thiện điểm ARAT, HMS cũng có xu hướng cao hơn ở nhóm nữ giới mặc dù khác biệt không có ý nghĩa thống kê. Bên cạnh đó, nhóm bệnh nhân dưới 60 tuổi có xu hướng cải thiện điểm FMA-UE, ARAT và HMS cao hơn nhóm trên 60 tuổi. Kết quả cải thiện điểm vận động với nhóm bệnh nhân liệt tay phải, và tay liệt là tay thuận cũng có xu hướng cao hơn so với nhóm bệnh nhân liệt tay trái và tay liệt là tay không thuận. Tuy nhiên những khác biệt này không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$. Nguyên nhân có thể do cỡ mẫu còn nhỏ, điều này dẫn đến kết quả chưa thể khẳng định mối liên quan giữa các yếu tố kể trên và mức độ cải thiện chức năng vận động của bệnh nhân.

Như vậy, kết quả nghiên cứu của chúng tôi bước đầu cho thấy tập luyện phối hợp robot AP và chương trình tập phục hồi chức năng thông thường giúp cải thiện chức năng vận động chi trên của bệnh nhân liệt nửa người do đột quỵ não điều trị tại Khoa Phục hồi chức năng – Bệnh viện Trung ương Quân đội 108.

Tuy nhiên, nghiên cứu còn nhiều hạn chế. Thứ nhất: nghiên cứu không đánh giá được hiệu quả dài hạn do thời gian theo dõi bệnh nhân là 3 tuần. Thứ 2: cỡ mẫu nghiên cứu còn nhỏ, dẫn đến hạn chế trong khái quát hoá kết quả nghiên cứu. Vì vậy, những nghiên cứu theo dõi trong thời gian dài với cỡ mẫu lớn hơn cần thiết được tiến hành.

5. KẾT LUẬN

Phối hợp robot Armeo Power trong chương trình phục hồi chức năng vận động chi trên ở người bệnh nhồi máu não trên lều

đem lại hiệu quả cải thiện có ý nghĩa thống kê cho người bệnh. Vì vậy robot Armeo Power có thể là một công cụ bổ sung hữu ích trong chương trình phục hồi chức năng chi trên ở bệnh nhân sau nhồi máu não.

Khuyến nghị

Cần tiến hành các nghiên cứu can thiệp có đối chứng giúp so sánh hiệu quả của nhóm bệnh nhân phối hợp tập với robot Armeo Power và nhóm chỉ tập chương trình phục hồi chức năng đơn thuần. Thời gian nghiên cứu cần theo dõi dài hơn và cỡ mẫu lớn hơn. Ngoài ra các nghiên cứu đánh giá hiệu quả phối hợp tập luyện với robot Armeo Power và phương pháp khác (kích thích điện một chiều xuyên sọ - tDCS, kỹ thuật vận động cưỡng bức bên liệt – CIMT, ...) trên bệnh nhân tổn thương não (đột quỵ não, chấn thương sọ não) cũng cần được cân nhắc tiến hành.

Lời cảm ơn

Chúng tôi chân thành cảm ơn Ban Giám đốc Bệnh viện Trung ương Quân đội 108, Ban lãnh đạo Khoa Phục hồi chức năng – Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 đã tạo điều kiện thuận lợi để thực hiện đề tài.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Katan M. and Luft A. (2018). Global Burden of Stroke. *Semin Neurol*, **38**(2), 208–211.
2. Wattchow K.A., McDonnell M.N., and Hillier S.L. (2018). Rehabilitation Interventions for Upper Limb Function in the First Four Weeks Following Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis of the Evidence. *Arch Phys Med Rehabil*, **99**(2), 367–382.
3. Esquenazi A., Lee S., Watanabe T., et al. (2021). A Comparison of the Armeo to Tabletop-assisted Therapy Exercises as Supplemental Interventions in Acute Stroke Rehabilitation: A Randomized Single Blind Study. *PM R*, **13**(1), 30–37.
4. Sullivan K.J., Tilson J.K., Cen S.Y., et al. (2011). Fugl-Meyer assessment of sensorimotor function after stroke: standardized training procedure for clinical practice and clinical trials. *Stroke*, **42**(2), 427–432.

5. Klamroth-Marganska V., Blanco J., Campen K., et al. (2014). Three-dimensional, task-specific robot therapy of the arm after stroke: a multicentre, parallel-group randomised trial. *The Lancet Neurology*, **13**(2), 159–166.
6. Rs C., M R., A N., et al. (2016). Who May Benefit From Armeo Power Treatment? A Neurophysiological Approach to Predict Neurorehabilitation Outcomes. *PM & R: the journal of injury, function, and rehabilitation*, **8**(10).
7. Van der Lee J.H., De Groot V., Beckerman H., et al. (2001). The intra- and interrater reliability of the action research arm test: a practical test of upper extremity function in patients with stroke. *Arch Phys Med Rehabil*, **82**(1), 14–19.

SUMMARY

EFFECTS OF USING A ROBOT ARMEO POWER ON UPPER LIMB FUNCTIONAL IMPROVEMENT FOR HEMIPLEGIC PATIENTS WITH SUPRATENTORIAL ISCHEMIC STROKE

Nguyen Thanh Tuan^{1,2}, Nguyen Hoai Nam^{2,3}, Nguyen Trong Luu, Phan Thi Kieu Loan^{2,3}, Trinh Bao Tram^{2,4}

¹108 Military Central Hospital, ²Hanoi Medical University

³Hanoi Rehabilitation Hospital, ⁴Hanoi Medical University Hospital

Objective: Evaluate effects of using a robot Armeo Power on rehabilitation for upper limb function of hemiplegic patients due to supratentorial ischemic stroke. **Methods:** The descriptive study with no control group to evaluate effects of combining the robot Armeo Power into upper limb function recovery programs in 30 supratentorial ischemic stroke inpatients at the Rehabilitation Department of 108 Military Central Hospital from August 2023 to May 2024. **Main findings:** After 3 weeks of treatment, the research patients have the upper limb function on the FMA-UE scale increased 21,3 points (32,3%), ARAT improved 21,8 points (38,2%) and HMS increased 2,6 points (43,3%), which were significantly higher than before treatment. **Conclusions:** The robot Armeo Power combined with standard therapy might be effective in improving upper extremity function in stroke survivors.

Keywords: ischemic stroke, rehabilitation, upper limb function, robot Armeo Power.

**ĐẶC ĐIỂM MẬT ĐỘ XƯƠNG CẰNG TAY
ĐO BẰNG PHƯƠNG PHÁP HẤP THỤ TIA X NĂNG LƯỢNG KÉP
VÀ GIÁ TRỊ DỰ ĐOÁN LOÃNG XƯƠNG NGUYÊN PHÁT Ở PHỤ NỮ SAU MÃN KINH**

**Nguyễn Thanh Huyền¹, Lê Đình Tùng², Nguyễn Thị Thu Hiền¹,
Vương Thị Duyên¹, Nguyễn Thành Luân¹, Tăng Kỳ Ninh³**

¹Trường Đại học Kỹ thuật Y tế Hải Dương

²Trường Đại học Y Hà Nội

³Trường Đại học Phenikaa

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

Tác giả liên hệ chính: **Nguyễn Thanh Huyền**

Email: nguyenthanhhuuyendhkythd@gmail.com

Ngày tiếp nhận: 06/6/2024

Ngày phản biện: 25/6/2024

Ngày chấp nhận đăng: 25/6/2024

TÓM TẮT

Mục tiêu: Mô tả đặc điểm mật độ xương cẳng tay đo bằng phương pháp hấp thụ tia X năng lượng kép và xác định giá trị dự đoán loãng xương nguyên phát ở phụ nữ sau mãn kinh. **Phương pháp:** nghiên cứu mô tả cắt ngang được thực hiện trên 166 phụ nữ sau mãn kinh đến khám và đo mật độ xương các vị trí: cổ xương đùi chân không thuận, cột sống thắt lưng, cẳng tay hai bên tại Trung tâm Y khoa số 1 Tôn Thất Tùng – Bệnh viện Đại học Y Hà Nội. **Kết quả:** Tuổi trung bình của đối tượng nghiên cứu là $62,76 \pm 7,05$ tuổi. Tuổi mãn kinh trung bình là $49,24 \pm 3,59$ tuổi. Mật độ xương trung bình ở các vị trí UD, MID, 1/3 của cẳng tay bên không thuận là $0,313 \pm 0,054$ g/cm²; $0,442 \pm 0,067$ g/cm²; $0,543 \pm 0,075$ g/cm². Sự khác biệt trung bình của chỉ số T-score giữa vị trí 1/3 cẳng tay bên không thuận và cổ xương đùi là $0,457 \pm 0,963$ (95% CI = -1,431 – 2,344). Số lượng mẫu nằm trong khoảng tương hợp giữa chỉ số T-score ở cổ xương đùi và ở vị trí 1/3 của cẳng tay bên không thuận chiếm $161/166 = 97,0\%$; và số lượng mẫu nằm trong khoảng không tương hợp chiếm $5/166 = 3,0\%$. **Kết luận:** Mật độ xương trung bình ở các vị trí UD, MID, 1/3 của cẳng tay bên không thuận là $0,313 \pm 0,054$ g/cm²; $0,442 \pm 0,067$ g/cm²; $0,543 \pm 0,075$ g/cm². Có sự khác biệt về mật độ xương trung bình giữa các vị trí ở cùng bên tay ($p < 0,05$). Có sự khác biệt về mật độ xương trung bình giữa cùng một vị trí ở hai bên tay thuận và tay không thuận ($p < 0,05$). Tất cả các vị trí của cẳng tay đều dự đoán tốt tình trạng loãng xương ở cổ xương đùi với AUC > 0,7.

Từ khóa: mật độ xương cẳng tay, loãng xương, mãn kinh, giá trị dự đoán.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Loãng xương là bệnh không lây nhiễm chủ yếu và là bệnh về xương phổ biến nhất, ảnh hưởng đến một phần ba phụ nữ và một phần năm nam giới trên 50 tuổi trên toàn thế giới. Loãng xương còn được xem là một bệnh âm thầm, không gây triệu chứng đặc hiệu, cho đến khi xương bị gãy. Đặc trưng của bệnh loãng xương là giảm khối lượng xương và suy giảm cấu trúc vi mô của mô xương dẫn đến sự gia tăng độ giòn của xương tăng nguy cơ gãy xương.

Gãy xương do loãng xương thường xảy ra ở những vùng có tỷ lệ mất xương cao, chẳng hạn như cột sống, cổ xương đùi hoặc cẳng tay. Gãy xương làm tăng tỉ lệ tàn phế, giảm tuổi thọ, tăng nguy cơ tử vong. Trong tương lai, với sự gia tăng tuổi thọ trung bình, sẽ gia tăng đáng kể tỷ lệ mắc bệnh loãng xương và tỷ lệ gãy xương có liên quan đến loãng xương [1].

Trên thế giới, tỷ lệ loãng xương ở phụ nữ sau mãn kinh được ước tính là 23,1%. Tại Việt Nam theo nghiên cứu của

Nguyễn Văn Tuấn tại TP Hồ Chí Minh, cứ 10 phụ nữ mãn kinh có 3 người bị loãng xương [2]. Từ lâu, loãng xương đã được coi là bệnh của phụ nữ sau mãn kinh do hoạt động của buồng trứng bị suy giảm dẫn đến giảm tổng hợp estrogen. Estrogen có vai trò tác động đến các tế bào tạo xương và các tế bào hủy xương để ức chế quá trình hủy xương trong quá trình tái tạo mô hình xương. Trung bình khối lượng xương sẽ mất đi từ 2 - 4% mỗi năm trong suốt 10 - 15 năm đầu sau mãn kinh. Phần lớn phụ nữ từ 65 tuổi trở lên khối lượng xương giảm trung bình từ 30 - 50%. Chính vì vậy, phụ nữ sau tuổi mãn kinh thường gặp các biến chứng nặng của loãng xương nếu không được phát hiện và điều trị loãng xương như gãy lún xương đốt sống, gãy cổ xương đùi, gãy đầu dưới xương cẳng tay.

Hiện nay, tại Việt Nam, chúng ta đang sử dụng tiêu chuẩn chẩn đoán loãng xương của WHO năm 1994: T-score $\leq$ -2,5 tại cổ xương đùi và cột sống thắt lưng. Đối với một số trường hợp khi các vị trí trung tâm như cột sống thắt lưng và cổ xương đùi không thể đánh giá được (người bệnh được điều trị bằng nẹp vít cột sống, bơm xi măng đốt sống, thay khớp háng nhân tạo, ...) vậy đo mật độ xương cẳng tay có được chỉ định để thay thế hay không. Cẳng tay là phần tự do của chi trên hoạt động nhiều nhưng ít phải chịu trọng lượng và việc xác định vị trí đo mật độ xương cẳng tay dễ dàng và thuận tiện hơn so với các vị trí đo mật độ xương khác. Thực tế lâm sàng cho thấy thường gặp nhất là gãy xương do loãng xương ở hai vị trí cổ xương đùi và cột sống thắt lưng, bên cạnh đó gãy hai xương cẳng tay do loãng xương chiếm một tỉ lệ không nhỏ. Điều này đã chỉ ra điểm hạn chế của tiêu chuẩn chẩn đoán loãng xương của WHO năm 1994. Năm 2020, Hội Nội Tiết Hoa Kỳ đã mở rộng tiêu chuẩn chẩn đoán loãng xương, đưa mật độ xương cẳng tay trở thành một tiêu chí quan trọng trong chẩn đoán loãng xương.

Trên thế giới đã có một số nghiên cứu chỉ ra sự tương đồng giữa mật độ xương cẳng tay và mật độ xương các vị trí trung tâm. Tại Việt Nam, chưa có nghiên cứu nào về mật độ xương cẳng tay cũng như giá trị dự đoán loãng xương nguyên phát ở đối tượng phụ nữ sau mãn kinh. Vì vậy, đề tài này được thực hiện với mục tiêu:

1. *Mô tả đặc điểm mật độ xương cẳng tay đo bằng phương pháp hấp thụ tia X năng lượng kép ở đối tượng phụ nữ sau mãn kinh đến khám và đo mật độ xương tại Bệnh viện Đại học Y Hà Nội năm 2023.*

2. *Xác định giá trị dự đoán loãng xương nguyên phát của mật độ xương cẳng tay ở nhóm đối tượng trên.*

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1 Đối tượng nghiên cứu

Bệnh nhân nữ sau mãn kinh đến đo mật độ xương tại Đơn vị thăm dò chức năng, Trung tâm Y khoa số 1 Tôn Thất Tùng – Bệnh viện Đại học Y Hà Nội từ tháng 08/2023 đến tháng 05/2024.

-Tiêu chuẩn lựa chọn

- Phụ nữ mãn kinh tự nhiên từ 40 tuổi trở lên (Mãn kinh tự nhiên được định nghĩa là mất kinh liên tục từ 12 tháng trở lên).

- Đồng ý tham gia nghiên cứu.

- Có kết quả đo mật độ xương theo phương pháp DEXA tại vị trí cổ xương đùi chân không thuận, cột sống thắt lưng tại các vị trí L1, L2, L3 và L4 và 1/3 dưới xương cẳng tay 2 bên.

-Tiêu chuẩn loại trừ

- Người bệnh có tiền sử mắc các bệnh mạn tính gây loãng xương thứ phát như bệnh gan, thận mạn tính, ung thư, các bệnh nội tiết và các rối loạn liên quan chuyển hóa Vitamin D, chuyển hóa xương như như đái tháo đường, hội chứng kém hấp thu, bệnh cường giáp, rối loạn chức năng tuyến cận giáp, hội chứng Cushing.

- Người bệnh sử dụng các loại thuốc liên quan đến chuyển hóa canxi và vitamin D trong 6 tháng vừa qua như: corticoid, hormon thay thế, heparin, bisphosphonate, calcitonin.

- Người bệnh có tiền sử gãy xương hoặc bất động từ 1 tháng trở lên.
- Người bệnh bị cắt bỏ tử cung/buồng trứng, hoặc đang mang thai và cho con bú.
- Người bệnh nặng trên 120kg.
- Người bệnh không đồng ý tham gia nghiên cứu.

2.2 Phương pháp nghiên cứu

2.2.1 Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả cắt ngang

2.2.2 Cỡ mẫu và chọn mẫu

Chọn mẫu toàn bộ: lựa chọn tất cả các đối tượng có chỉ định đo mật độ xương các vị trí cổ xương đùi, cột sống thắt lưng và cẳng tay đến khám tại Đơn vị thăm dò chức năng – Bệnh viện Đại học Y Hà Nội từ tháng 07/2023 đến tháng 05/2024.

Áp dụng công thức tính cỡ mẫu ước tính giá trị trung bình:

$$n = \left[\frac{z \left(1 - \frac{\alpha}{2} \right) s}{d} \right]^2$$

Trong đó: z (hệ số tin cậy) = 1,96 với $\alpha = 0,05$; s (độ lệch chuẩn ước lượng), theo Trần Ngọc Ân mật độ xương cẳng tay ở nhóm tuổi trẻ $0,56 \pm 0,07$ g/cm². [3] chọn $s = 0,07$; chọn d (sai số cho phép) là 10%. Tính ra cỡ mẫu $n = 164$. Trong thực tế, chúng tôi đã tiến hành đo mật độ xương trên 166 phụ nữ sau mãn kinh.

2.2.3 Thời gian, địa điểm nghiên cứu

Nghiên cứu được thực hiện từ ngày 01/08/2023 đến ngày 01/06/2024 tại Đơn vị thăm dò chức năng – Trung tâm Y khoa số 1 Tôn Thất Tùng – Bệnh viện Trường Đại học Y Hà Nội.

2.2.4 Phương pháp thu thập số liệu

- Đo mật độ xương: sử dụng máy Explorer của hãng Hologic – Mỹ tại Bệnh viện Đại học Y Hà Nội, kết nối với máy tính, chuẩn máy với phantom. Định vị cẳng tay: đối tượng nắm tay lỏng, góc giữa cẳng tay-phần trên cánh tay xấp xỉ 90°, nghiêng tay bệnh nhân một cách nhẹ nhàng trên máy quét, không để tay bị vận và dịch chuyển

trong suốt quá trình quét. Máy Hologic bằng nguyên lý Dual Energy X-ray Absorptiometry (DEXA) phát ra phóng xạ ion với một lượng đến tay đối tượng là 2 - 4 mrem một lần scan. Máy cho kết quả đo mật độ xương qua các thông số BMD, T-score.

- Đánh giá mật độ xương theo tiêu chuẩn của WHO năm 1994: bình thường khi T-score $\geq -1,0$; thiếu xương khi $-2,5 < T\text{-Score} < -1,0$; loãng xương khi T-Score $\leq -2,5$; loãng xương nặng khi T-Score $\leq -2,5$ và có một hoặc nhiều gãy xương.

- Phỏng vấn trực tiếp đối tượng theo bộ câu hỏi để xác định các yếu tố về tuổi, giới, địa chỉ, thói quen vận động thể lực, thời gian mãn kinh, số con.

2.2.5 Phương pháp xử lý số liệu

Sử dụng phần mềm SPSS 22.0 để tính ra các đặc trưng thống kê là trung bình cộng (ΣX), độ lệch chuẩn (SD), tỉ lệ (%). So sánh 2 số trung bình theo kiểm định Paired-Samples T Test và kiểm định Independent-Samples T Test để xác định p ở các mức: $p < 0,001$, $p < 0,01$, $p < 0,05$. Sử dụng hồi qui logistic tính toán diện tích dưới đường cong (AUC: Area Under the Curve) và KTC 95%, vẽ đường cong ROC (ROC: Receiver Operating Characteristic), tìm cut-off, tính ra độ nhạy và độ đặc hiệu để xác định giá trị dự báo loãng xương của mật độ xương cẳng tay. Sử dụng biểu đồ Bland Altman để tìm sự tương hợp giữa các phương pháp chẩn đoán.

