

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

TẠP CHÍ

SINH LÝ HỌC

Tập 25, N^o1

3/2021

**Vietnam Journal of Physiology
Volume 25, N^o1, March 2021**

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 12, khổ giấy A4, lề trên 2cm, lề dưới 2cm, lề trái 3cm, lề phải 2cm, cách dòng 1.15 line. Các chữ viết tắt phải được chú thích các từ gốc của các chữ viết tắt đó. Thứ tự các đề mục đánh số Ả-rập, không đánh số La Mã (Thí dụ 1, 1.1, 1.1.1, 2, 2.2...).
- Bài đăng Tạp chí gửi về địa chỉ email tapchi@sinhlyhoc.com.vn, gửi kèm theo tên, địa chỉ liên lạc, địa chỉ email và số điện thoại của tác giả chịu trách nhiệm khoa học về bài báo (Tạp chí không nhận bản in).
- Mỗi tác giả được phép đăng nhiều bài trong 1 số nhưng chỉ được đứng tên đầu ở 1 bài. Bài không đăng được, không trả lại bản thảo.
- Tác giả chịu trách nhiệm khoa học của bài báo phải ký vào văn bản cam kết về bản quyền của mình, các số liệu nghiên cứu, nội dung được đưa ra trong bài báo, các vấn đề về đạo đức nghiên cứu và gửi về địa chỉ Ban biên tập:

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

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

- Bài gửi đăng chưa được đăng ở bất kỳ Tạp chí quốc gia nào.
- Tổng số trang của bài đăng công trình không quá 8 trang giấy A4, không quá 10 trang với bài tổng quan.
- Tổng số các đối tượng minh họa, kết quả (gồm hình, bảng, biểu) không quá 5 (gồm bảng, biểu, hình, ảnh, biểu đồ) và/hoặc 1/4 tổng số trang của bài báo. Tên các đối tượng được ghi theo số thứ tự cho mỗi loại (ví dụ hình 1, hình 2, bảng 1, bảng 2). Tên bảng được đặt ở trên, chính giữa bảng, tên hình, biểu đồ được đặt ở dưới, chính giữa hình, biểu đồ.
- Lệ phí đăng công trình nghiên cứu là 600.000 đồng/bài. Kinh phí được thu nộp khi bài báo được chấp nhận đăng. Thông tin tài khoản của Hội Sinh lý học Việt Nam như sau:

Đoàn Thị Vân Du
Số tài khoản: **1221 0001 39 0003**.
tại Ngân hàng BIDV chi nhánh Hà Thành

- 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 nghiên cứu, các 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

	Trang
Các bài đăng công trình	
Nghiên cứu nồng độ DOPAC dịch não tủy và mối liên quan với một số triệu chứng ở bệnh nhân Parkinson <i>Trịnh Văn Quỳnh, Nguyễn Đức Thuận, Phạm Ngọc Thảo, Nguyễn Việt Nam, Nguyễn Trọng Nghĩa</i>	1
Đánh giá chức năng hoạt động hàng ngày trên bệnh nhân cao tuổi tại Khoa cấp cứu, Bệnh viện Lão khoa Trung ương <i>Nguyễn Trung Anh, Nguyễn Thị Hoài Thu, Đặng Thị Xuân, Phạm Thắng</i>	7
Mối liên quan giữa hội chứng dễ bị tổn thương và chức năng thể chất ở người cao tuổi có bệnh thận mạn giai đoạn 3, 4, 5 <i>Vũ Thị Thanh Huyền, Nguyễn Thị Thu Hương, Nguyễn Trung Anh</i>	14
Một số yếu tố liên quan đến chức năng nhận thức ở bệnh nhân đái tháo đường cao tuổi <i>Nguyễn Ngọc Tâm, Vũ Thị Thanh Huyền, Nguyễn Trung Anh</i>	20
Nghiên cứu đặc điểm tuổi, giới, hòa hợp HLA và mối liên quan với đái tháo đường ở bệnh nhân sau ghép thận <i>Nguyễn Đức Thuận, Đặng Thành Chung</i>	25
Đặc điểm một số biến chứng sớm ở bệnh nhân sau ghép thận <i>Đặng Thành Chung, Nguyễn Đức Thuận</i>	33
Nghiên cứu tác động của EBV lên môi trường vi thể khối u và đột biến liên quan tín hiệu hoạt hóa NF- κ B ở lymphoma hệ thần kinh trung ương nguyên phát <i>Hoàng Thị Mai Thanh, Colm Keane, Joshua Tobin, Dipti Talaulikar, Sanjiv Jain, Frank Vari, Clare Gould, Santiyagu Francis, Maher Gandhi</i>	39
Nghiên cứu tác dụng của cao sâm Việt Nam (<i>Panax Vietnamensis</i>) đối với tế bào cơ tim H9C2 trong mô hình thiếu oxy-tái cung cấp oxy in vitro <i>Vũ Thị Thu, Ngô Thị Hải Yến, Phạm Thị Bích</i>	47
Đánh giá tác dụng giảm nhu động ruột của bài thuốc "ĐẠI TRÀNG - HV" trên động vật thực nghiệm <i>Phạm Ngọc Linh, Trần Anh Tuấn, Nguyễn Trọng Nghĩa, Nguyễn Hoàng Ngân</i>	57
Tác dụng chống viêm của viên nang "Thông Xoang Vương HV" trên động vật thực nghiệm <i>Bùi Tứ, Lê Thị Thanh Nhạn, Phạm Ngọc Thảo, Nguyễn Hoàng Ngân</i>	64
Tác dụng cải thiện dòng tiểu của viên nang "Tiền Liệt HV" trên chuột cống trắng tăng sản lạnh tính tuyến tiền liệt <i>Nguyễn Văn Hùng, Lưu Minh Châu, Nguyễn Hoàng Ngân, Lê Thị Thanh Nhạn</i>	72