2.2.6 Các biến số, chỉ số nghiên cứu

- Đặc điểm chung của nhóm nghiên cứu: tuổi, tuổi mãn kinh, thời gian mãn kinh, các chỉ số nhân trắc.

- Đặc điểm trình độ học vấn, kinh tế - xã hội: nơi sống, nghề nghiệp, số con, mức độ hoạt động thể lực.

- Mật độ xương và chỉ số T-score ở vị trí: cổ xương đùi chân không thuận (Neck hip), cột sống thắt lưng (L1 – L4) và cẳng tay hai bên (UD, MID, 1/3, Total).

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1 Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Bảng 1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Đặc điểm	n	Nhỏ nhất	Lớn nhất	$\bar{x} \pm SD$
Tuổi trung bình (năm)	166	49	80	62,76 $\pm$ 7,05
Tuổi mãn kinh(năm)	166	41	57	49,24 $\pm$ 3,59
Số năm mãn kinh (năm)	166	2	40	13,60 $\pm$ 8,05
Chiều cao (cm)	166	134,40	168,00	152 $\pm$ 6,50
Cân nặng (kg)	166	34,00	70,00	52,62 $\pm$ 6,50
BMI (kg/m ²)	166	15,11	32,76	22,52 $\pm$ 2,59

Nhận xét: Tuổi trung bình của đối tượng nghiên cứu là 62,76 $\pm$ 7,05 tuổi. Người có độ tuổi cao nhất là 80 tuổi, thấp nhất là 49 tuổi. Tuổi mãn kinh trung bình là 49,24 $\pm$ 3,59. Người mãn kinh muộn nhất là 57 tuổi, người mãn kinh sớm nhất là 41 tuổi.

Thời gian mãn kinh trung bình là 13,60 $\pm$ 8,05; cao nhất là 40 năm và thấp nhất là 2 năm. Chiều cao trung bình của đối tượng nghiên cứu 152,92 $\pm$ 6,50 cm; cân nặng trung bình là 52,62 $\pm$ 6,94 kg; BMI trung bình là 22,52 $\pm$ 2,59kg/m².

Bảng 2. Đặc điểm trình độ học vấn, kinh tế - xã hội

Đặc điểm		n	%
Trình độ học vấn	< Cấp 3	54	32,5
	Cấp 3	77	46,4
	> Cấp 3	35	21,1
Nơi sống	Nông thôn	84	50,6
	Thành thị	82	49,4
Nghề nghiệp	Nông dân	60	36,1
	Tự do	52	31,3
	Công nhân	21	12,7
	Tri thức	33	19,9
Số con	< 3	104	62,7
	≥ 3	62	37,3
Mức độ hoạt động thể lực (METs-phút/tuần)	< 600	98	59,0
	≥ 600	68	41,0

Nhận xét: Trong các đối tượng nghiên cứu, nhóm có trình độ học vấn cấp 3 chiếm tỉ lệ cao nhất (46,4%). Đối tượng nghiên cứu sống ở nông thôn (50,6%) và ở thành thị (49,4%); nghề nghiệp là nông dân chiếm tỉ lệ cao nhất (36,1%), tự do (31,3%), công nhân (12,7%).

Phần lớn người tham gia nghiên cứu có dưới 3 con (62,7%). Mức độ hoạt động thể lực: < 600 METs-phút/tuần (59%) và $\geq$ 600 METs-phút/tuần (41%).

3.2. Mật độ xương cẳng tay đo bằng phương pháp DEXA

Bảng 3. Đặc điểm mật độ xương cẳng tay

Vị trí		n	BMD (g/cm ²)	p	p
Cẳng tay thuận	UD (1)	166	0,314 ± 0,061	p12 = 0,000	p11' = 0,000
	MID (2)	166	0,452 ± 0,068	p13 = 0,000	
	1/3 (3)	166	0,559 ± 0,083	p14 = 0,000	p22' = 0,000
	Total (4)	166	0,439 ± 0,062		
Cẳng tay không thuận	UD (1')	166	0,313 ± 0,054	p1'2' = 0,000	p33' = 0,000
	MID (2')	166	0,442 ± 0,067	p1'3' = 0,000	
	1/3 (3')	166	0,543 ± 0,075	p1'4' = 0,000	p44' = 0,000
	Total (4')	166	0,431 ± 0,060		

Nhận xét:

Ở cẳng tay thuận, mật độ xương trung bình là 0,439 ± 0,062 g/cm²; cao nhất ở vị trí 1/3 (0,559 ± 0,083 g/cm²); thấp nhất ở vị trí UD (0,314 ± 0,061 g/cm²). Ở cẳng tay không thuận, mật độ xương trung bình là 0,431 ± 0,060 g/cm²; cao nhất ở vị trí 1/3 (0,543 ± 0,075 g/cm²); thấp nhất ở vị trí UD

(0,313 ± 0,054 g/cm²). Có sự khác biệt về mật độ xương trung bình giữa các vị trí ở cùng bên tay (p < 0,05). Có sự khác biệt về mật độ xương trung bình giữa cùng một vị trí ở hai bên tay thuận và tay không thuận (p < 0,05).

3.3. Giá trị dự đoán loãng xương của mật độ xương cẳng tay

Bảng 4. Tỷ lệ loãng xương ở vị trí 1/3 cẳng tay bên không thuận

1/3 cẳng tay bên không thuận	Không loãng xương	Loãng xương	Chung
Cổ xương đùi	n (%)	n (%)	n (%)
Không loãng xương	72 (60)	48 (40)	120 (100)
Loãng xương	10 (21,7)	36 (78,3)	46 (100)
Chung	82 (49,4)	84 (50,6)	166 (100)

Nhận xét:

Trong nhóm đối tượng không loãng xương ở cổ xương đùi, có 72 người (60%) có loãng xương ở vị trí 1/3 ở tay không thuận và 48 người (40%) không loãng

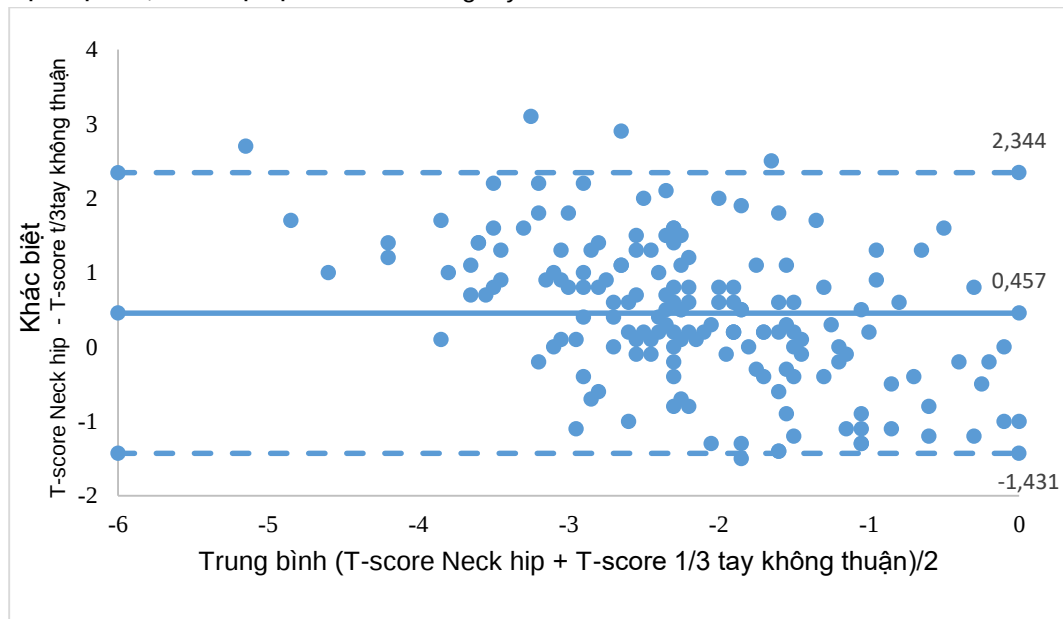
xương ở vị trí này. Trong nhóm đối tượng có loãng xương ở cổ xương đùi, có 10 người (21,7%) có loãng xương ở vị trí 1/3 ở tay không thuận và 36 người (78,3%) không loãng xương ở vị trí này.

Bảng 5. Giá trị dự đoán loãng xương theo chỉ số T-score ở các vị trí của cẳng tay bên không thuận

Vị trí	n	AUC	p	Cut-off	Độ nhạy	Độ đặc hiệu	95%CI
Cẳng tay bên không thuận							
UD	166	0,807	0,000	-2,250	70,00	78,26	73,3 – 88,1
MID	166	0,793	0,000	-2,850	63,33	82,61	71,8 – 86,9
1/3	166	0,777	0,000	-2,350	58,33	82,61	70,0 – 85,5
Total	166	0,809	0,000	-2,750	66,67	80,43	73,6 – 88,2

Nhận xét: Tại vị trí UD của cẳng tay bên không thuận, giá trị điểm cắt tối ưu tại đường cong ROC là T-score = -2,250 với diện tích dưới đường cong AUC là 0,807 với $p = 0,000 < 0,05$; độ nhạy 70% và độ đặc hiệu 78,26%. Tại vị trí MID của cẳng tay bên không thuận, giá trị điểm cắt tối ưu tại đường cong ROC là T-score = -2,850 với diện tích dưới đường cong AUC là 0,793 với $p = 0,000 < 0,05$; độ nhạy 63,33% và độ đặc hiệu 82,61%. Tại vị trí 1/3 của cẳng tay

bên không thuận, giá trị điểm cắt tối ưu tại đường cong ROC là T-score = -2,350 với diện tích dưới đường cong AUC là 0,777 với $p = 0,000 < 0,05$; độ nhạy 58,33% và độ đặc hiệu 82,61%. Tại vị trí Total của cẳng tay bên không thuận, giá trị điểm cắt tối ưu tại đường cong ROC là T-score = -2,750 với diện tích dưới đường cong AUC là 0,809 với $p = 0,000 < 0,05$; độ nhạy 66,67% và độ đặc hiệu 80,43%.



Hình 1. Độ tương hợp chỉ số T-score ở Neck hip và chỉ số T-score ở vị trí 1/3 cẳng tay không thuận

Nhận xét: Số lượng mẫu nằm trong khoảng tương hợp giữa chỉ số T-score ở Neck Hip và ở vị trí 1/3 của cẳng tay bên không thuận chiếm 161/166 = 97,0%; và số lượng mẫu nằm trong khoảng không tương hợp chiếm 5/166 = 3,0%.

4. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Theo kết quả nghiên cứu của chúng tôi, tuổi trung bình của đối tượng nghiên cứu là $62,76 \pm 7,05$ tuổi. Người có độ tuổi cao nhất là 80 tuổi, thấp nhất là 49 tuổi. Tuổi trung bình trong nghiên cứu của tôi tương đương với kết quả nghiên cứu của Nguyễn Huy Bình (năm 2006) với tuổi trung bình của phụ nữ mãn kinh ở thành phố Hà Nội là

$62,7 \pm 7,86$ tuổi [4]. Tuổi mãn kinh trung bình là $49,24 \pm 3,59$ tuổi (41 – 57 tuổi) tương tự kết quả của Nguyễn Huy Bình (năm 2006) với tuổi mãn kinh trung bình ở phụ nữ ngoại thành Hà Nội là $49,0 \pm 3,1$ tuổi; tuy nhiên so với tuổi mãn kinh trung bình ở phụ nữ sống trong khu vực nội thành Hà Nội ($50,2 \pm 2,7$ tuổi) [4] và tuổi mãn kinh trung bình ở một số quốc gia phát triển như Mỹ là khoảng 51,5 tuổi; Phần Lan là 51,0 tuổi; Anh là 50,7 tuổi và Thụy Điển là 50,8 tuổi thì kết quả của chúng tôi lại thấp hơn. Do đa số đối tượng nghiên cứu của chúng tôi sống tại các tỉnh thành ở phía Bắc Việt Nam như Thái Bình, Nam Định, Hải Dương... đây đều là những khu vực nông thôn có sự chênh lệch lớn với khu vực nội

thành Hà Nội về trình độ học vấn, điều kiện kinh tế xã hội cũng như chế độ dinh dưỡng hàng ngày.

Chiều cao trung bình của đối tượng nghiên cứu là $152,92 \pm 6,50$ cm; kết quả của chúng tôi cao hơn kết quả của Trần Thị Tô Châu (năm 2002) với chiều cao trung bình của phụ nữ mãn kinh là $148,3 \pm 5,71$ cm [5]; nhưng thấp hơn kết quả của Yong Yang và cộng sự năm 2013; nghiên cứu về chỉ số OSTA trên phụ nữ Bắc Kinh với chiều cao trung bình là $158,64 \pm 5,15$ cm [6]. Kết quả này có thể giải thích do chiều cao trung bình của người Việt Nam đã được cải thiện từ năm 2002 cho đến nay, kết quả của viện dinh dưỡng công bố cứ 10 năm chiều cao người Việt tăng thêm 1cm, nhưng vẫn thấp hơn so với người Trung Quốc. Tuy nhiên kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương đương với kết quả của Nguyễn Thị Thanh Hương năm 2012 với chiều cao trung bình là 152cm [7].

Nhìn chung thể trạng trung bình người Việt Nam nhỏ bé cũng với chế độ dinh dưỡng và tập luyện chưa tốt, đặc biệt ở các vùng nông thôn nên cân nặng trung bình của phụ nữ mãn kinh trong đối tượng nghiên cứu của chúng tôi là $52,62 \pm 6,94$ kg; kết quả này thấp hơn nhiều so với cân nặng trung bình trong nghiên cứu chỉ số OSTA ở Trung Quốc ($60,47 \pm 9,49$ kg) [6].

BMI trung bình của đối tượng nghiên cứu là $22,52 \pm 2,59$ kg/m²; tương đương với kết quả của các tác giả Nguyễn Thị Thanh Hương (năm 2012) [7] là 21 kg/m², nhưng thấp hơn kết quả của phụ nữ mãn kinh ở Trung Quốc [6] với kết quả BMI trung bình là $24,01 \pm 3,5$ kg/m².

Các đối tượng nghiên cứu có trình độ học vấn cấp 3 là chủ yếu (46,4%); sống ở nông thôn nhiều hơn thành thị và có nghề nghiệp là nông dân chiếm tỉ lệ cao nhất (36,1%), tự do (31,3%), công nhân (12,7%). Phần lớn người tham gia nghiên cứu có dưới 3 con (62,7%). Mức độ hoạt động thể lực: < 600 METs-phút/tuần (59%) và ≥ 600 METs-phút/tuần (41%).

4.2. Đặc điểm mật độ xương cổ tay đo bằng phương pháp DEXA

Theo kết quả nghiên cứu của chúng tôi, mật độ xương trung bình ở các vị trí UD, MID, 1/3 của cổ tay bên không thuận lần lượt là $0,313 \pm 0,054$ g/cm²; $0,442 \pm 0,067$ g/cm²; $0,543 \pm 0,075$ g/cm². Kết quả này tương đồng với kết quả nghiên cứu của Qian Chen năm 2023 (vị trí 1/3: $0,577 \pm 0,1$ g/cm²) [8]. Kết quả này cũng tương đương với kết quả của Gautam (năm 2022) [9] nghiên cứu trên 352 phụ nữ Ấn Độ sau mãn kinh, từ 50 tuổi trở lên với mật độ xương ở các vị trí UD, MID, 1/3 tương ứng là $0,298 \pm 0,062$ g/cm²; $0,451 \pm 0,072$ g/cm²; $0,549 \pm 0,077$ g/cm².

Tuy nhiên kết quả này cao hơn so với kết quả của tác giả Nina Emaus nghiên cứu trên 3.169 phụ nữ ở nhóm tuổi 45 – 84 ở Na Uy năm 2005 (vị trí 1/3: $0,376 \pm 0,08$ g/cm²; vị trí UD $0,283 \pm 0,07$ g/cm²). Sự khác biệt này là do chênh lệch về độ tuổi trung bình của hai nghiên cứu, nghiên cứu của chúng tôi có độ tuổi trung bình là $62,76 \pm 7,05$ tuổi thấp hơn so với tuổi trung bình trong nghiên cứu của tác giả Nina Emaus ($65,7 \pm 7,9$ tuổi) [10].

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi chỉ ra rằng mật độ xương trung bình ở các vị trí UD, MID và 1/3 của cổ tay bên thuận đều cao hơn mật độ xương trung bình ở các vị trí đó ở cổ tay bên không thuận, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$. Kết quả này cũng tương đồng với kết quả nghiên cứu của tác giả S. Akar (năm 2002) thực hiện trên 37 sinh viên cả nam và nữ với độ tuổi trung bình là $20,9 \pm 1,5$ tuổi chỉ ra rằng khối lượng xương trung bình ở tay bên thuận cao hơn đáng kể so với tay bên không thuận ở các vùng của cổ tay [11] và nghiên cứu của Krasniqi năm (2016): có sự khác biệt đáng kể với $p < 0,05$ giữa mật độ xương, chỉ số T-score ở cổ tay hai bên thuận và bên không thuận ở nữ giới [12]. Thực tế cuộc sống, con người có thói quen sử dụng tay thuận để làm việc, để hoạt động nhiều hơn so với tay bên không thuận. Từ đó khối lượng cơ, kích thước chi,

khối lượng xương và mật độ xương của tay bên thuận cũng lớn hơn so với tay bên không thuận. Nhiều tác giả cho rằng hoạt động thể lực là yếu tố bảo vệ và duy trì khối lượng xương.

4.3 Giá trị dự đoán loãng xương của mật độ xương cổ tay

Dựa vào đặc điểm sinh lý, xương có thể chia làm hai loại: xương xốp (trabecular hay cancellous bones) và xương đặc (cortical bones). Tính chung, xương xốp chiếm khoảng 20% tổng khối lượng xương, và phần 80% còn lại là xương đặc. Xương xốp được cấu tạo bởi một mạng tế bào rất phức tạp và tinh vi. Do đó, xương xốp có độ chuyển hóa cao, có diện tích rộng hơn, và dễ bị gãy hơn xương đặc. Xương xốp thường hay thấy ở hai phần đầu của những xương dài, như xương đùi và xương tay, những xương thường hay bị gãy. Xương xốp là loại xương chính, bao gồm xương phẳng như xương ức, xương chậu, và 33 đốt sống. Xương đặc như tên gọi có mật độ chất khoáng dày đặc hơn xương xốp. Xương đặc thường bao quanh xương xốp, làm thành vòng đai bảo vệ xương xốp. Xương đặc thường hay thấy ở phần giữa các xương dài, kể cả xương chày, xương mác, xương đùi, xương quay, xương trụ và xương cánh tay. Ngoài việc cung cấp lực, xương đặc còn là nơi mà gân và cơ bám vào [2].

Xương chúng ta được cấu thành từ trong bụng mẹ. Xương dài của bào thai đã được “mô hình hóa” để có hình dạng khi trưởng thành ngay từ tuần thứ 26 sau khi thụ thai. Sau khi sinh, xương phát triển nhanh trong giai đoạn trước dậy thì. Khoảng 90% mật độ và khối xương đỉnh của một người được lưu trữ trong thời gian trước tuổi dậy thì. Sau thời kỳ tăng trưởng, mật độ xương trải qua một giai đoạn ổn định, và giai đoạn này kéo dài khoảng 5 đến 15 năm. Đây chính là giai đoạn mật độ xương đạt mức tối đa. Sau độ tuổi 35, mật độ xương bắt đầu suy giảm, nhất là sau mãn kinh: mật độ xương giảm nhanh. Chính

vì sự suy giảm mật độ xương, xương bị yếu, và dễ bị gãy.