NGHIÊN CỨU NỒNG ĐỘ DOPAC DỊCH NÃO TỦY VÀ MỐI LIÊN QUAN VỚI MỘT SỐ TRIỆU CHỨNG Ở BỆNH NHÂN PARKINSON

Trịnh Văn Quỳnh^{1,*}, Nguyễn Đức Thuận^{1,**}, Phạm Ngọc Thảo¹, Nguyễn Việt Nam², Nguyễn Trọng Nghĩa²

TÓM TẮT

Mục tiêu: Nghiên cứu nồng độ DOPAC dịch não tủy và mối liên quan với một số triệu chứng ở bệnh nhân Parkinson. **Phương pháp:** Nghiên cứu tiến cứu, mô tả cắt ngang, trên 59 bệnh nhân Parkinson. **Kết quả:** Nhóm bệnh có 91,5% từ 50 tuổi trở lên, trong đó có 40,7% từ 60-69 tuổi. Tuổi trung bình nhóm bệnh ($63,4 \pm 9,4$ tuổi), tỷ lệ mắc bệnh của nam thấp hơn nữ (nam/nữ: 0,51) Nồng độ trung bình DOPAC dịch não tủy xu hướng giảm dần theo mức độ bệnh và giai đoạn bệnh, tuy nhiên không có sự khác biệt giữa các mức độ cũng như giữa các giai đoạn bệnh. Nồng độ DOPAC dịch não tủy trung bình có mối tương quan nghịch hệ số tương quan $r = -0,814$ với điểm UPDRS. **Kết luận:** Nghiên cứu chỉ ra bằng chứng về sự biến đổi nồng độ DOPAC dịch não tủy theo một số triệu chứng trên bệnh nhân Parkinson.

Từ khóa: Parkinson; DOPAC.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh Parkinson là bệnh thường gặp thuộc nhóm bệnh thoái hóa tiến triển mạn tính của hệ ngoại tháp, thường gặp ở người cao tuổi tỷ lệ 1-2% người trên 65 tuổi [1]. Đặc trưng của bệnh là mất các tế bào thần kinh thuộc hệ dopaminergic. Các nghiên cứu hiện nay đã tập trung rất nhiều vào các chất chuyển hóa, các dấu ấn sinh học của quá trình thoái hóa thần kinh. Việc xác định các chất đó có vai trò quan trọng trong chẩn đoán, theo dõi điều trị cũng như dự phòng bệnh Parkinson. Ở Việt Nam hiện nay đã có một số nghiên cứu tập trung vào dopamin, tuy nhiên 3,4-dihydroxyphenylacetic acid (DOPAC), một chất chuyển hóa của dopamin chưa được nghiên cứu. Vì vậy, chúng tôi tiến hành

thực hiện đề tài này nhằm mục tiêu: nghiên cứu nồng độ DOPAC dịch não tủy và mối liên quan với một số triệu chứng ở bệnh nhân Parkinson.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

59 bệnh nhân bị bệnh Parkinson, được khám và điều trị tại Khoa Nội Thần kinh, Bệnh viện Quân y 103 từ tháng 9/2018 đến tháng 10/2019.

* **Tiêu chuẩn lựa chọn:** Nhóm bệnh được chẩn đoán bệnh Parkinson theo tiêu chuẩn của Hội Ngân hàng Não và Parkinson Vương quốc Anh [2]. Được chẩn đoán qua 3 bước:

- Bước 1: Chẩn đoán hội chứng Parkinson (Run, cứng đơ, giảm động và bất ổn tư thế).

- Bước 2: Chẩn đoán loại trừ bệnh Parkinson (Hội chứng tháp, hội chứng tiểu não, chấn thương sọ não, viêm não...).