Hiện nay, tại Việt Nam, chúng ta đang sử dụng tiêu chuẩn chẩn đoán loãng xương của WHO năm 1994: T-score $\leq -2,5$ tại cổ xương đùi và cột sống thắt lưng. Đối với một số trường hợp khi các vị trí trung tâm như cột sống thắt lưng và cổ xương đùi không thể đánh giá được (người bệnh được điều trị bằng nẹp vít cột sống, bơm xi măng đốt sống, thay khớp háng nhân tạo, ...) vậy đo mật độ xương cổ tay có được chỉ định để thay thế hay không. Cổ tay là phần tự do của chi trên hoạt động nhiều nhưng ít phải chịu trọng lượng và việc xác định vị trí đo mật độ xương cổ tay dễ dàng và thuận tiện hơn so với các vị trí đo mật độ xương khác.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi chỉ ra rằng: trong số 46 người mắc bệnh loãng xương ở CXĐ: có 31/46 (67,4%) người người bị loãng xương ở vị trí UD cổ tay bên không thuận, có 40/46 (87,0%) người bị loãng xương ở vị trí MID cổ tay bên không thuận, có 36/46 (78,3%) người bị loãng xương ở vị trí 1/3 cổ tay bên không thuận. Nghiên cứu của Gautam cho kết quả tương đương với 61/101 (60,4%) người bị loãng xương ở vị trí UD cổ tay không thuận, 83/101 (82,2%) người loãng xương ở vị trí MID cổ tay không thuận và 74/101 (73,3%) người loãng xương ở vị trí 1/3 cổ tay không thuận. Có mối tương quan dương đáng kể được thấy giữa mật độ xương ở vị trí 1/3 cổ tay bên không thuận với mật độ xương ở cổ xương đùi ($r = 0,65$; $p < 0,001$) và mật độ xương cột sống thắt lưng ($r = 0,62$; $p < 0,001$) [9].

Khi thực hiện phân tích ROC, kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tất cả các vị trí của cổ tay đều dự đoán rất tốt tình trạng loãng xương ở cổ xương đùi với $AUC > 0,7$. Kết quả này tương đồng với kết quả nghiên cứu của Gautam (năm 2022): chỉ số T-score ở tất cả các đoạn của cổ tay dự đoán rất tốt loãng xương ở cổ xương đùi với $AUC > 0,800$ ($p < 0,001$ cho tất cả các phân tích) [9].

Nghiên cứu của chúng tôi cho kết quả trong phân tích của Bland-Altman, sự khác biệt trung bình của chỉ số T-score giữa vị trí 1/3 cẳng tay bên không thuận và cổ xương đùi là $0,457 \pm 0,963$ (95% CI = -1,431 – 2,344). Số lượng mẫu nằm trong khoảng tương hợp giữa chỉ số T-score ở cổ xương đùi và ở vị trí 1/3 của cẳng tay bên không thuận chiếm $161/166 = 97,0\%$; và số lượng mẫu nằm trong khoảng không tương hợp chiếm $5/166 = 3,0\%$. Tương tự như kết quả của Hazma Mou và cộng sự đã thực hiện phân tích đồng thuận được bằng thống kê Kappa cho thấy hệ số Kappa là 0,930 giữa mật độ xương cẳng tay và mật độ xương cột sống thắt lưng ($p < 0,05$) và 0,635 giữa mật độ xương cẳng tay và mật độ xương cổ xương đùi chân không thuận ($p < 0,05$). Hai kết quả này thể hiện sự đồng thuận rất tốt giữa mật độ xương cẳng tay và mật độ xương ở cổ xương đùi và cột sống thắt lưng. Bên cạnh đó, trong phân tích của Bland-Altman, sự khác biệt trung bình của chỉ số T-score giữa cẳng tay và cột sống thắt lưng là $-0,007 \pm 1,361$ (95% CI = -2,674 – 2,660); tương tự: giữa cẳng tay và cổ xương đùi là $-0,450 \pm 1,259$ (95% CI = -2,917 – 2,017). Mỗi tương quan dương có ý nghĩa của Pearson đã được quan sát giữa mật độ xương cẳng tay và mật độ xương cột sống thắt lưng ($r=0,664$; $p = 0,001$) và mật độ xương cẳng tay và mật độ xương cổ xương đùi ($r = 0,727$; $p = 0,001$) [13].

5. KẾT LUẬN

Mật độ xương trung bình ở các vị trí UD, MID, 1/3 của cẳng tay bên không thuận lần lượt là $0,313 \pm 0,054$ g/cm²; $0,442 \pm 0,067$ g/cm²; $0,543 \pm 0,075$ g/cm².

Có sự khác biệt về mật độ xương trung bình giữa các vị trí ở cùng bên tay ($p < 0,05$). Có sự khác biệt về mật độ xương trung bình giữa cùng một vị trí ở hai bên tay thuận và tay không thuận ($p < 0,05$).

Tất cả các vị trí của cẳng tay đều dự đoán rất tốt tình trạng loãng xương ở cổ xương đùi với diện tích dưới đường cong AUC > 0,7.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Peck Wa (1993). Consensus Development Conference : Diagnosis, Prophylaxis, and Treatment of Osteoporosis. *Am J Med*, **94**(6), 646–650.
2. Nguyễn Văn Tuấn (2019). Loãng xương thầm lặng nguy hiểm ở Việt Nam chỉ có 1%-5% bệnh nhân loãng xương được điều trị. .
3. Trần Ngọc Ân, Vũ Thị Thanh Thủy (2003). Tổng quan nghiên cứu loãng xương tại Bệnh viện Bạch Mai 1992 - 2002. *Kỷ yếu các báo cáo khoa học*, 15–17.
4. Nguyễn Huy Bình (2006). Nghiên cứu tuổi mãn kinh và một số đặc điểm hình thái - chức năng của phụ nữ mãn kinh ở thành phố Hà Nội. .
5. Trần Thị Tô Châu (2002), *Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng về cơ xương khớp và đo mật độ xương gót bằng siêu âm trên phụ nữ mãn kinh Hà Nội*, .
6. Yang Y., Wang B., Fei Q., et al. (2013). Validation of an osteoporosis self-assessment tool to identify primary osteoporosis and new osteoporotic vertebral fractures in postmenopausal Chinese women in Beijing. *BMC Musculoskeletal Disord*, **14**, 271.
7. Nguyen Thi Thanh Huong (2012), *Osteoporosis, a major health problem in Vietnam: life style factors and determinants of bone mass*, Inst för kvinnors och barns hälsa / Dept of Women's and Children's Health.
8. Chen Q., Tu Z., Ai Y., et al. (2024). Forearm bone mineral density predicts screw loosening after lumbar fusion similar to lumbar Hounsfield unit value in patients with lumbar spondylolisthesis. *Osteoporos Int*, **35**(3), 543–549.
9. Gautam K.P., Cherian K.E., Kapoor N., et al. (2022). Utility and validation of bone mineral density measurements at forearm in predicting trabecular microarchitecture and central-site osteoporosis in aging Indian postmenopausal women—a promising surrogate?. *Aging Med (Milton)*, **5**(1), 30–37.
10. Emaus N., Berntsen G.K.R., Joakimsen R., et al. (2006). Longitudinal Changes in Forearm Bone

- Mineral Density in Women and Men Aged 45–84 Years: The Tromsø Study, a Population-based Study. *American Journal of Epidemiology*, **163**(5), 441–449.
11. AKAR S., SIVRIKAYA H., CANIKLI A., et al. (2002). Lateralized Mineral Content and Density in Distal Forearm Bones in Right-Handed Men and Women: Relation of Structure to Function. *International Journal of Neuroscience*, **112**(3), 301–311.
 12. Krasniqi E., Koni M., Kabashi A., et al. (2016). SIDE TO SIDE DIFFERENCES BETWEEN DOMINANT AND NON-DOMINANT ARM'S BONE DENSITY AND ISOMETRIC HANDGRIP STRENGTH IN MALES AND FEMALES AGED 40-65 YEARS OLD. *Mater Sociomed*, **28**(5), 333–337.
 13. Madhuchhanda Hazma Mou M., Sultana S., Mutsuddy P., et al. (2019). Assessment of Agreement of Wrist Bone Mineral Density with Spine and Hip Bone Mineral Density in Postmenopausal Women. *Bangladesh Journal of Nuclear Medicine*, **22**, 41–46.

SUMMARY

CHARACTERISTICS BONE MINERAL DENSITY AT FOREARM MEASURED BY DUAL – ENERGY X-RAY ABSORPTIOMETRY AND PREDICT VALUE PRIMARY OSTEOPOROSIS IN POSTMENOPAUSAL WOMEN

Nguyen Thanh Huyen¹, Le Dinh Tung², Nguyen Thi Thu Hien¹,
Vuong Thi Duyen¹, Nguyen Thanh Luan¹, Tang Thi Ky Ninh³

¹Hai Duong Medical Technical University

²Ha Noi Medical University

³Pheniakaa University

Objectives: To characterize bone mineral density at forearm measured by dual-energy X-ray absorptiometry and determine the predictive value of primary osteoporosis in postmenopausal women. **Methods:** Cross-sectional descriptive study was conducted on 166 postmenopausal women who came for examination and measured bone mineral density at the following locations: femoral neck non-dominant leg, lumbar spine, and bilateral forearms at the Medical Center. Department No. 1 Ton That Tung - Hanoi Medical University Hospital. **Results:** The average age of the study subjects is 62.76 ± 7.05 years old. The average age of menopause is 49.24 ± 3.59 years. The average bone mineral density at the UD, MID, 1/3 positions of the non-dominant forearm is 0.313 ± 0.054 g/cm²; 0.442 ± 0.067 g/cm²; 0.543 ± 0.075 g/cm². The average difference in T-score between the non-dominant forearm and femoral neck is 0.457 ± 0.963 (95% CI = -1.431 – 2.344). The number of samples within the concordance range between the T-score index at the femoral neck and the 1/3 position of the non-dominant forearm is 161/166 = 97.0%; and the number of samples in the incompatibility range accounts is 5/166 = 3.0%. **Conclusion:** The average bone density at the UD, MID, 1/3 positions of the non-dominant forearm is 0.313 ± 0.054 g/cm²; 0.442 ± 0.067 g/cm²; 0.543 ± 0.075 g/cm². There is a difference in average bone density between locations on the same forearm ($p < 0.05$). There is a difference in average bone density between the same position in the dominant and non-dominant forearms ($p < 0.05$). All positions of the forearm predict osteoporosis in femoral neck well with AUC > 0.7.

Keywords: bone mineral density at forearm, osteoporosis, postmenopausal, predict value.

KHẢO SÁT BƯỚC ĐẦU VỀ MỨC ĐỘ BIỂU HIỆN CỦA PD-L1 TRÊN BỆNH NHÂN UNG THƯ PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ

Hoàng Thị Mai Thanh^{1,2}, Nguyễn Hải Quý Trâm¹,
Nguyễn Thị Kim Dung¹, Ngô Thị Tuyết Diệu¹

¹Bộ môn Sinh lý, Trường Đại học Y Dược, Đại học Huế

²Viện Y sinh học, Trường Đại học Y Dược, Đại học Huế

Tác giả chịu trách nhiệm khoa học: **Hoàng Thị Mai Thanh**

Tác giả liên hệ chính: **Hoàng Thị Mai Thanh**

Email: htmthanh@huemed-univ.edu.vn

Ngày tiếp nhận: 11/6/2024

Ngày phản biện: 25/6/2024

Ngày chấp nhận đăng: 25/6/2024

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: PD-L1 là một dấu ấn sinh học quan trọng trong việc chọn lựa bệnh nhân ung thư phổi cho liệu pháp ức chế chốt kiểm soát miễn dịch PD-L1/PD-L1. Tuy nhiên vai trò của PD-L1 trên bệnh nhân ung thư phổi tại Việt nam còn nhiều hạn chế. Do đó chúng tôi thực hiện đề tài này nhằm vào 2 mục tiêu: 1. Khảo sát mức độ biểu hiện của PD-L1 trên mẫu mô bệnh học bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ; 2. Đánh giá mối liên quan giữa mức độ biểu hiện PD-L1 với một số đặc điểm lâm sàng ở bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ. **Đối tượng và Phương pháp nghiên cứu:** 28 mẫu mô nền của bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ được nhuộm hoa mô miễn dịch với kit nhuộm PD-L1 IHC 22C3 pharmDx, Agilent. **Kết quả và bàn luận:** Trong 28 bệnh nhân, tỷ lệ bệnh nhân có PD-L1 âm tính là 46,4%. Dương tính 1 - 49% là 35,7% và dương tính $\geq 50\%$ chiếm tỷ lệ là 17,9%. Tỷ lệ dương tính PD-L1 có xu hướng xuất hiện cao hơn ở bệnh nhân có ung thư tế bào vảy và ở giai đoạn muộn. Biểu hiện PD-L1 dương tính không có mối liên kết với các yếu tố về tuổi, giới. Kết quả nghiên cứu là khảo sát bước đầu nhằm chuẩn bị cho các nghiên cứu sâu hơn và có theo dõi nhằm đánh giá khả năng tiên lượng bệnh của PD-L1 trên bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ.

Từ khóa: Ung thư phổi không phải tế bào nhỏ, PD-L1.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư phổi là một trong những loại ung thư phổ biến và có tỷ lệ tử vong cao trên thế giới cũng như ở Việt Nam. Theo thống kê của Bộ Y tế (2009), ung thư phổi đứng thứ 2 về tỷ lệ tử vong ở cả hai giới với tỉ lệ ngày càng tăng nhanh trong những năm gần đây. Liệu pháp miễn dịch, cụ thể là phương pháp điều trị nhắm đích ức chế trạm kiểm soát miễn dịch PD-L1 đang thu hút nhiều sự quan tâm đối với các nhà ung thư học gần đây. PD-1, thụ thể gây chết tế bào theo chương trình có mặt trên bề mặt tế bào T, khi được gắn với phối tử của nó là PD-L1 có khả năng gây ức chế và suy kiệt tế bào T. Lợi dụng con đường này, nhiều

loại tế bào ung thư trong đó có ung thư phổi tăng cường biểu hiện PD-L1 bề mặt nhằm thoát khỏi sự rà soát miễn dịch của cơ thể để phát triển (12)

Việc chẩn đoán sớm và liệu pháp trị liệu mới gần đây đã cho nhiều kết quả khả quan trong việc kéo dài thời gian sống cho bệnh nhân ung thư phổi. Những thuốc ức chế chốt kiểm dịch PD-1/PD-L1 có tác dụng cắt đứt tín hiệu này giúp khôi phục hoạt động tiêu diệt tế bào ung thư cho tế bào T đã chứng minh mang lại hiệu quả điều trị tốt trên bệnh nhân ung thư phổi giai đoạn IV so với hóa trị trong thử nghiệm lâm sàng KEYNOTE-042 (9). Các thuốc ức chế chốt kiểm dịch PD-1/PD-L1 như Pembrolizumab,

đã mang lại hiệu quả tốt trong việc kéo dài thời gian sống và giảm tác dụng phụ so với hóa trị liệu đặc biệt cho các bệnh nhân ung thư phổi giai đoạn muộn và có di căn xa (8). Pembrolizumab được bắt đầu cấp phép sử dụng tại nước ta vào năm 2018 và hiện đang bắt đầu được nghiên cứu trên lâm sàng. Hiện nay, các nghiên cứu liên quan đến PD-L1 trong nước còn khá hạn chế do xét nghiệm chưa được sử dụng rộng rãi trên các cơ sở y tế. Vì vậy, chúng tôi thực hiện đề tài: “Nghiên cứu mức độ biểu hiện PD-L1 trên bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ” nhằm vào 2 mục tiêu sau:

1. Khảo sát mức độ biểu hiện của PD-L1 trên mẫu mô bệnh học bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ.

2. Đánh giá mối liên quan giữa mức độ biểu hiện PD-L1 với một số đặc điểm lâm sàng ở bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

- Bệnh nhân nhập viện được chẩn đoán xác định ung thư phổi không phải tế bào nhỏ nguyên phát bằng mô bệnh học tại Khoa Ung bướu, Bệnh viện Trung ương Huế từ tháng 7/2021 đến 7/2022.

- Mẫu mô nền được thu thập từ 28 bệnh nhân có đầy đủ thông tin lâm sàng và xét nghiệm cận lâm sàng: Cắt lớp vi tính, kết quả mô bệnh học.

- Các trường hợp không xác định được mức độ bộc lộ PD-L1 do mẫu mô bệnh phẩm không đủ tế bào và bệnh nhân đã điều trị trước khi lấy mẫu mô sẽ được loại ra khỏi nghiên cứu

2.2. Phương pháp nghiên cứu

- **Thiết kế nghiên cứu:** Cắt ngang mô tả

- **Phương pháp nghiên cứu:**

+ Đối tượng nghiên cứu được phỏng vấn để thu thập các biến số lâm sàng, cận lâm sàng.

+ Mẫu xét nghiệm là các mẫu mô nền chứa tế bào ung thư. Xét nghiệm PD-L1 được thực hiện bằng kỹ thuật nhuộm hoá mô miễn dịch với kit xét nghiệm PD-L1 (PD-L1 IHC22C3 pharmDx, Agilent) tại phòng hoá mô miễn dịch, viện nghiên cứu Mater, Úc và được đánh giá bởi các nhà giải phẫu bệnh tại đây. Chỉ số PD-L1 được đánh giá dương tính tại điểm cắt 1% và dương tính mạnh tại điểm cắt 50% (7)

2.3. Phân tích số liệu

- Số liệu được thu thập, phân tích bằng Excel và GrapPad Prism 10

2.4. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu này được thực hiện với sự đồng ý tham gia của bệnh nhân. Các đối tượng tham gia nghiên cứu được giải thích rõ ràng về mục đích và quy trình tiến hành nghiên cứu.

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm chung

Bảng 3.1. Đặc điểm chung của bệnh nhân UTP không phải tế bào nhỏ (N= 28)

Đặc điểm		Số lượng (N=28)	Phần trăm (%)
Nhóm tuổi	< 29	1	3,6
	30-49	4	14,3
	50-69	18	64,3
	> 70	5	17,8
Tuổi (Trung bình)		58,0 ± 9,3	
Tuổi [Min; max]		59,5 [25,0; 76,0]	
Hút thuốc	Có	16	57,1
	Không	12	42,9
Giới	Nam	17	60,7%
	Nữ	11	39,3%
Kích thước khối u	< 30mm	9	32,1%

	30 - 60mm	11	39,3%
	> 60mm	8	28,6%
Số lượng	1 khối	22	78,6%
	≥ 2 khối	6	21,4%
Đặc điểm mô bệnh học theo WHO 2015	UTBM tuyến	25	89,3%
	UTBM tế bào vảy	3	10,7%
Giai đoạn	I	1	3,6%
	II	2	7,1%
	III	10	35,7%
	IV	15	53,6%

Nhận xét: Tuổi trung bình mắc UTP là $58 \pm 9,3$, phổ biến ở nhóm tuổi 50 - 69 tuổi (64,3%). Tỷ lệ bệnh nhân hút thuốc chiếm 57,1% bệnh nhân. Tỷ lệ Nam : Nữ là 1,5:1. Kích thước khối u chủ yếu dưới

60mm và thường gặp 1 khối u đơn độc (78,6%). UTP loại biểu mô tuyến là chủ yếu (89,3%). Hầu hết bệnh nhân phát hiện ở giai đoạn tiến triển (giai đoạn III, IV).

3.1. Đặc điểm bậc lộ PD-L1

Bảng 3.2. Đặc điểm bậc lộ PD-L1

Kết quả	Số lượng (N=28)	Tỷ lệ (%)
Âm tính (<1%)	13	46,4
Dương tính (1-49%)	10	35,7
Dương tính (≥ 50%)	5	17,9
Tổng (n)	28	100

Nhận xét: Trong 28 bệnh nhân, số trường hợp có kết quả PD-L1 âm tính chiếm 46,4%. Dương tính < 50% (35,7%) và dương

tính ≥ 50% chiếm tỷ lệ thấp nhất (17,9%).

3.2. Mối liên quan giữa bậc lộ PD-L1 và một số đặc điểm lâm sàng

Bảng 3.3. Mối liên quan giữa biểu hiện PD-L1 và một số yếu tố lâm sàng

Đặc điểm	Đặc điểm	Tổng số	PD-L1 âm tính (<1%)	PD-L1 dương tính (≥ 1%)	p
Tuổi	< 60	20	9 (45%)	11 (55%)	> 0,05
	≥ 60	8	3(37,5%)	5 (62,5%)	
Giới	Nam	17	7 (41,2%)	10 (58,8%)	> 0,05
	Nữ	11	6 (54,5%)	5 (45,5%)	
Tiền sử hút thuốc	Không	12	8 (66,7%)	4 (33,3%)	> 0,05
	Có	16	5 (31,2%)	11 (68,8%)	
Đặc điểm mô bệnh học	UTBM tuyến	25	15 (60%)	10 (40%)	> 0,05
	UTBM vảy	3	1 (33,3%)	2 (66,7%)	
Giai đoạn bệnh	Sớm (I,II)	3	2 (66,7%)	1 (33,3)	> 0,05
	Tiến triển (III, IV)	25	9 (36%)	16 (64%)	

Nhận xét: Nhóm tuổi ≥ 60 có tỷ lệ PD-L1 dương tính cao hơn so với nhóm < 50 tuổi. Nam giới có tỷ lệ dương tính (58,8%), Nữ (45,5%). Bệnh nhân có tiền sử hút thuốc có

tỷ lệ dương tính (68,8%) cao hơn so với bệnh nhân không hút thuốc (33,3%). UPT loại biểu mô vảy chiếm tỷ lệ dương tính (66,7%) cao hơn so với biểu mô tuyến

(48%). Bệnh nhân giai đoạn tiến triển có xu hướng dương tính với PD-L1 (64%) cao hơn so với bệnh nhân giai đoạn sớm (33,3%). Tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p>0,05$).

4. BÀN LUẬN

4.1. Mức độ biểu hiện của PD-L1

Chúng tôi thực hiện nghiên cứu này nhằm bước đầu khảo sát mức độ biểu hiện của PD-L1 trên 28 bệnh nhân UPT không phải tế bào nhỏ nguyên phát với kit xét nghiệm hoá mô miễn PD-L1 22C3 pharmDx. Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tỷ lệ PD-L1 âm tính (46,4%), dương tính thấp $< 50\%$ (35,7%) và dương tính mạnh $\geq 50\%$ chiếm tỷ lệ thấp nhất (17,9%). Kết quả của chúng tôi khá tương đồng với một số nghiên cứu trong nước gần đây. Tác giả Trương Minh Tuấn và cộng sự (2022) trên 32 bệnh nhân UTP cũng thấy tỷ lệ âm tính, dương tính thấp, dương tính cao của PD-L1 lần lượt là: 53,1%, 25% và 21,9% (2). Tác giả Hwang và cộng sự (2021) nghiên cứu trên 1795 bệnh nhân cho thấy tỷ lệ này lần lượt là: 41,6%, 28,6% và 29,8% (5). Bên cạnh đó, một số nghiên cứu khác cho thấy tỷ lệ dương tính PD-L1 cao hơn so với nghiên cứu của chúng tôi. Tác giả Trần Thị tươi và cộng sự (2023) sử dụng cùng một điểm cắt PD-L1 trên 310 bệnh nhân cho thấy tỷ lệ PD-L1 âm tính là 34,2%, dương tính thấp: 39%, dương tính cao: 26,8% (1). Một nghiên cứu khác của Saez de Gordo và cộng sự trên 1279 bệnh nhân ung thư phổi không phải tế bào nhỏ (2021) cho thấy tỷ lệ biểu hiện của PD-L1 lần lượt là: âm tính (37,7%), dương tính yếu (34,7%) và dương tính mạnh (27,6%) (11). Sự khác biệt này có thể do cỡ mẫu và đặc điểm mô bệnh học của các nhóm nghiên cứu có phần khác nhau.

4.2. Mối liên quan giữa mức độ biểu hiện PD-L1 với các đặc điểm lâm sàng

Nhằm đánh giá mối liên quan giữa mức độ biểu hiện PD-L1 và một số đặc

điểm lâm sàng và mô bệnh học, chúng tôi tiến hành phân tích một số yếu tố liên quan (bảng 3.3). Về mối liên quan với tuổi, kết quả chúng tôi cho thấy bệnh nhân thuộc nhóm tuổi ≥ 60 có tỷ lệ dương tính với PD-L1 cao hơn so với nhóm trẻ tuổi, tuy nhiên sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê. Tác giả Trương Minh Tuấn (2022) cũng cho kết quả tương tự với PD-L1 dương tính có xu hướng cao hơn ở nhóm bệnh nhân lớn hơn 50 tuổi ($p>0,05$) (2). Các nghiên cứu trên cỡ mẫu lớn hơn gần đây cũng cho thấy PD-L1 không liên quan đến nhóm tuổi (1), (3, 5).

Về mối liên quan với giới tính, nghiên cứu của chúng tôi không thấy không có sự khác biệt của PD-L1 giữa hai giới. Kết quả của chúng tôi khá tương đồng với nhiều tác giả trong và ngoài nước (2), (5, 6). Ngược lại, Li, J và cộng sự (2021) lại cho thấy nam giới có tỷ lệ biểu hiện PD-L1 dương tính cao hơn nữ giới ($p<0,05$) (7).

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy người hút thuốc tỷ lệ PD-L1 dương tính cao hơn so với người không hút thuốc (68,8% so với 33,3%), tuy nhiên sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê. Tác giả Trương Minh Tuấn và cộng sự (2022) cũng cho thấy PD-L1 dương tính không liên quan với tiền sử hút thuốc ở bệnh nhân ung thư phổi ($p>0,05$) (2). Tương tự, Jihui li và cộng sự (2021) nghiên cứu mức độ biểu hiện PD-L1 trên 255 bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ cũng cho thấy PD-L1 không có mối liên quan với tiền sử hút thuốc, tuổi và phân độ TMN (7).

Về đặc điểm mô bệnh học, nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tỷ lệ PD-L1 dương tính ở ung thư biểu mô vảy cao hơn so với ung thư biểu mô tuyến (44,7% so với 40%). Tuy nhiên, sự khác biệt này chưa có ý nghĩa thống kê. Nhiều nghiên cứu gần đây đã chỉ ra PD-L1 dương tính cao hơn ở bệnh nhân có ung thư biểu mô vảy so với ung thư biểu mô tuyến (5), (7, 8). Tuy nhiên, nhóm tác giả Gagne A và cộng sự (2021) lại cho thấy không có sự khác biệt về mức độ biểu

hiện PD-L1 giữa hai típ mô bệnh học này (4).

Một số nghiên cứu đã chỉ ra rằng mức độ biểu hiện PD-L1 có liên quan tới giai đoạn bệnh và tình trạng di căn. Trên cơ sở này chúng tôi đã đánh giá và cho thấy bệnh nhân ung thư phổi ở giai đoạn tiến triển (III và IV) có tỷ lệ PD-L1 dương tính cao hơn so với nhóm bệnh ở giai đoạn sớm (I và II) với tỷ lệ dương tính lần lượt là (64% và 33,3%). Tác giả Lin và cộng sự (2017) nghiên cứu trên 170 mẫu bệnh phẩm phẫu thuật ở bệnh nhân ung thư phổi cho thấy PD-L1 biểu hiện cao hơn ở nhóm bệnh nhân giai đoạn nặng (theo TNM) (8). Một nghiên cứu khác của và cộng sự trên 1795 bệnh nhân ung thư phổi cho thấy bệnh nhân di căn có mức độ biểu hiện PD-L1 cao hơn so với bệnh nhân chỉ có 1 khối u ($p < 0,001$) (5). Bên cạnh đó, tác giả Jihui Li và cộng sự (2021) lại cho thấy tỷ lệ dương tính của PD-L1 không khác biệt giữa các giai đoạn bệnh theo TNM (7).

Việc đánh giá mức độ biểu hiện của PD-L1 bằng hoá mô miễn dịch là tiêu chuẩn để lựa chọn bệnh nhân có khả năng đáp ứng với thuốc ức chế điểm kiểm soát miễn dịch Pembrolizumab, Atezolizumab...). Các thuốc này có khả năng ngăn chặn tương tác giữa PD-L1 và thụ thể của nó là PD-1 nhằm tăng khả năng hoạt hoá và tiêu diệt khối u của tế bào lympho T, từ đó hạn chế sự lan rộng của tế bào ung thư (13). Sử dụng thuốc ức chế PD-L1 ở bệnh nhân ung thư phổi ở giai đoạn tiến triển có biểu hiện PD-L1 dương tính cao và không có đột biến EGFR đã cho thấy có hiệu quả trong điều trị. Thử nghiệm lâm sàng KEYNOTE-042 đã cho thấy sử dụng pembrolizumab đơn độc cho bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ ở giai đoạn tiến triển, có di căn và không có đột biến EGFR cad ALK đã cho thấy tăng thời gian sống toàn bộ có ý nghĩa so với nhóm bệnh nhân có hoá trị (10). Kết quả này mở đầu cho việc thuốc ức chế PD-L1 được thử nghiệm và ứng dụng đối với nhóm bệnh nhân này trên lâm sàng. Đề tài của chúng tôi bước đầu đánh giá mức độ

biểu hiện PD-L1 trên bệnh nhân ung thư phổi tại Bệnh viện TW Huế với cỡ mẫu còn hạn chế. Tuy nhiên những kết quả có được sẽ là tiền đề để phát triển các nghiên cứu sâu hơn trong đánh giá vai trò của PD-L1 đối với bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ.

5. KẾT LUẬN

Nghiên cứu của chúng tôi đã bước đầu mô tả mức độ biểu hiện PD-L1 trên một số bệnh nhân ung thư phổi không phải tế bào nhỏ và cho thấy tỷ lệ dương tính PD-L1 lần lượt là: dương tính $< 50\%$ (35,7%) và dương tính $\geq 50\%$ (17,9%). Tỷ lệ dương tính PD-L1 có xu hướng xuất hiện cao hơn ở bệnh nhân có ung thư tế bào vảy và ở giai đoạn muộn. Kết quả nghiên cứu là khảo sát bước đầu nhằm chuẩn bị cho các nghiên cứu sâu hơn và có theo dõi nhằm đánh giá khả năng tiên lượng bệnh của PD-L1 trên bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ.

Lời cảm ơn

Chúng tôi xin chân thành cảm ơn Trường Đại học Y-Dược Huế và Bệnh viện Trung ương Huế đã tài trợ và hỗ trợ trong quá trình lấy mẫu để thực hiện đề tài này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Trần Thị Tuyết, Tạ Văn Tờ (2023). Nghiên cứu đặc điểm mô bệnh học và sự bộc lộ của PD-L1 trên bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ tại bệnh viện k. *Y học lâm sàng Bệnh viện Trung ương Huế*, 85, 41-51. <https://doi.org/DOI:10.38103/jcmhch.85.6>
2. Trương Minh Tuấn, Nguyễn Thị Thu Hường. (2022). Đặc điểm bộc lộ PD-L1 ở bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IV tại Bệnh viện Đại học Y hà nội. *Tạp chí Y học Việt Nam*, 518(2). <https://doi.org/https://doi.org/10.51298/vmj.v518i2.3465>
3. Fernández-Trujillo, L., Garcia-Robledo, J. E., Zúñiga-Restrepo, V., & Sua, L. F. (2020). Clinical characteristics and PD-L1 expression in primary lung squamous cell carcinoma: A case series. *Respir Med Case Rep*, 30, 101114. <https://doi.org/10.1016/j.rmcr.2020.101114>

4. Gagné, A., Wang, E., Bastien, N., Orain, M., Desmeules, P., Pagé, S., Trahan, S., Couture, C., Joubert, D., & Joubert, P. (2019). Impact of Specimen Characteristics on PD-L1 Testing in Non-Small Cell Lung Cancer: Validation of the IASLC PD-L1 Testing Recommendations. *J Thorac Oncol*, 14(12), 2062-2070. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2019.08.2503>
5. Hwang, D. M., Albaqer, T., Santiago, R. C., Weiss, J., Tanguay, J., Cabanero, M., Leung, Y., Pal, P., Khan, Z., Lau, S. C. M., Sacher, A., Torlakovic, E., Cheung, C., & Tsao, M.-S. (2021). Prevalence and Heterogeneity of PD-L1 Expression by 22C3 Assay in Routine Population-Based and Reflexive Clinical Testing in Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology*, 16(9), 1490-1500. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jtho.2021.03.028>
6. Jin, Y., Shen, X., Pan, Y., Zheng, Q., Chen, H., Hu, H., & Li, Y. (2019). Correlation between PD-L1 expression and clinicopathological characteristics of non-small cell lung cancer: A real-world study of a large Chinese cohort. *J Thorac Dis*, 11(11), 4591-4601. <https://doi.org/10.21037/jtd.2019.10.80>
7. Li, J., Ge, S., Sang, S., Hu, C., & Deng, S. (2021). Evaluation of PD-L1 Expression Level in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer by 18F-FDG PET/CT Radiomics and Clinicopathological Characteristics [Original Research]. *Frontiers in Oncology*, 11. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.789014>
8. Lin, G., Fan, X., Zhu, W., Huang, C., Zhuang, W., Xu, H., Lin, X., Hu, D., Huang, Y., Jiang, K., Miao, Q., & Li, C. (2017). Prognostic significance of PD-L1 expression and tumor infiltrating lymphocyte in surgically resectable non-small cell lung cancer. *Oncotarget*, 8(48), 83986-83994. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.20233>
9. Lopes, G., Wu, Y.-L., Kudaba, I., Kowalski, D., Cho, B. C., Castro, G., Srimuninnimit, V., Bondarenko, I., Kubota, K., Lubiniecki, G. M., Zhang, J., Kush, D. A., & Mok, T. (2018). Pembrolizumab (pembro) versus platinum-based chemotherapy (chemo) as first-line therapy for advanced/metastatic NSCLC with a PD-L1 tumor proportion score (TPS) $\geq 1\%$: Open-label, phase 3 KEYNOTE-042 study. *Journal of Clinical Oncology*, 36(18_suppl), LBA4-LBA4. https://doi.org/10.1200/JCO.2018.36.18_suppl.LBA4
10. Mansfield, A. S., Herbst, R. S., de Castro, G., Jr., Hui, R., Peled, N., Kim, D. W., Novello, S., Satouchi, M., Wu, Y. L., Garon, E. B., Reck, M., Robinson, A. G., Samkari, A., Piperdi, B., Ebiana, V., Lin, J., & Mok, T. S. K. (2021). Outcomes With Pembrolizumab Monotherapy in Patients With Programmed Death-Ligand 1-Positive NSCLC With Brain Metastases: Pooled Analysis of KEYNOTE-001, 010, 024, and 042. *JTO Clin Res Rep*, 2(8), 100205. <https://doi.org/10.1016/j.jtocrr.2021.100205>
11. Saez de Gordo, K., Lopez, I., Marginet, M., Coloma, B., Frigola, G., Vega, N., Martinez, D., & Teixido, C. (2021). PD-L1 Expression in Non-Small Cell Lung Cancer: Data from a Referral Center in Spain. *Diagnostics (Basel)*, 11(8). <https://doi.org/10.3390/diagnostics11081452>
12. Shimoji, M., Shimizu, S., Sato, K., Suda, K., Kobayashi, Y., Tomizawa, K., Takemoto, T., & Mitsudomi, T. (2016). Clinical and pathologic features of lung cancer expressing programmed cell death ligand 1 (PD-L1). *Lung Cancer*, 98, 69-75. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2016.04.021>
13. Teixidó, C., Vilariño, N., Reyes, R., & Reguart, N. (2018). PD-L1 expression testing in non-small cell lung cancer. *Ther Adv Med Oncol*, 10, 1758835918763493. <https://doi.org/10.1177/1758835918763493>

SUMMARY**EVALUATION OF PD-L1 EXPRESSION LEVEL IN PATIENTS
WITH NON-SMALL CELL LUNG CANCER**

**Hoang Thi Mai Thanh^{1,2}, Nguyen Hai Quy Tram,
Nguyen Thi Kim Dung¹, Ngo Thi Tuyet Dieu¹**

¹Department of Physiology, University of Medicine and Pharmacy, Hue University

²Institute of Biomedicine, University of Medicine and Pharmacy, Hue University

Background: Programmed death ligand 1 (PD-L1) expression is a predictive biomarker of the success of PD-1/PD-L1 inhibitor therapy for patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) but its role as a prognostic marker in Vietnam remains unclear. Therefore, our study aims to achieve two **objectives:** 1. To describe PD-L1 expression in non-small cell lung cancer; 2. To determine the relationship between PD-L1 expression and clinical characteristics. **Materials and methods:** We analysed 28 formalin-fixed paraffin-embedded tissue samples from non-small cell lung cancer patients. These samples were stained using the PD-L1 IHC 22C3 pharmDx kit from Agilent. **Results and conclusions:** Among the 28 patients, 46.4% of patients is negative for PD-L1. Expression of PD-L1 scores of Tumor Proportion scores (TPS) of $\geq 50\%$ and 1-49% were observed in 35.7% and 17.9% respectively. PD-L1 positivity tended to be higher in patients with squamous cell carcinoma and at advanced stages. There was no relationship between PD-L1 expression and age or gender. These preliminary findings provide the basic for further further in-depth studies in identify the role PD-L1 in non-small cell lung cancer patients.

Keywords: non-small cell lung cancer, PD-L1.

APOLIPOPROTEIN E TRONG CHUYỂN HÓA LIPID VÀ BỆNH ALZHEIMER

**Trần Thị Thanh Hương¹, Nguyễn Trung Anh^{1,2}, Phạm Thắng¹,
William Mantyh³, Huong Nguyen³, Trần Việt Lực^{1,2}
Nguyễn Thị Thanh Bình¹, Nguyễn Thanh Bình^{1,2}**

¹Bệnh viện Lão khoa Trung ương

²Trường Đại học Y Hà Nội

³Trường Đại học Minnesota

Tác giả chịu trách nhiệm khoa học: **Nguyễn Thanh Bình**

Tác giả liên hệ chính: **Trần Thị Thanh Hương**

Email: bstranthithanhhuong@gmail.com

Ngày tiếp nhận: 09/5/2024

Ngày phản biện: 25/6/2024

Ngày chấp nhận đăng: 25/6/2024

TÓM TẮT

Bệnh Alzheimer (AD) có căn nguyên không rõ ràng. Cơ chế bệnh sinh được biết đến nhiều nhất hiện nay là con đường beta - amyloid (A β) và con đường phosphoryl hóa protein tau. Rối loạn điều hòa chuyển hóa lipid đã nổi lên trong vai trò trung tâm của nhiều bệnh lý thoái hóa thần kinh, có thể là cơ chế gây AD. Các dạng đồng phân của một loại protein vận chuyển lipid - apolipoprotein E (APOE), có khả năng làm thay đổi nguy cơ mắc cũng như khả năng phục hồi trong một số bệnh thoái hóa thần kinh, trong đó có bệnh Alzheimer khởi phát muộn (LOAD). Các biến thể alen của gen APOE, làm thay đổi quá trình chuyển hóa lipid của tế bào và tổ chức với các loại tế bào và hệ thống khác nhau. Bài viết này tìm hiểu mối liên quan của APOE với cơ chế trao đổi chất nhằm xem xét những thay đổi ở cấp độ phân tử của tế bào trong chuyển hóa lipid thu được từ các dạng đồng phân APOE khác nhau. Những thay đổi này trong chuyển hóa lipid có thể làm sáng tỏ cơ chế gây bệnh và điều chỉnh nguy cơ mắc bệnh cũng như khả năng phục hồi bệnh thoái hóa thần kinh. Bài viết cũng đề cập tới một số phương pháp xác định đa hình gen APOE.

Từ khóa: Bệnh Alzheimer, Apolipoprotein E, chuyển hóa lipid.

1. ĐẠI CƯƠNG**• Căn nguyên bệnh Alzheimer**

Hầu hết các trường hợp AD là riêng lẻ, khởi phát muộn (≥ 65 tuổi) và không có nguyên nhân rõ ràng. AD thường khởi phát muộn và nguy cơ mắc tăng lên theo tuổi. Tuy nhiên, khoảng 5% đến 15% các trường hợp có tính chất gia đình; một nửa trong số những trường hợp này khởi phát sớm (< 65 tuổi) và thường liên quan đến các đột biến gen đặc hiệu. Ba loại đột biến gen phổ biến nhất bao gồm: APP, presenilin 1 và presenilin 2 có thể dẫn đến các dạng bệnh Alzheimer là di truyền gen trội trên nhiễm sắc thể thường, khởi phát sớm. Alen Apolipoprotein E4 (APOE4) được coi là yếu

tổ di truyền liên quan chặt chẽ với bệnh Alzheimer khởi phát muộn (LOAD) do tham gia vào quá trình tích tụ mảng bám beta-amyloid (A β), hình thành đám rối thần kinh trong tế bào thần kinh và rối loạn chuyển hóa lipid trong tổ chức não.

• Bệnh học bệnh Alzheimer

Hai con đường bệnh lý tạo nên kiểu hình đặc trưng cho AD: mảng bám A β ngoại bào và thoái hóa sợi trục thần kinh do NFT hình thành bên trong tế bào thần kinh. Mảng A β thường tập trung ở vùng vỏ não. Thoái hóa NFT bắt đầu ở vùng vỏ não của thùy thái dương trong (vỏ não nội khứu và hồi hải mã) và lan đến vùng vỏ não liên kết. Các quá trình bệnh lý này phát triển trong hai

đến ba thập kỷ tạo ra một giai đoạn tiền lâm sàng kéo dài. Lúc này, bệnh lý thần kinh liên quan đến AD đã hiện diện trong não nhưng không có bất kỳ suy giảm nhận thức nào. Các nghiên cứu chỉ ra rằng oligome của A β và p-tau là những chất gây độc thần kinh trong AD do mức độ oligome tương quan chặt chẽ với sự suy giảm nhận thức hơn so với mức độ của mảng bám A β hoặc NFT.

Chuyển hóa lipid có thể có trong bệnh lý thoái hóa thần kinh là do: lipid thực hiện nhiều chức năng sống còn, là thành phần cấu trúc của màng, phân tử khung và phân tử tín hiệu của tế bào. Não là cơ quan giàu lipid thứ hai nên mất cân bằng nội môi lipid đóng vai trò quan trọng trong các bệnh lý thoái hóa thần kinh.

Thực tế, trường hợp đầu tiên được mô tả về bệnh Alzheimer (AD) đã bao gồm việc quan sát thấy sự tích tụ lipid bất thường trong tế bào thần kinh đệm. Rối loạn điều hòa lipid cũng liên quan đến các bệnh thoái hóa thần kinh khởi phát muộn khác, như bệnh Parkinson (PD) và chứng mất trí nhớ thể Lewy (LBD) [1]. Các đột biến gen liên quan đến quá trình chuyển hóa lipid cũng gây ra các bệnh thoái hóa thần kinh nghiêm trọng khởi phát sớm như bệnh Tay–Sachs, bệnh Batten, bệnh Sandhoff và bệnh Niemann–Pick. Thay đổi trong cân bằng nội môi lipid còn liên quan đến tình trạng viêm thần kinh – yếu tố chính trong bệnh lý của nhiều bệnh thoái hóa thần kinh. Yếu tố nguy cơ di truyền đối với bệnh thoái hóa thần kinh như AD, PD và LBD bao gồm các biến thể của các gen liên quan điều tiết chuyển hóa lipid như: APOE, CLU, INPP5D, ABCA7, TREM2, PLCG2 và GBA [2].

Tính đa hình của APOE – chuyển hóa lipid và cơ chế bệnh lý đối với AD ở mức độ phân tử và tế bào được tập trung đề cập trong các nội dung dưới đây.

2. VAI TRÒ SINH HỌC CỦA APOLIPOPROTEIN E

Gen APOE của người nằm trên nhiễm sắc thể 19, mã hóa protein APOE, một loại protein vận chuyển lipid phổ biến

có thể liên kết với nhiều loại lipid bao gồm cholesterol, phospholipid và triglycerid trong các hạt lipoprotein [3]. APOE vận chuyển lipid vào tế bào thông qua các thụ thể bề mặt tế bào khác nhau. Cơ chế được hiểu rõ nhất về hoạt động vận chuyển này là thông qua thụ thể lipoprotein tỉ trọng thấp (LDLR) và các thụ thể APOE mới cũng đang dần được phát hiện. APOE có mặt ở ngoại vi và trong hệ thần kinh trung ương (CNS). Ở ngoại vi, APOE chủ yếu được sản xuất bởi tế bào gan và lưu thông trong huyết tương. Trong não, nó là dạng lipoprotein chiếm đa số và định lượng được bằng phép đo khối phổ. Trong CNS, APOE chủ yếu thể hiện ở tế bào ở thần kinh đệm (glia), là chất trung gian tế bào quan trọng trong cân bằng nội môi trao đổi chất. Tế bào hình sao (astrocyte) - tế bào điều tiết dẫn truyền thần kinh và khả năng trao đổi chất, là loại tế bào sản sinh ra nhiều APOE nhất trong CNS, sau đó là microglia - tế bào miễn dịch có thẩm quyền chủ yếu trong não [4].

Một số loại tế bào khác cũng sản xuất ra APOE, bao gồm: đại thực bào, tế bào mỡ ở ngoại vi; tế bào ít nhánh (oligodendrocyte), tế bào ngoại vi (pericyte) trong thần kinh trung ương (CNS) [5]. Mặc dù tế bào thần kinh trong điều kiện cơ bản không tạo ra lượng đáng kể APOE, các nghiên cứu đã lưu ý rằng căng thẳng và tổn thương thần kinh có thể gây ra tăng biểu hiện APOE ở các tế bào này.

3. TÍNH ĐA HÌNH GEN APOE VÀ BỆNH LÝ LIÊN QUAN

Tính đa hình gen APOE ở người thể hiện ở ba alen APOE thường gặp – APOE2, APOE3 và APOE4 – khác nhau ở hai vị trí axit amin (vị trí axit amin 112 và axit amin thứ 158). Ba alen này của APOE có những ảnh hưởng đa chiều và trên nhiều loại bệnh lý khác nhau. Đáng chú ý nhất là APOE4 làm tăng nguy cơ mắc LOAD, tuy nhiên alen này cũng là yếu tố di truyền làm tăng nguy cơ mắc nhiều bệnh lý thần kinh khác, bao gồm LBD, khả năng phục hồi kém sau chấn thương sọ não chấn thương [6], bệnh lý mạch máu não do kết tụ amyloid [7], bệnh

não mạn tính do chấn thương và suy giảm nhận thức do hóa trị liệu. Mặt khác, nguy cơ mắc các bệnh không liên quan đến thần kinh như tăng cholesterol máu, tăng triglycerid máu và bệnh tim mạch cũng như bệnh coronavirus nặng và kéo dài (Covid-19) của cá thể APOE4 cao hơn khi so sánh với APOE3. APOE2 là yếu tố bảo vệ chống lại nguy cơ LOAD. Tuy nhiên khi so sánh APOE2 với APOE3, APOE2 được phát hiện là yếu tố nguy cơ của tăng cholesterol máu, bệnh tim mạch, thoái hóa điểm vàng và một số bệnh ung thư khác. Trên thực tế, một nghiên cứu gần đây về các mẫu từ Biobank của Anh đã phát hiện ra rằng các alen APOE có liên quan đến nguy cơ mắc nhiều bệnh loại bệnh lý, bao gồm béo phì, bệnh gan, tắc nghẽn đường thở mãn tính và bệnh tiểu đường type 2 [8].

Mối liên quan giữa các alen APOE và các bệnh khác nhau gợi ý rằng APOE tham gia nhiều quá trình chung của tế bào. Các nghiên cứu gần đây đã xem xét tác động của các alen APOE trên nhiều con đường sinh học trung tâm như: cân bằng nội môi lipid, sử dụng glucose, viêm, vận chuyển tế bào và chức năng của ty thể. Việc làm gián đoạn các con đường và xảy ra ở nhiều loại tế bào đã bộc lộ tác động sâu sắc và đa hướng của các alen APOE đối với sinh học tế bào. Dựa vào sự mất cân bằng lipid xuất hiện trong nhiều bệnh thoái hóa thần kinh, dựa vào các alen APOE có ảnh hưởng kiểu hình rõ rệt trên nhiều loại tế bào và dựa vào APOE gắn và phân phối lipid bên trong và giữa các tế bào, giả thuyết được đưa ra là APOE tác động đến kiểu hình tế bào, nguy cơ mắc bệnh thông qua tác động của nó lên quá trình chuyển hóa lipid.

• Tính đa hình gen APOE và nguy cơ mắc bệnh Alzheimer

APOE3 là alen phổ biến nhất với tần số alen là 78% ở người da trắng và là một alen trung tính với nguy cơ mắc bệnh thoái hóa thần kinh. APOE4 có tần số alen là 14% ở người da trắng và là yếu tố nguy cơ di truyền mạnh nhất đối với LOAD. Nguy cơ

LOAD tăng theo liều alen gen APOE4 [9]. Ngược lại, APOE2 hiện diện ở mức 8% ở người da trắng có khả năng bảo vệ chống lại nguy cơ LOAD. Các alen APOE khác nhau có mối liên hệ chặt chẽ với hai cơ chế bệnh lý chính của LOAD là con đường β -amyloid và con đường tau phosphoryl hóa. APOE4 đặc biệt thúc đẩy quá trình oligome hóa, fibril hóa A β tăng hơn so với APOE2 hoặc APOE3 [8]. Mức độ liên quan giữa các alen APOE và mức độ nguy cơ mắc hoặc khả năng bảo vệ chống lại LOAD khác nhau ở các chủng tộc người.

Rối loạn chuyển hóa lipid là một cơ chế tiềm năng giải thích vai trò của APOE trong nguy cơ mắc bệnh thoái hóa thần kinh. Các giả thuyết khác, bao gồm các giả thuyết liên quan đến các dạng đồng phân APOE làm thay đổi sự kết tụ và lắng đọng protein, đã được nghiên cứu khám phá qua nhiều năm và ngày càng có các bằng chứng hỗ trợ hơn. Giả thuyết mới với việc hợp nhất các kiểu hình đa hướng do ảnh hưởng khác nhau của các dạng alen APOE lên quá trình chuyển hóa lipid cần nhiều nghiên cứu hơn nữa để xây dựng cơ chế tác động chính, tác động đến nguy cơ mắc các bệnh. Đây là một giả thuyết hấp dẫn do ảnh hưởng rộng rãi của chuyển hóa lipid lên các chức năng hoạt động của tế bào. Điều chỉnh chuyển hóa lipid có thể được áp dụng làm giảm nguy cơ đối với các bệnh lý khác nhau qua trung gian APOE. Những tiến bộ về phương pháp khối phổ đã cho phép định lượng nhiều loại lipid trong các mô hình bệnh khác nhau. Đó là chìa khóa công cụ nghiên cứu các chất chuyển hóa, tạo điều kiện tìm hiểu vai trò sinh học của lipid trong bệnh thoái hóa thần kinh. APOE, do có mối liên hệ chặt chẽ về mặt di truyền và có vai trò liên quan nhiều trạng thái bệnh tật, đang là trọng tâm của các nghiên cứu này.

4. APOE4 ẢNH HƯỞNG TRÊN CHUYỂN HÓA LIPID CỦA TẾ BÀO CNS

• Tác động lên chuyển hóa nội bào

Nhiều nghiên cứu cho thấy có sự tương quan giữa APOE4 và sự tích tụ

cholesterol nội bào. Cholesterol tích tụ trong tế bào gốc đa năng nhân tạo (iPSC) từ tế bào hình sao và microglia đồng hợp tử APOE4 [10,11], cũng như trong mạng lưới nội chất của tế bào ít nhánh (oligodendrocyte) [5]. Biểu hiện tăng tổng hợp từ đầu (*de novo*) và giảm bài xuất ra ngoài [10] dẫn đến sự tích tụ cholesterol đều liên quan APOE4. Một nghiên cứu gần đây về dịch tế học biến thể Jacksonville APOE3 được cho là một biến thể tăng tính bảo vệ, xuất phát từ khả năng thúc đẩy bài xuất cholesterol của nó. Nhiều nghiên cứu về mối tương quan giữa sự thay đổi quá trình sinh tổng hợp, bài xuất ra ngoài và khả năng lưu giữ cholesterol với các kiểu hình liên quan đến LOAD. Sự tích tụ cholesterol trong tế bào hình sao APOE4 có liên quan đến việc giảm chức năng lysosome [10], tăng sản xuất cytokine tiền viêm [10], tăng tín hiệu matrisome, suy giảm sự hấp thu của β - amyloid [11] và rối loạn động lực học của bộ khung tế bào [10]. Những mối tương quan này cho thấy mức cholesterol bất thường có thể là nguyên nhân chính gây ra nguy cơ mắc bệnh thoái hóa thần kinh. Công việc tiếp theo là cần thiết để xác định mối liên hệ nhân quả và cơ học giữa APOE4, sự tích tụ cholesterol thần kinh đệm và các bệnh lý liên quan đến LOAD.

Ngoài cholesterol, đồng hợp tử APOE4 dẫn đến sự tích tụ triglycerid trong tế bào hình sao và vi tế bào thần kinh đệm. Nhiều nghiên cứu trong số này báo cáo rằng triglycerid được lưu trữ trong các giọt lipid. Các giọt lipid là các bào quan đâm chồi từ màng mạng lưới nội chất vào bào tương và bao gồm một lớp đơn phospholipid được protein chức năng bao bọc lipid trung tính ở trung tâm. Trong tế bào hình sao của chuột cấy ghép gen APOE4 người, cũng như trong tế bào hình sao và microglia có nguồn gốc từ iPSC ở người mang APOE4 tạo ra sự hình thành các giọt lipid giàu triglycerid [12]. Mặc dù vẫn chưa rõ tại sao thần kinh đệm mang APOE4 lại tích tụ các giọt lipid, một nghiên cứu khác cho thấy tế bào hình sao APOE4 biểu hiện giảm tốc độ quá trình

β oxy hóa axit béo, cho thấy hiện tượng giảm chuyển hóa lipid. Hình thành các giọt lipid được cho là do tác dụng đệm của tế bào nhằm chống lại các lipid gây độc tế bào. Sự hiện diện nhiều giọt lipid trong tế bào thần kinh đệm mang APOE4 trong điều kiện cơ bản có thể gợi ý rằng cơ chế đệm này bị suy yếu hoặc bị quá tải, do đó khiến tế bào thần kinh đệm mang APOE4 hoạt động nhiều hơn, nhạy cảm với những tương tác của chất độc lipo [12]. Ở cả microglia và tế bào hình sao, sự tích lũy triglycerid do APOE4 gây ra có liên quan đến trạng thái tiền viêm. Tiền viêm liên quan đến các trạng thái lipid trong microglia cũng có liên quan đến bệnh thoái hóa thần kinh và mô hình lão hóa.

APOE4 làm trầm trọng thêm các kiểu hình liên quan đến AD (tích tụ amyloid- β và tau, khiếm khuyết mạch máu, viêm thần kinh, kiểu hình hành vi) ở các loại tế bào khác có nguồn gốc từ iPSC của con người không phải tế bào thần kinh đệm [5], cũng như ở các mô hình chuột [13]. Chúng bao gồm các tế bào quanh mạch (một phần của hàng rào máu não), tế bào thần kinh [13] và tế bào miễn dịch thần kinh mạch máu. Các tế bào này có liên quan hết sức đa dạng đến nguy cơ và sự tiến triển của bệnh thoái hóa thần kinh nên cần có công trình nghiên cứu trong tương lai để xác định cách thức thay đổi trong quá trình chuyển hóa lipid nội bào tác động đến chức năng tế bào của chúng.

• Tác động vào tương tác tế bào thần kinh đệm với tế bào thần kinh

Các alen APOE có thể tác động đến hoạt động chức năng tế bào thần kinh bằng cách điều chỉnh quá trình trao đổi lipid giữa tế bào thần kinh đệm, bao gồm: tế bào hình sao, tế bào vi mô và tế bào ít nhánh với tế bào thần kinh.

- Tương tác giữa tế bào hình sao và tế bào thần kinh

APOE có tác động mạnh đến tương tác tế bào thần kinh – tế bào hình sao. Nghiên cứu trên mô hình nuôi cấy của ruồi giấm và chuột đã xác định vai trò của APOE

trong việc vận chuyển lipid peroxy hóa độc hại và các giọt lipid giàu triglycerid dư thừa từ tế bào thần kinh đến tế bào hình sao để phân hủy [14]. APOE4 của người làm suy yếu cả quá trình vận chuyển lipid độc hại và sau đó là quá trình phân giải lipid ở tế bào hình sao [14,15]. Việc giảm thanh thải lipid tương quan với tình trạng stress oxy hóa gia tăng, rối loạn chức năng ty thể, khiếm khuyết về năng lượng sinh học và cản trở quá trình truyền synap trong tế bào thần kinh [15].

Các tế bào thần kinh cũng cần một lượng lớn cholesterol và việc cung cấp phụ thuộc vào các tế bào hình sao và APOE. Là lipoprotein chính trong CNS, APOE cung cấp cholesterol cho các tế bào thần kinh. Những thay đổi mức độ cholesterol của tế bào thần kinh đã được chứng minh là có liên quan đến bệnh lý tau và amyloid- β của LOAD [16]. Vai trò của APOE trong việc cung cấp cholesterol có thể chỉ ra cơ chế bệnh lý của APOE4 đối với LOAD.

- Tương tác giữa tế bào thần kinh và microglia

Sự tương tác giữa microglia và tế bào thần kinh cũng bị ảnh hưởng bởi sự mất điều chỉnh lipid liên quan đến APOE4. Microglia có nguồn gốc iPSC đồng hợp tử APOE4 có biểu hiện tích lũy triglycerid và cholesterol - kiểu hình tiền viêm, giảm tín hiệu cân bằng nội môi thuần khiết và ảnh hưởng tiêu cực đến hoạt động của tế bào thần kinh [17]. Điều tiết trực tiếp mức độ hình thành các giọt lipid vi mô bằng cách sử dụng chất ức chế tổng hợp acyl-CoA gây ảnh hưởng đến tình trạng viêm dây thần kinh và hoạt động của tế bào thần kinh [17]. Những phát hiện vi mô này cho thấy sự liên hệ giữa biểu hiện rối loạn chuyển hóa lipid và chức năng thần kinh. Công việc tiếp theo trong các mô hình nghiên cứu bệnh thoái hóa thần kinh là cần thiết để xác nhận việc sản xuất lipid ở cấp độ tế bào có gây ảnh hưởng đến sự tiến triển của bệnh hay không.

- Tương tác giữa tế bào thần kinh và tế bào ít nhánh (oligodendrocyte)

APOE4 ảnh hưởng đến quá trình myelin hóa trong các nghiên cứu trên tế bào, chuột và mô của người. Kết quả nuôi cấy tổ hợp các hỗn hợp và sự kết hợp các tế bào thần kinh có nguồn gốc iPSC của người với các tế bào ít nhánh đồng hợp tử APOE3 và APOE4 đã xác định sự tích lũy cholesterol bất thường trong các tế bào ít nhánh APOE4 dẫn đến tình trạng myelin hóa kém của các tế bào thần kinh được đồng nuôi cấy [5].

Một nghiên cứu trên một mô hình chuột gây mắc bệnh theo con đường protein tau (tauopathy), đồng hợp tử APOE4 đã xác định được tác động làm tăng chức năng độc hại thần kinh của APOE4 trong việc gây ra các khiếm khuyết về myelin hóa và làm giảm số lượng tế bào tiền thân của tế bào thần kinh đệm và tế bào thần kinh đệm [13]. Điều thú vị là những tác động này là đặc trưng đối với mô hình chuột mắc bệnh tauopathy, cho thấy rằng sự tương tác giữa kiểu gen APOE4 và bệnh lý tau có thể có những tác động cụ thể đến quá trình myelin hóa.

Các nghiên cứu được mô tả ở đây đã bắt đầu làm sáng tỏ mối quan hệ phức tạp giữa các dạng alen APOE, tác dụng của chúng đối với quá trình chuyển hóa lipid thần kinh đệm và hậu quả là mất chức năng của tế bào.

5. APOE ẢNH HƯỞNG ĐẾN LIPOPROTEIN VÀ VẬN CHUYỂN LIPID Ở NGƯỜI

Trong CNS, APOE có mặt trong các hạt lipoprotein tỷ trọng cao (HDL), trong khi ở ngoại vi nó liên kết với cả HDL và lipoprotein tỷ trọng rất thấp (VLDL). Bản chất của hạt HDL đã được báo cáo là có tác động đến kiểu hình bệnh thoái hóa thần kinh. Một nghiên cứu báo cáo rằng HDL làm tăng sự lắng đọng amyloid mạch máu trong các mô hình in vitro và HDL chứa APOE làm trầm trọng thêm tác dụng này. Một nghiên cứu khác về lipoprotein huyết tương người đã báo cáo hàm lượng APOE thấp hơn trong các hạt HDL ở những bệnh nhân có ít nhất một alen APOE4 [18]. Hơn nữa,

nghiên cứu tương tự cũng quan sát thấy những bệnh nhân có nồng độ APOE trong huyết tương hoặc trong các hạt HDL thấp hơn thực hiện các bài kiểm tra chức năng nhận thức kém hơn. Những nghiên cứu này và các nghiên cứu khác cho thấy thành phần hạt lipoprotein có thể ảnh hưởng đến kiểu hình bệnh thoái hóa thần kinh, và các nghiên cứu sâu hơn sẽ được thực hiện cần thiết để hiểu các cơ chế nền tảng cho những mối tương quan này. APOE được lipid hóa trong con đường bài tiết của tế bào bởi protein tải lipid, ABCA1. Trạng thái lipid hóa của các dạng alen APOE là khác nhau và APOE4 được báo cáo là kém lipid hóa nhất [19]. Do đó, các dạng alen APOE đã được chứng minh là làm thay đổi kích thước lipoprotein và APOE4 liên kết với các hạt HDL nhỏ hơn APOE3, APOE3 liên kết với các hạt HDL nhỏ hơn APOE2. Các loại lipid liên kết trong lipoprotein được quyết định bởi loại lipid của loại tế bào đó và kiểu gen APOE của cá thể [18]. Alen APOE có thể điều chỉnh mức độ protein liên quan đến quá trình lipid hóa, cho thấy mối quan hệ giữa lipid hóa và kiểu gen APOE [4]. Giảm lipid hóa APOE4 có thể làm ảnh hưởng đến khả năng bài xuất lipid dư thừa từ tế bào [20] và làm thay đổi số lượng cũng như tính chất lipid được vận chuyển đến tế bào thần kinh và mạch máu, từ đó thay đổi các chức năng thần kinh thiết yếu như kết nối khớp thần kinh và tính toàn vẹn của mạch máu.

Sự khác biệt giữa các nghiên cứu có thể là do sự khác biệt về đối tượng được mô tả cũng như phạm vi chuyển hóa đạt được. Những thay đổi trong các chất chuyển hóa ngoại vi có thể đóng vai trò là dấu ấn sinh học gây nguy cơ hoặc khả năng phục hồi; Tuy nhiên, cần phải tiếp tục nghiên cứu để hiểu các chất chuyển hóa trong máu phản ánh APOE liên quan đến CNS theo cơ chế như thế nào.

6. MỘT SỐ PHƯƠNG PHÁP XÁC ĐỊNH ĐA HÌNH GEN APOE

• Đa hình độ dài đoạn giới hạn kết hợp phản ứng chuỗi polymerase (RFLP - PCR)

Là kỹ thuật nhằm xác định sự khác biệt trong các đoạn trình tự DNA đồng vị trí bằng sự hiện diện của các đoạn có độ dài khác nhau sau khi phân cắt các mẫu DNA với các enzyme cắt giới hạn đặc hiệu. RFLP, được coi như một chất đánh dấu phân tử, đặc trưng bởi sự kết hợp giữa enzyme cắt giới hạn và bản sao sợi đơn DNA. Hầu hết các dấu hiệu RFLP đều có tính đồng trội (cả hai alen trong mẫu dị hợp tử sẽ được phát hiện) và có tính đặc hiệu cao theo locus. Đầu dò RFLP là một trình tự DNA được đánh dấu, lai với một hoặc nhiều đoạn của DNA mẫu cần phân tích đã được cắt bằng enzyme, sản phẩm sau lai này được phân tách bằng điện di trên gel. Hình ảnh trên gel biểu lộ một kiểu vạch đặc trưng cho một kiểu gen cụ thể tại một locus cụ thể. Các DNA bộ gen ngắn, đơn /ít bản sao hoặc cDNA thường được sử dụng làm đầu dò RFLP.

Việc tách đủ DNA để phân tích RFLP bằng kỹ thuật PCR có thể được sử dụng để khuếch đại một lượng rất nhỏ DNA, thường trong 2-3 giờ, đến mức cần thiết cho phân tích RFLP.

• Phản ứng chuỗi polymerase thời gian thực (real-time PCR), còn được gọi là PCR định lượng

Trong PCR thông thường, sản phẩm DNA khuếch đại hoặc khuếch đại được phát hiện trong phân tích điểm cuối. Trong real - time PCR, sự tích lũy sản phẩm khuếch đại được đo khi phản ứng diễn ra theo thời gian thực với việc định lượng sản phẩm sau mỗi chu kỳ.

Quy trình làm việc Qpcr: đầu tiên, các phản ứng khuếch đại được thiết lập bằng thuốc thử PCR và các mẫu đặc biệt hoặc tùy chỉnh. Sau đó, các phản ứng sẽ được chạy trong các thiết bị real - time PCR và dữ liệu thu thập được sẽ được phân tích bằng phần mềm thiết bị độc quyền.

Việc phát hiện các sản phẩm PCR theo thời gian thực được thực hiện bằng cách đưa phân tử báo cáo huỳnh quang vào mỗi giếng phản ứng giúp tăng cường huỳnh quang với lượng DNA sản phẩm ngày càng tăng. Các chất hóa học phát huỳnh quang được sử dụng cho mục đích này bao gồm thuốc nhuộm gắn DNA và mỗi hoặc mẫu dò đặc hiệu theo trình tự được đánh dấu bằng huỳnh quang. Máy luận nhiệt chuyên dụng được trang bị mô-đun phát hiện huỳnh quang được sử dụng để theo dõi tín hiệu huỳnh quang khi quá trình khuếch đại diễn ra. Độ huỳnh quang đo được tỷ lệ thuận với tổng lượng khuếch đại; sự thay đổi huỳnh quang theo thời gian được sử dụng để tính toán lượng khuếch đại được tạo ra trong mỗi chu kỳ.

Ưu điểm chính của real - time PCR so với PCR là real - time PCR cho phép bạn xác định số lượng bản sao DNA mẫu ban đầu (chuỗi mục tiêu khuếch đại) với độ chính xác và độ nhạy cao trên phạm vi động rộng. Kết quả real - time PCR có thể là định tính (có hoặc không có trình tự) hoặc định lượng (số bản sao). Do đó, real - time PCR định lượng còn được gọi là phân tích qPCR. Ngược lại, PCR tốt nhất là bán định lượng. Ngoài ra, dữ liệu qreal - time PCR có thể được đánh giá mà không cần điện di trên gel, giúp giảm thời gian xét nghiệm và tăng công suất. Cuối cùng, do các phản ứng qreal - time PCR được chạy và dữ liệu được đánh giá trong hệ thống qPCR ống kín, thống nhất nên khả năng lây nhiễm sẽ giảm và nhu cầu thao tác hậu khuếch đại được loại bỏ trong phân tích qPCR.

• Microarray DNA (còn được gọi là chip DNA hoặc chip sinh học)

Là tập hợp các điểm DNA cực nhỏ được gắn trên bề mặt rắn. Các nhà khoa học sử dụng các vi mô DNA để đo mức độ biểu hiện của số lượng lớn gen đồng thời hoặc để tạo kiểu gen cho nhiều vùng trong bộ gen. Mỗi điểm DNA chứa picomoles (10–12 mol) của một chuỗi DNA cụ thể, được gọi là đầu dò (hoặc phóng viên hoặc

oligos). Đây có thể là một đoạn ngắn của gen hoặc thành phần DNA khác được sử dụng để lai mẫu cDNA hoặc cRNA (còn gọi là RNA chống giáng quan) (được gọi là mục tiêu) trong điều kiện nghiêm ngặt. Phép lai giữa mục tiêu thăm dò thường được phát hiện và định lượng bằng cách phát hiện các mục tiêu được đánh dấu huỳnh quang, bạc hoặc phát quang hóa học để xác định độ phong phú tương đối của các chuỗi axit nucleic trong mục tiêu. Nó cũng được sử dụng để xác định các biến thể cấu trúc và đo lường biểu hiện gen.

Nguyên tắc cốt lõi đằng sau các mảng vi mô là sự lai giữa hai chuỗi DNA, đặc tính của các chuỗi axit nucleic bổ sung là ghép đôi cụ thể với nhau bằng cách hình thành liên kết hydro giữa các cặp bazơ nucleotide bổ sung. Số lượng lớn các cặp bazơ bổ sung trong chuỗi nucleotide có nghĩa là liên kết không cộng hóa trị chặt chẽ hơn giữa hai chuỗi. Sau khi loại bỏ các trình tự liên kết không đặc hiệu, chỉ những sợi được ghép đôi mạnh mới còn lại. Các chuỗi mục tiêu được dán nhãn huỳnh quang liên kết với trình tự thăm dò tạo ra tín hiệu phụ thuộc vào các điều kiện lai (chẳng hạn như nhiệt độ) và quá trình rửa sau khi lai. Tổng cường độ của tín hiệu, từ một điểm (đặc điểm), phụ thuộc vào lượng mẫu mục tiêu liên kết với các đầu dò có tại điểm đó. Microarrays sử dụng định lượng tương đối trong đó cường độ của một tính năng được so sánh với cường độ của tính năng tương tự trong một điều kiện khác và danh tính của tính năng được xác định theo vị trí của nó. Ứng dụng của Microarray - DNA để xác định SNP: Xác định tính đa hình nucleotide đơn giữa các alen trong hoặc giữa các quần thể.

• Kỹ thuật giải trình tự DNA (DNA Sequencing)

Từ giữa những năm 1970, khi nhà nghiên cứu Frederick Sanger phát triển một số kỹ thuật nhanh hơn, hiệu quả hơn để giải trình tự DNA. Giải trình tự Sanger còn được gọi là phương pháp kết thúc chuỗi hoặc

phương pháp dideoxy, giải trình tự Sanger liên quan đến việc sử dụng enzyme DNA polymerase tinh khiết để tổng hợp chuỗi DNA có độ dài khác nhau. Đặc điểm chính của hỗn hợp phản ứng của phương pháp Sanger là bao gồm dideoxynucleotide triphosphate (ddNTPs). Các dideoxynucleotide kết thúc chuỗi này thiếu nhóm 3' hydroxyl (OH) cần thiết để hình thành liên kết phosphodiester giữa một nucleotide này với nucleotide tiếp theo trong quá trình kéo dài chuỗi DNA. Do đó, khi một dideoxynucleotide được kết hợp vào sợi đang phát triển, nó sẽ ức chế sự kéo dài thêm của sợi. Kết quả của nhiều phản ứng này là một số đoạn DNA có độ dài khác nhau. Những mảnh này sau đó được phân tách theo kích thước bằng cách sử dụng điện di gel hoặc ống mao dẫn, một phương pháp trong đó điện trường kéo các phân tử qua chất nền gel hoặc sợi mao mạch giống như tóc. Quy trình này đủ nhạy để phân biệt các đoạn DNA có kích thước khác nhau chỉ bằng một nucleotide. Ngày nay các nhà sản xuất đưa ra các máy giải trình tự DNA tự động dựa trên phương pháp Sanger. Những thiết bị này sử dụng thuốc nhuộm huỳnh quang để gắn thẻ từng nucleotide, cho phép các phản ứng được thực hiện trong một cột và đọc theo màu sắc (chứ không phải theo làn đường mà chúng xuất hiện), cung cấp dữ liệu chuỗi rẻ hơn và nhanh hơn phương pháp truyền thống.

7. KẾT LUẬN

Hiện nay, tìm hiểu các cơ chế bệnh sinh bệnh Alzheimer thông qua các con đường giải độc amyloid, phosphoryl hóa protein tau, chuyển hóa lipid do yếu tố di truyền v.v... là các cách tiếp cận nhằm tìm ra các phương thức điều trị hiệu quả bệnh Alzheimer. Hiện nay đã có những nghiên cứu thử nghiệm trên lâm sàng các thuốc điều trị nhắm tới cơ chế bệnh sinh bệnh Alzheimer và bước đầu có kết quả khả quan. Tuy nhiên, căn nguyên bệnh Alzheimer cũng như các bệnh liên quan thoái hóa thần kinh là chưa rõ ràng và đa

nhân tố, việc tiếp tục tìm hiểu mối tương quan của các yếu tố di truyền như APOE trên kiểu hình cũng mức độ tế bào liên quan đến tác động do chuyển hóa lipid đến các quá trình bệnh lý là vô cùng hấp dẫn. Thực tế, chẩn đoán và điều trị AD đang là một thách thức đối với Y tế Việt Nam do chi phí cao. Hiện nay, chưa có nghiên cứu nào đánh giá ảnh hưởng của kiểu gen APOE đến nguy cơ mắc AD của người Việt Nam cũng ảnh hưởng của nó đến nồng độ các biomarker AD trong máu. Việc này là hết sức cần thiết để có thể tiếp cận các phương pháp điều trị đang dần được áp dụng trên bệnh nhân mắc AD trên thế giới.

Lời cảm ơn

Xin trân trọng cảm ơn tập thể bác sĩ, giảng viên Bộ môn Thần kinh, Bệnh viện Lão khoa trung ương và Trường Đại học Minnesota đã hỗ trợ trong việc thực hiện bài tổng quan này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Fanning, S. et al. (2020).** Parkinson's disease: proteinopathy or lipidopathy? NPJ Parkinsons Dis. 6, 3.
2. **Bellenguez, C. et al (2022).** New insights into the genetic etiology of Alzheimer's disease and related dementias. Nat. Genet. 54, 412–436
3. **Mahley, R.W. et al. (2009).** Apolipoprotein E: structure determines function, from atherosclerosis to Alzheimer's disease to AIDS. J. Lipid Res. 50, 183–188
4. **Lanfranco, M.F. et al. (2021).** Expression and secretion of apoE isoforms in astrocytes and microglia during inflammation. Glia 69, 1478–1493.
5. **Blanchard, J.W. et al. (2022).** APOE4 impairs myelination via cholesterol dysregulation in oligodendrocytes. Nature 611,769–779
6. **Jordan, B.D. et al. (1997).** Apolipoprotein E epsilon4 associated with chronic traumatic brain injury in boxing. JAMA 278,136–140.

7. **Shinohara, M. et al. (2016).** Impact of sex and APOE4 on cerebral amyloid angiopathy in Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol.* 132, 225–234.
8. **Lane-Donovan, C. and Herz, J. (2017).** ApoE, ApoE receptors, and the synapse in Alzheimer's disease. *Trends Endocrinol. Metab.* 28, 273–284
9. **Corder, E.H. et al. (1993).** Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families. *Science* 261, 921–923.
10. **de Leeuw, S.M. et al. (2022).** APOE2, E3, and E4 differentially modulate cellular homeostasis, cholesterol metabolism, and inflammatory response in isogenic iPSC-derived astrocytes. *Stem Cell Rep.* 17, 110–126.
11. **Lin, Y.T. et al. (2018).** APOE4 causes widespread molecular and cellular alterations associated with Alzheimer's disease phenotypes in human iPSC-derived brain cell types. *Neuron* 98,1141–1154.
12. **Sienski, G. et al. (2021).** APOE4 disrupts intracellular lipid homeostasis in human iPSC-derived glia. *Sci. Transl. Med.* 13, eaaz4564.
13. **Koutsodendris, N. et al. (2023).** Neuronal APOE4 removal protects against tau-mediated gliosis, neurodegeneration and myelin deficits. *Nat. Aging* 3, 275–296.
14. **Liu, L. et al. (2017).** The glia–neuron lactate shuttle and elevated ROS promote lipid synthesis in neurons and lipid droplet accumulation in glia via APOE/D. *Cell Metab.* 26, 719–737.
15. **Qi, G. et al. (2021).** ApoE4 impairs neuron–astrocyte coupling of fatty acid metabolism. *Cell Rep.* 34, 108572.
16. **van der Kant, R. et al. (2019).** Cholesterol metabolism is a druggable axis that independently regulates tau and amyloid- β in iPSC-derived Alzheimer's disease neurons. *Cell Stem Cell* 24, 363–375.
17. **Victor, M.B. et al. (2022).** Lipid accumulation induced by APOE4 impairs microglial surveillance of neuronal-network activity. *Cell Stem Cell* 29, 1197–1212.
18. **Koch, M. et al. (2020).** Association of apolipoprotein E in lipoprotein subspecies with risk of dementia. *JAMA Netw. Open* 3, e209250.
19. **Heinsinger, N.M. et al. (2016).** Apolipoprotein E genotype affects size of apoE complexes in cerebrospinal fluid. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 75, 918–924.
20. **Michikawa, M. et al. (2000).** Apolipoprotein E exhibits isoform-specific promotion of lipid efflux from astrocytes and neurons in culture. *J. Neurochem.* 74, 1008–1016.

SUMMARY**APOLIPOPROTEIN E IN LIPID METABOLISM AND ALZHEIMER'S DISEASE**

**Tran Thi Thanh Huong¹, Nguyen Trung Anh^{1,2}, Pham Thang¹,
William Mantyh³, Huong Nguyen³, Tran Viet Luc^{1,2},
Nguyen Thi Thanh Binh¹, Nguyen Thanh Binh^{1,2}**

¹National Geriatric Hospital

²Hanoi Medical University

³Minnesota University

Alzheimer's disease (AD) has an unclear etiology. The best known pathogenesis is the beta-amyloid pathway and the tau phosphorylation pathway. Dysregulation of lipid metabolism has emerged as a central feature of many neurodegenerative diseases, possibly as a mechanism for AD. Isoforms of a lipid transport protein, apolipoprotein E (APOE), have the potential to alter the risk and recovery of several neurodegenerative diseases, including late-onset Alzheimer's disease (LOAD). Allelic variants of the APOE gene alter cellular and tissue lipid metabolism in different cell types and systems. Aiming to understand the metabolic relevance of APOE, we examine the molecular changes in lipid metabolism resulting from different APOE isoforms. These changes in lipid metabolism may shed light on the pathogenic mechanisms and modulate the risk of developing and recovering from neurodegenerative diseases. Several methods for identifying genetic polymorphisms APOE are also discussed.

Keywords: Alzheimer's disease, Apolipoprotein E, lipid metabolism.

ĐÁNH GIÁ MỘT SỐ DẤU ẤN SINH HỌC Ở QUÂN NHÂN TRẦM CẢM NGƯỜI VIỆT NAM

Phạm Thị Bích¹, Ngô Thị Hải Yến², Trần Đức Khánh¹,
Tô Ngọc Mai¹, Nguyễn Văn Ca³, Đinh Vũ Ngọc Ninh³,
Lương Thị Mơ⁴, Vũ Thị Thu¹, Bùi Thị Hương⁴

¹Trường Đại học Khoa học Tự nhiên-ĐHQGHN

²Đại học Sư phạm Hà Nội 2, ³Bệnh viện Quân Y 175

⁴Trung tâm nhiệt đới Việt – Nga

Tác giả chịu trách nhiệm khoa học: **Vũ Thị Thu và Bùi Thị Hương**

Tác giả liên hệ chính: **Vũ Thị Thu**

Email: vtthu2015@gmail.com

Ngày tiếp nhận: 20/5/2024

Ngày phản biện: 25/6/2024

Ngày chấp nhận đăng: 25/6/2024

TÓM TẮT

Trầm cảm là bệnh lý thần kinh phát sinh do rối loạn hoạt động sinh học của não bộ hoặc do sang chấn tâm lý, dẫn đến bất thường trong hành vi. Sự đa dạng về đối tượng bệnh nhân và số người bệnh trầm cảm đang tăng ở mức báo động ở mọi quốc gia trên thế giới. Ở Việt Nam, quân đội là ngành nghề có tính chất đặc biệt với lực lượng quân nhân lớn nên số lượng ca bệnh cũng có xu hướng gia tăng. Nghiên cứu này được thực hiện nhằm **Mục tiêu** định lượng và so sánh một số dấu ấn sinh học ở nhóm quân nhân trầm cảm, đồng thời đánh giá mối liên quan của các dấu ấn sinh học với mức độ trầm cảm. **Đối tượng:** Mẫu máu và huyết thanh quân nhân bình thường hay mắc trầm cảm ($n=58$) được thu thập tại Bệnh viện Quân Y 175. Bệnh nhân được chẩn đoán thông qua kiểm định HAMD (Hamilton-D). **Phương pháp:** Các yếu tố dinh dưỡng thần kinh (Brain-derived neurotrophic factor, BDNF), neurotrophin-3 (NT-3) và neurotrophin-4 (NT-4) được định lượng sử dụng kit Human BDNF Elisa, Human NT-3 Elisa và Human NT-4 Elisa. Sự thay đổi của các chỉ số sinh hóa như cholesterol, triglyceride, glucose; các hormone FT3, FT4 và TSH cũng được phân tích. **Kết quả** thu được cho thấy, hàm lượng BDNF, NT-3, NT-4 trong huyết thanh của quân nhân mắc trầm cảm giảm đáng kể so với bình thường ($p<0,05$). So với mẫu huyết thanh của quân nhân bình thường, mẫu phân tích của quân nhân mắc trầm cảm có các chỉ số sinh hóa như cholesterol, triglyceride, glucose và FT3 có xu hướng cao hơn.

Từ khóa: Bệnh thần kinh, BDNF, neurotrophin.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Trầm cảm là bệnh lý thần kinh phát sinh do rối loạn hoạt động sinh học của não bộ hoặc do sang chấn tâm lý, dẫn đến bất thường trong hành vi. Bệnh lý này là một trong những rối loạn tâm thần phổ biến nhất và là nguyên nhân chủ yếu gây nên gánh nặng bệnh tật trên toàn thế giới [1]. Trầm cảm có thể xuất hiện ở bất kỳ đối tượng nào kể cả đối với các quân nhân. Nghiên cứu cho thấy tỉ lệ mắc trầm cảm trên đối tượng là quân nhân cao hơn so với các đối tượng

khác [2]. . Yếu tố môi trường lao động quân sự căng thẳng, nguy hiểm, yêu cầu cao về chuyên môn nghiệp vụ cũng như các tác động tiêu cực từ đời sống xã hội làm tăng gánh nặng tâm sinh lý đối với quân nhân, dẫn tới tỉ lệ trầm cảm ở đối tượng này đang có xu hướng gia tăng. Điều này sẽ ảnh hưởng lớn tới sức khỏe và hiệu suất làm việc của các chiến sĩ. Vì vậy, việc chẩn đoán, phát hiện trầm cảm sớm là cần thiết để có các biện pháp điều trị kịp thời và nâng cao sức khỏe cho quân nhân.

Hiện nay, việc đánh giá, phân loại trầm cảm chủ yếu dựa vào các thang đo tâm lý kết hợp một số triệu chứng lâm sàng. Tuy nhiên, phương pháp này đôi khi chưa đánh giá được toàn bộ các trường hợp trầm cảm do phụ thuộc nhiều vào câu trả lời của người bệnh [3]. Do tính không đồng nhất về mặt lâm sàng của trầm cảm, việc xác định các dấu ấn sinh học có thể cải thiện chẩn đoán và phân loại trầm cảm hoặc dự đoán hiệu quả của thuốc luôn là mục tiêu của các bác sĩ lâm sàng. Nghiên cứu trong vài thập kỷ qua đã chỉ ra rằng kết quả hình ảnh thần kinh, sinh lý thần kinh, gen, protein và chuyển hóa có thể cung cấp hệ thống các chỉ dấu sinh học và cho thấy tầm quan trọng của chúng trong việc phân biệt các phân nhóm trầm cảm và hướng tới y học chính xác [1]. Trong đó, yếu tố dinh dưỡng thần kinh có nguồn gốc não bộ (BDNF) đã được chứng minh là một chỉ dấu sinh học quan trọng trong cơ chế sinh bệnh của trầm cảm [4]. Mức độ giảm của BDNF liên quan mật thiết đến việc giảm độ dẻo của khớp thần kinh và teo tế bào thần kinh, trong khi mức độ tăng cao có liên quan đến khả năng sống sót và biệt hóa tế bào thần kinh, tương thích với giả thuyết thần kinh về trầm cảm [5]. Bên cạnh đó, các yếu tố sinh trưởng thần kinh khác như neurotrophin-3 (NT-3), neurotrophin-4 (NT-4), chỉ số sinh hóa máu và hormone cũng được cho là các chỉ dấu sinh học trong quá trình sàng lọc và chẩn đoán trầm cảm [6]. Mặc dù vậy, các nghiên cứu về định lượng dấu ấn sinh học của quân nhân vẫn còn khá hạn chế. Do đó, nghiên cứu này được thực hiện nhằm định lượng và so sánh một số dấu ấn sinh học ở nhóm quân nhân trầm cảm, đồng thời đánh giá mối liên quan của các dấu ấn sinh học với mức độ trầm cảm. Kết quả nghiên cứu cung cấp các dữ liệu sinh học ban đầu về hàm lượng các chỉ dấu sinh học của quân nhân trầm cảm tại Việt Nam và có thể là cơ sở cho các nghiên cứu sâu hơn nhằm chẩn đoán và điều trị bệnh lý này.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng

Mẫu máu của 58 quân nhân cùng với các thông tin như độ tuổi, giới tính, tình trạng bệnh trầm cảm được cung cấp từ Bệnh viện Quân Y 175. Mẫu nghiên cứu được thu thập từ tháng 9 năm 2023 đến tháng 4 năm 2024. Đối tượng nghiên cứu đã ký giấy đồng ý tự nguyện tham gia nghiên cứu và cho mẫu. Nghiên cứu cũng đã được chấp thuận bởi Hội đồng đạo đức trong NCYSH của Bệnh viện Quân Y 175.

2.2. Vật liệu

Các kit ELISA được sử dụng trong nghiên cứu bao gồm: Human BDNF ELISA kit (Invitrogen, Mỹ), NT-4 Human ELISA kit (Invitrogen, Mỹ); NT-3 Human ELISA kit (Invitrogen, Mỹ). Máy đo OD đĩa 96 giếng Multiskan Sky with Cuvette & Touch Screen (Thermo Scientific, Mỹ) và các hóa chất, thiết bị khác.

2.3. Phương pháp

2.3.1. Phân loại mẫu nghiên cứu

Quân nhân tham gia nghiên cứu được đánh giá trầm cảm bằng bộ 68 câu hỏi lâm sàng, qua đó có thể xác định và đánh giá chứng loạn thần kinh theo K.K. Yakhin, D.M. Mendelevich hay theo thang trầm cảm của Halmiton.

2.3.2. Thu thập mẫu máu và mẫu huyết thanh

Mẫu máu được thu vào buổi sáng. Người tham gia nghiên cứu không hoạt động mạnh trước khi lấy mẫu 3 và nhịn ăn ít nhất 1 tiếng trước khi lấy mẫu. Máu tĩnh mạch được thu giữ trong ống ly tâm sạch, không chứa chất chống đông. Mẫu huyết thanh được phân tách (để máu tự đông 15 phút, sau đó ly tâm ở 40C với tốc độ 1000 xg trong 15 phút), được thu và bảo quản ở -80°C. Các mẫu huyết thanh này được dùng cho phân tích định lượng BDNF, NT-3 và NT-4 bằng các kit Elisa tương ứng.

2.3.3. Định lượng BDNF, NT-3, NT-4

Nồng độ của các yếu tố BDNF, NT-3 và NT-4 được xác định bằng các kit Human BDNF ELISA kit (Invitrogen, Mỹ), NT-4 Human ELISA (Invitrogen, Mỹ), NT-3 Human ELISA (Invitrogen, Mỹ) tương ứng

theo nguyên lý của ELISA sandwich. Quy trình thực hiện theo hướng dẫn của nhà sản xuất. Kết quả giá trị nồng độ của các protein BDNF, NT-3 và NT-4 trong các mẫu nghiên cứu được xác định thông qua giá trị đo OD ở bước sóng 450 nm và đường chuẩn. Thí nghiệm được lặp lại 3 lần.

2.3.4. Định lượng một số chỉ số sinh hóa

Các chỉ số cholesterol, triglyceride, glucose, TSH, FT3 và FT4 được xác định bằng xét nghiệm sinh hóa thực hiện tại Bệnh viện Quân Y 175.

2.3.5. Xử lý số liệu

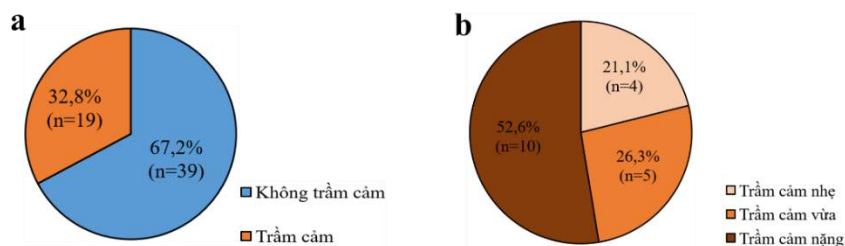
Phần mềm Excel 2016, Origin 8.5 được sử dụng để xử lý thống kê. Số liệu được

trình bày dưới dạng giá trị trung vị. Sự khác biệt được giữa các nhóm được phân tích bằng Anova và t-test. Giá trị p hai phía < 0,05 phản ánh sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.

3. KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

3.1. Mức độ trầm cảm của quân nhân nghiên cứu

Trong nghiên cứu này, tỉ lệ mắc và mức độ trầm cảm của nhóm quân nhân được đánh giá dựa vào kết quả phân tích bảng hỏi theo thang đánh giá Halmiton (HAM-D). Kết quả thể hiện trong Hình 1.

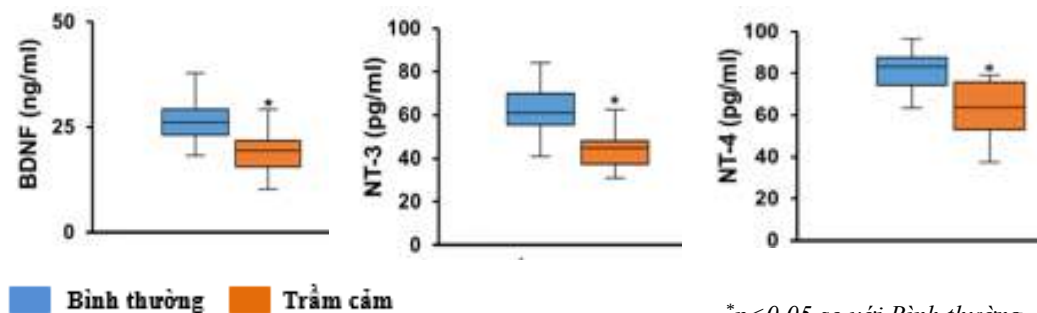


Hình 1. Tỷ lệ (a) và mức độ (b) mắc trầm cảm của quân nhân

Kết quả trên Hình 1a cho thấy trong 58 quân nhân tham gia nghiên cứu có 9 người bị trầm cảm (chiếm 32,8%) và 39 người (chiếm 67,2%) không trầm cảm (bình thường). Trong số quân nhân mắc trầm cảm, có 52,6% bị trầm cảm nặng, 26,3% trầm cảm vừa và 21,1% trầm cảm nhẹ.

3.2. Hàm lượng BDNF, NT-3 và NT-4

Hàm lượng của các yếu tố dinh dưỡng thần kinh BDNF, NT-3 và NT-4 của quân nhân trầm cảm và quân nhân bình thường được xác định bằng các kit ELISA tương ứng. Kết quả được minh họa trong Hình 2.



Hình 2. Biểu đồ hàm lượng của BDNF, NT-3 và NT-4 của quân nhân

Hình 2 cho thấy, hàm lượng (giá trị trung vị) của các yếu tố dinh dưỡng thần kinh BDNF (Med = 18,61 ng/ml), NT-3 (Med = 43,95 pg/ml) và NT-4 (Med = 64,44 pg/ml) trong mẫu bệnh thấp hơn đáng kể so với

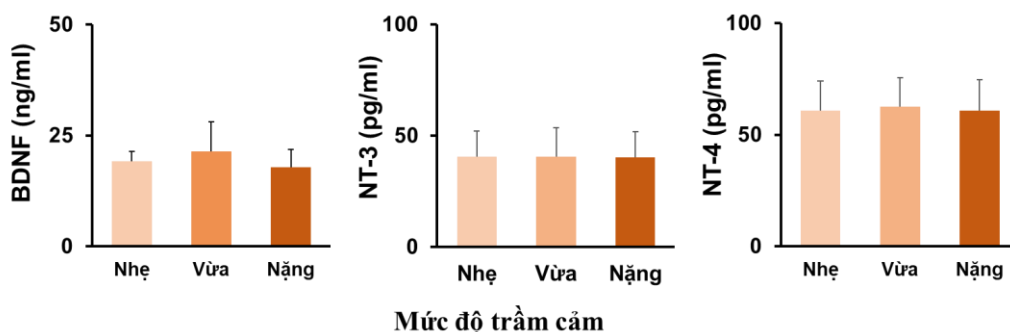
mẫu bình thường (Med = 26,34 ng/ml; 60,14 pg/ml; 84,22 pg/ml) với $p < 0,05$.

Các yếu tố tăng trưởng thần kinh như nerve growth factor (NGF), BDNF, NT-3 và NT-4 có vai trò hỗ trợ sự tồn tại của các tế

* $p < 0,05$ so với Bình thường

bào thần kinh. Trong đó, BDNF đóng một vai trò quan trọng trong sự tồn tại, phát triển, biệt hóa, tái tạo của tế bào thần kinh, tham gia điều hòa dẫn truyền thần kinh cũng như điều hòa độ linh hoạt của tế bào thần kinh để đảm bảo cho hoạt động học tập, trí nhớ [4]. . BDNF được phát hiện trong huyết tương của người bình thường ~ 92,5 pg/ml (8,0–927,0 pg/ml). Sự thiếu hụt BDNF được xác định có liên quan đến các bệnh thoái hóa thần kinh như bệnh Parkinson, bệnh Alzheimer, bệnh đa xơ cứng, bệnh Huntington và trầm cảm, do đó BDNF có thể là một mục tiêu quan trọng trong điều trị các rối loạn thần kinh [1]. . Trong nghiên cứu này, kết quả nồng độ BDNF trong huyết thanh ở nhóm quân nhân bị trầm cảm (Med = 18,61 ng/ml) giảm đáng kể so với nhóm quân nhân bình thường (Med = 26,34 ng/ml) ($p < 0,05$). Kết quả này cũng tương đồng với công bố của Molendijk và cộng sự, 2014 [7]. . Đặc biệt công bố này còn chỉ ra rằng nồng độ BDNF có mối tương quan nghịch với mức độ trầm cảm. Sự thay đổi nồng độ BDNF huyết có thể dẫn đến sinh lý bệnh trầm cảm bằng cơ chế làm giảm tính dẻo thần kinh. Do đó, BDNF có thể trở thành một dấu ấn sinh học cho chẩn đoán trầm cảm.

Hơn nữa, nồng độ NT-3 cũng giảm



Hình 3. Nồng độ BDNF, NT-3 và NT-4 ở các mức độ trầm cảm khác nhau

Kết quả cho thấy, nồng độ của các yếu tố dinh dưỡng thần kinh BDNF, NT-3 và NT-4 không có sự khác biệt ở các giai đoạn bệnh khác nhau. Kết quả phân tích là khác biệt so với kết quả công bố của Yang và cộng sự. Nghiên cứu trước đây chỉ ra rằng

đáng kể ở nhóm quân nhân bị trầm cảm (Med = 43,95 pg/ml) so với nhóm quân nhân bình thường (Med = 60,14 pg/ml) với $p < 0,05$. Kết quả này khá tương đồng với công bố của Sheldrick và cộng sự [8]. . Trong khi đó, nghiên cứu của Wysokiński và cộng sự lại không chỉ ra sự khác biệt này [9]. . Ngược lại, nồng độ NT-3 lại tăng cao ở nhóm bệnh nhân bị tâm thần phân liệt có biểu hiện trầm cảm so với nhóm đối chứng [10]. . Như vậy, NT-3 được cho là có vai trò trong quá trình sinh học thần kinh liên quan đến trầm cảm. Con đường tác động của NT-3 đến chống trầm cảm có thể thông qua tác dụng lên chất dẫn truyền thần kinh monoamine (serotonin và noradrenaline) và sự điều chỉnh độ dẻo của khớp thần kinh [10]. . Để làm sáng tỏ hơn vai trò của NT-3, các nghiên cứu sâu hơn về vai trò của NT-3 là cần thiết. Tương tự NT-3, nồng độ NT-4 ở nhóm bệnh nhân trầm cảm cũng thấp hơn đáng kể so với nhóm đối chứng ($p < 0,05$).

Bên cạnh đó, để tìm hiểu mối liên quan giữa mức độ trầm cảm với nồng độ của các yếu tố dinh dưỡng thần kinh, chúng tôi so sánh nồng độ các yếu tố này ở ba nhóm bệnh nhân trầm cảm mức độ nặng, vừa và nhẹ. Kết quả được minh họa ở Hình 3.

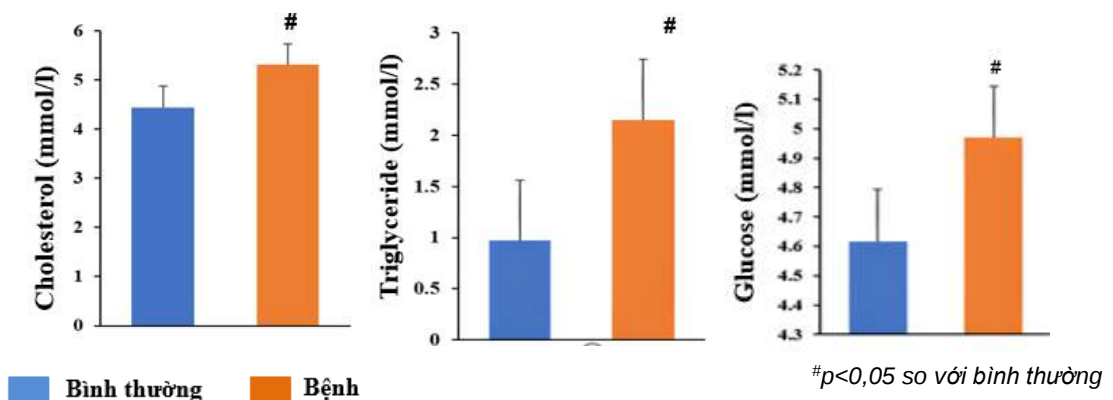
nồng độ giữa BDNF huyết thanh với mức độ bệnh trầm cảm có mối tương quan nghịch [11]. . Điều này có thể giải thích do sự khác nhau về số lượng đối tượng nghiên cứu. Do vậy các nghiên cứu trên số lượng quân nhân lớn hơn là cần thiết để xác định

rõ hơn mối tương quan giữa mức độ mắc bệnh trầm cảm với lượng BDNF huyết thanh.

3.3. Một số chỉ số sinh hóa ở nhóm quần nhân nghiên cứu

Hiện nay, các chỉ dấu sinh học tiềm năng để hỗ trợ chẩn đoán trầm cảm bao gồm cortisol, hormone kích vỏ thượng thận adrenocorticotrophic hormone (ACTH), hormone tuyến giáp, BDNF, catecholamine, glucose, HbA1c, triglyceride, cholesterol, prolactin, oxytocin, dehydroepiandrosterone sulfate (DHEA-S),

CRP, và interleukin. Ngoài ra, các chất chống oxy hóa enzyme và không enzyme như superoxide dismutase (SOD), catalase, glutathione peroxidase (GTPx), malondialdehyde (MDA) và axit ascorbic là một trong những hệ thống phòng thủ tự nhiên, chống lại tác hại do các loại oxy phản ứng (ROS) gây ra [12]. Trong nghiên cứu này, các chỉ số sinh hóa huyết học như cholesterol, triglyceride và glucose cũng đã được xác định ở nhóm quần nhân trầm cảm và nhóm đối chứng. Kết quả được minh họa trong Hình 4.



Hình 4. Nồng độ của một số chỉ số hóa sinh ở mẫu quần nhân bình thường và quần nhân bị trầm cảm

Kết quả thể hiện Hình 4 cho thấy mức cholesterol, triglyceride, glucose và trong mẫu bệnh tăng đáng kể so với mẫu bình thường ($p<0,05$). Mối quan hệ giữa mức cholesterol và trầm cảm đã được xác định trong một số nghiên cứu trước đây. Người ta tin rằng mức cholesterol ảnh hưởng đến trầm cảm bằng cách thay đổi quá trình chuyển hóa serotonin. Trầm cảm làm tăng lượng thức ăn ăn vào, tăng trọng lượng cơ thể và giảm tần suất tập thể dục, đồng thời nó cũng làm tăng mức cortisol trong máu, dẫn đến suy giảm khả năng dung nạp glucose, huyết áp cao, tích tụ mỡ và cuối cùng là hội chứng chuyển hóa. Ngoài ra, trầm cảm có thể ảnh hưởng xấu đến quá

trình chuyển hóa lipid [6]. Do đó, một số nghiên cứu đã chỉ ra mối tương quan giữa trầm cảm và tăng chất béo trung tính và mức cholesterol lipoprotein mật độ cao (HDL-C) [13]. Như vậy kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng góp phần khẳng định thêm mối liên quan giữa trầm cảm và các chỉ số lipid máu. Tuy nhiên, con đường tác động của mối liên quan này thì cần tiếp tục được nghiên cứu.

Bên cạnh các chỉ số cholesterol, triglyceride, glucose chúng tôi cũng tiến hành phân tích một số các chỉ số hormone gồm TSH, FT3 và FT4.

Kết quả nghiên cứu được trình bày trong Bảng 1.

Bảng 1. Nồng độ của một số chỉ số hóa sinh máu và hormone ở bệnh nhân trầm cảm

Chỉ số	Giá trị trung bình trên mẫu bệnh nhân trầm cảm	Giá trị tham chiếu
Cholesterol	5,3±1,2	(0-5,2) mmol/l
LDL-C	3,4±0,9	(0-3,3) mmol/l
Tryglycerid	2,0±0,6	(0-1,7) mmol/l
Glucose	5,0 ±0,8	(4,1-5,9) mmol/l
FT3	4,7±0,8	(3,38-3,46) mU/l
FT4	12,2±3,2	(10,29-21,08) mU/l
TSH	2,1±1,1	(0,3-3,6) mU/l

Bảng 1 cho thấy, chỉ số FT3 trung bình ở nhóm bệnh nhân trầm cảm cao hơn chỉ số sinh lý bình thường, trong khi đó các chỉ số FT4 và TSH đều thuộc giới hạn cho phép. Mỗi liên quan giữa hormone kích thích tuyến giáp (TSH) và bệnh trầm cảm đã được quan tâm nghiên cứu, tuy nhiên các kết quả đưa ra vẫn còn chưa thống nhất. Trong nghiên cứu của Williams và cộng sự trên 2.269 nam giới trung niên họ đã thu được kết quả mức TSH cao và mức thyroxine tự do (FT4) cao hơn có liên quan đến nguy cơ phát triển các triệu chứng trầm cảm [13]. . Tương tự, mỗi liên quan đáng kể giữa mức TSH và FT4 cao với các triệu chứng trầm cảm, được đánh giá bằng Thang đánh giá Hamilton về trầm cảm (HDRS), được tìm thấy ở 19 trong số 80 bệnh nhân. Trong một nghiên cứu khác, Dominika Berent và cộng sự cũng cho thấy nồng độ hormone tuyến giáp FT3, FT4 có liên quan đến mức độ trầm cảm và có tác động đến kết quả lâm sàng cuối cùng [14]. . Ngược lại, một nghiên cứu dân số quy mô lớn của Ittermann và cộng sự cho thấy không có mối liên quan đáng kể giữa mức TSH và trầm cảm [15].

Sự chưa thống nhất về kết quả giữa các nghiên cứu có thể do sự đa dạng của các đặc điểm mẫu nghiên cứu, sự khác nhau trong cách giai đoạn trầm cảm, khác nhau về cỡ mẫu. Do vậy, các nghiên cứu tiếp theo cần được tiến hành với quy mô lớn

hơn để thấy rõ hơn mối liên quan giữa hormone TSH, FSH và bệnh trầm cảm.

4. KẾT LUẬN

Trong nghiên cứu này hàm lượng BDNF, NT-3, NT-4 trong huyết thanh của quân nhân trầm cảm giảm đáng kể so với quân nhân bình thường ($p < 0,05$). Tuy nhiên sự khác biệt về hàm lượng các yếu tố BDNF, NT-3, NT-4 theo mức độ của bệnh trầm cảm chưa được ghi nhận. Bên cạnh đó, giá trị trung bình của các chỉ số sinh hóa máu như cholesterol, triglyceride, glucose, hormone FT3 trong mẫu máu của quân nhân trầm cảm có xu hướng cao hơn so với ngưỡng giá trị sinh lý. Kết quả nghiên cứu cung cấp các dữ liệu sinh học ban đầu về hàm lượng các chỉ dấu sinh học của quân nhân trầm cảm tại Việt Nam. Tuy nhiên các nghiên cứu phân tích sâu hơn là cần thiết giúp chẩn đoán và điều trị bệnh lý hiệu quả hơn.

Lời cảm ơn

Công trình được hoàn thành với sự hỗ trợ kinh phí của Đề tài khoa học công nghệ cấp Tổng cục hậu cần. Quy trình và các thủ tục lấy mẫu nghiên cứu được sự giúp đỡ từ các bác sỹ, y tá của Bệnh viện Quân Y 175. Bệnh nhân tham gia nghiên cứu tự nguyện.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Kang, S.G. and S.E. Cho (2020), Neuroimaging Biomarkers for Predicting Treatment Response and Recurrence of

- Major Depressive Disorder. *Int J Mol Sci*, 21(6).
2. **Moradi, Y., B. Dowran, and M. Sepandi (2021)**, The global prevalence of depression, suicide ideation, and attempts in the military forces: a systematic review and Meta-analysis of cross sectional studies. *BMC Psychiatry*, 21(1): p. 510.
 3. **Smith, K.M., P.F. Renshaw, and J. Bilello (2013)**, The diagnosis of depression: current and emerging methods. *Compr Psychiatry*, 54(1): p. 1-6.
 4. **Carniel, B.P. and N.S. da Rocha (2021)**, Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and inflammatory markers: Perspectives for the management of depression. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 108: p. 110151.
 5. **Castrén, E. and L.M. Monteggia (2021)**, Brain-Derived Neurotrophic Factor Signaling in Depression and Antidepressant Action. *Biological Psychiatry*, 90(2): p. 128-136.
 6. **Lee, B.J. (2021)**, Association of depressive disorder with biochemical and anthropometric indices in adult men and women. *Scientific Reports*, 11(1): p. 13596.
 7. **Molendijk, M.L., et al. (2014)**, Serum BDNF concentrations as peripheral manifestations of depression: evidence from a systematic review and meta-analyses on 179 associations (N=9484). *Mol Psychiatry*, 19(7): p. 791-800.
 8. **Sheldrick, A., et al. (2017)**, Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and neurotrophin 3 (NT3) levels in post-mortem brain tissue from patients with depression compared to healthy individuals - a proof of concept study. *Eur Psychiatry*, 46: p. 65-71.
 9. **Wysockiński, A. (2016)**, Serum levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and neurotrophin-3 (NT-3) in depressed patients with schizophrenia. *Nord J Psychiatry*, 70(4): p. 267-71.
 10. **Arabska, J., et al. (2018)**, In schizophrenia serum level of neurotrophin-3 (NT-3) is increased only if depressive symptoms are present. *Neurosci Lett*, 684: p. 152-155.
 11. **Licinio, J. and M.L. Wong (2003)**, The interface of obesity and depression: risk factors for the metabolic syndrome. *Braz J Psychiatry*, 25(4): p. 196-7.
 12. **Noushad, S., et al. (2021)**, Physiological biomarkers of chronic stress: A systematic review. *Int J Health Sci (Qassim)*, 15(5): p. 46-59.
 13. **Williams, M.D., et al. (2009)**, Thyroid function and the natural history of depression: findings from the Caerphilly Prospective Study (CaPS) and a meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 70(3): p. 484-92.
 14. **Berent, D., et al. (2014)**, Thyroid hormones association with depression severity and clinical outcome in patients with major depressive disorder. *Mol Biol Rep*, 41(4): p. 2419-25.
 15. **Ittermann, T., et al. (2015)**, Diagnosed thyroid disorders are associated with depression and anxiety. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*, 50(9): p. 1417-25.

SUMMARY**EVALUATING SEVERAL BIOLOGICAL INDICATORS
IN DEPRESSED VIETNAMESE SOLDIERS**

**Pham Thi Bich¹, Ngo Thi Hai Yen², Tran Duc Khanh¹,
To Ngoc Mai¹, Nguyen Van Ca³, Dinh Vu Ngoc Ninh³,
Luong Thi Mo⁴, Vu Thi Thu¹, Bui Thi Huong⁴**

¹Faculty of Biology, VNU University of Science

²Ha Noi Pedagogical University 2, ³Military Hospital 175

⁴Joint Vietnam-Russia Tropical Science and Technology Research Center

Depression is a neurological disease that arises due to disturbances in the biological activity of the brain or due to psychological stress, leading to abnormalities in behavior. The diversity of patients and the number of people with depression are increasing at an alarming rate in every country in the world. In Vietnam, the military is a special profession with a large force of soldiers, so the number of cases also tends to increase. This study was conducted to quantify and compare several biomarkers in a group of depressed military personnel and evaluate the association of biomarkers with depression severity. Blood and serum samples from normal or depressed soldiers (n=58) were collected at Military Hospital 175. Patients were diagnosed through HAMD testing (Hamilton –D). Brain-derived neurotrophic factor (BDNF), neurotrophin-3 (NT-3), and neurotrophin-4 (NT-4) were quantified using the Human BDNF ELISA, Human NT-3 ELISA, and Human NT-4 ELISA kit. Changes in biochemical indicators such as cholesterol, triglycerides, and glucose; The hormones FT3, FT4, and TSH were also analyzed. The obtained results showed that BDNF, NT-3, and NT-4 levels in the serum of depressed soldiers decreased significantly compared to normal ($p < 0.05$). Compared with serum samples from normal soldiers, samples from depressed soldiers had biochemical indices such as cholesterol, triglyceride, glucose, and FT3 tend to be higher.

Keywords: Neurologic diseases, BDNF, neurotrophin.

TABLE OF CONTENTS

ARTICLES	PAGE
EVALUATION OF CLINICAL, SUB-CLINICAL CHARACTERISTICS AND RESULTS OF TREATMENT OF NORMAL PSORIASIS INPATIENTS AT VIET TIEP HOSPITAL Nguyen Thi Le Thuy, Dao Minh Chau, Hoang Thi Lan	1
EFFECTS OF KIEN LUC TABLETS ON GENERAL CONDITIONS AND HEMATOLOGICAL PROFILE OF WISTAR RATS Nguyen Minh Trang, Pham Ba Tuyen, Le Thi Thuy, Truong Thi Huyen, Doan Thi Thu Huong, Pham Thi Van Anh, Mai Phuong Thanh	12
NORMAL MISMATCH NEGATIVITY CHARACTERISTICS IN VIETNAMESE PEOPLE AGED 18-21 My Duy Hoang Linh, Dinh Quang Huy, Do Thanh Tuan, Le Dinh Tung	20
EFFECTS OF KIEN LUC TABLETS ON LIVER AND KIDNEY FUNCTIONS OF WISTAR RATS Nguyen Minh Trang, Pham Ba Tuyen, Le Thi Thuy, Truong Thi Huyen, Do Manh Trung, Pham Thi Van Anh, Mai Phuong Thanh	28
UNDERSTANDING LEVELS OF REHABILITATION PROFESSIONS MAJOR AMONG HEALTH SCIENCES STUDENTS AT PHENIKAA UNIVERSITY Ha Thuy Ngan, Doan Ngan Hoa, Cao Minh Chau	32
MIDDLE CEREBRAL ARTERY VELOCITY ON TRANSCRANIAL DOPPLER ULTRASOUND IN THROMBECTOMIZED ACUTE STROKE PATIENTS Le Thi My, Ha Huu Quy, Tran Anh Tuan, Ho Van Hung, Nguyen Thanh Binh	39
THE ROLE OF APOE ϵ4 AND BIOMARKER IN TREATMENT OF ALZHEIMER'S DISEASE ACCORDING TO THE MECHANISM OF DISEASE MODIFICATION Hoang Mai Phuong, Pham Thang, Nguyen Trung Anh, William Mantyh, Huong Nguyen, Nguyen Thanh Binh, Tran Thi Thanh Huong, Nguyen Thi Thanh Binh, Le Thi Ngoc, Nguyen Phuong Anh, Nguyen Thanh Binh	46
RESEARCH OF AUTONOMIC TEST IN MULTIPLE SYSTEM ATROPHY AT TAM ANH GENERAL HOSPITAL Linh Truong Hue, Lieu Nguyen Van, Yen Vu Thi Hoang, Hinh Vu Thi, Linh Do Thi Dieu, Anh Luyen Ngoc	54

EFFECTIVENESS OF TREATMENT OF PROPHYLAXIC CERVICAL DYSFUNCTION WITH BOTULINUM TOXIN A INJECTION AT TAM ANH GENERAL HOSPITAL: STUDY ON 17 CASES	62
Vu Thi Hinh, Truong Hue Linh, Nguyen Thu Ha, Kieu Thi Hau, Nguyen Van Lieu	
EFFECTS OF USING A ROBOT ARMEO POWER ON UPPER LIMB FUNCTIONAL IMPROVEMENT FOR HEMIPLEGIC PATIENTS WITH SUPRATENTORIAL ISCHEMIC STROKE	68
Nguyen Thanh Tuan, Nguyen Hoai Nam, Nguyen Trong Luu, Phan Thi Kieu Loan, Trinh Bao Tram	
CHARACTERISTICS BONE MINERAL DENSITY AT FOREARM MEASURED BY DUAL – ENERGY X-RAY ABSORPTIOMETRY AND PREDICT VALUE PRIMARY OSTEOPOROSIS IN POSTMENOPAUSAL WOMEN	75
Nguyen Thanh Huyen, Le Dinh Tung, Nguyen Thi Thu Hien, Vuong Thi Duyen, Nguyen Thanh Luan, Tang Thi Ky Ninh	
EVALUATION OF PD-L1 EXPRESSION LEVEL IN PATIENTS WITH NON-SMALL CELL LUNG CANCER	85
Hoang Thi Mai Thanh, Nguyen Hai Quy Tram, Nguyen Thi Kim Dung, Ngo Thi Tuyet Dieu	
CHARACTERISTICS OF THETA WAVE AMPLITUDE IN HEMODIALYSIS PATIENTS	92
Pham Ngoc Thao, Nguyen Thi Ngoc, Pham Quoc Toan, Le Viet Thang	
APOLIPOPROTEIN E IN LIPID METABOLISM AND ALZHEIMER'S DISEASE	98
Tran Thi Thanh Huong, Nguyen Trung Anh, Pham Thang, William Mantyh, Huong Nguyen, Tran Viet Luc, Nguyen Thi Thanh Binh, Nguyen Thanh Binh	
EVALUATING SEVERAL BIOLOGICAL INDICATORS IN DEPRESSED VIETNAMESE SOLDIERS	108
Pham Thi Bich, Ngo Thi Hai Yen, Tran Duc Khanh, To Ngoc Mai, Nguyen Van Ca, Dinh Vu Ngoc Ninh, Luong Thi Mo, Vu Thi Thu, Bui Thi Huong	

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:

Prof. Pham Thi Minh Duc MD. PhD.

Prof. Le Quy Phuong MD. PhD.

Assoc.Prof. Tran Hai Anh MD. PhD.

Assoc.Prof. Dang Quoc Bao MD. PhD.

Assoc.Prof. Ta Tuyet Binh 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

Assoc.Prof. Le Dinh Tung MD. PhD.

Hoang Khanh Hang 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.

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: tapchisinhlyhocvietnam@gmail.com

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: tapchisinhlyhocvietnam@gmail.com