- Bước 3: Chẩn đoán quyết định sau khi qua bước 1,2 (Khởi phát một bên, run khi nghỉ, đáp ứng tốt với L-dopa...)

Bệnh nhân đồng ý tham gia nghiên cứu.

¹ Bệnh viện Quân y 103, Học viện Quân y

² Bệnh viện Trung Ương Quân đội 108

* Tác giả thực hiện chính

Trịnh Văn Quỳnh

** Tác giả chịu trách nhiệm khoa học:

Nguyễn Đức Thuận

Email: thuanneuro82@gmail.com

Ngày tiếp nhận: 30/11/2020

Ngày phân biện: 2/12/2020

Ngày chấp nhận đăng: 25/3/2021

* **Tiêu chuẩn loại trừ:** Bệnh nhân không hoàn thành được các test kiểm tra như không biết chữ hoặc rối loạn chức năng ngôn ngữ như đọc, nghe hoặc mắc các bệnh lý ảnh hưởng đến nồng độ DOPAC dịch não tủy.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

- Thiết kế nghiên cứu: Tiến cứu, mô tả cắt ngang.

- Phương pháp: Lựa chọn đối tượng theo tiêu chuẩn nghiên cứu.

+ Đánh giá mức độ rối loạn vận động theo thang điểm thống nhất đánh giá bệnh Parkinson phần III của Fahn [11]: Thang gồm 14 mục, mỗi mục cho điểm từ 0 tới 4 điểm. Bình thường (0 điểm); mức độ nhẹ (1 - 14 điểm); mức độ vừa (15 - 28 điểm); mức độ nặng (29 - 42 điểm); mức độ rất nặng (43 - 56 điểm).

+ Đánh giá giai đoạn bệnh theo Hoehn và Yahr [12], gồm 5 giai đoạn: Giai đoạn 1 - Các dấu hiệu ở một bên cơ thể, triệu chứng ở mức độ nhẹ; Giai đoạn 2 - Dấu hiệu ở hai bên cơ thể, có ảnh hưởng tư thế đáng kể; Giai đoạn 3 - Dấu hiệu hai bên cơ thể, mất thăng bằng khi đứng và đi; Giai đoạn 4 - Triệu chứng nặng, cần sự trợ giúp một phần người xung quanh; Giai đoạn 5 - Giai đoạn suy mòn, tàn phế, đòi hỏi có sự trợ giúp nhân viên y tế.

+ Thu thập mẫu: Trước khi lấy mẫu cho bệnh nhân dùng thuốc điều trị Parkinson hoặc các thuốc có ảnh hưởng đến nồng độ DOPAC ít nhất 8-12 giờ.

+ Định lượng nồng độ DOPAC dịch não tủy bằng phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao thực hiện tại trung tâm nghiên cứu ứng dụng Sinh Y Dược học- Học Viện Quân Y.

2.3. 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%.

Tương quan Pearson giữa các trị số và được biểu thị bằng hệ số tương quan (r).

2.4. Đạo đức nghiên cứu

Bệnh nhân tham 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 VÀ BÀN LUẬN

3.1. Đặc điểm chung của nhóm đối tượng

Tuổi của bệnh nhân nghiên cứu chủ yếu phân bố ở lứa tuổi từ 50 trở lên chiếm 91,5% trong đó lứa tuổi từ 60 - 69 chiếm tỷ lệ cao nhất là 40,7%. Tuổi trung bình của nhóm bệnh là $63,4 \pm 9,4$ tuổi (Bảng 1); Theo tác giả Nguyễn Thanh Bình tuổi trung bình của nhóm bệnh là $66,63 \pm 8,27$ tuổi [3], theo Wang và cộng sự (2015) tuổi mắc bệnh trung bình là $62,8 \pm 7,89$ tuổi [4]. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với các tác giả.

Cả nam và nữ đều mắc bệnh Parkinson, trong đó theo đa số các tác giả tỷ lệ mắc bệnh của nam cao hơn nữ. Tác giả Barone và cộng sự cho thấy tỷ lệ nam/nữ là 1,52 [5], Matei và cộng sự trong 30 bệnh nhân nghiên cứu thì có 18 nam và 12 nữ, tỷ lệ nam/nữ là 1,5 [6]. Nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ mắc bệnh của nam thấp hơn nữ, cụ thể tỷ lệ nam/nữ là 0,51. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi có sự khác biệt với các nghiên cứu khác có thể do nhóm bệnh có cỡ mẫu nhỏ, thời gian thu nhận mẫu ngắn nên chưa đủ để thể hiện đặc điểm về phân bố giới tính của bệnh.

Bảng 1. Đặc điểm tuổi, giới

Nhóm tuổi (tuổi)	Giới		Tổng	Tỷ lệ
	Nam	Nữ		
< 40	1	0	1	1,7
40 – 49	0	4	4	6,8
50 – 59	4	10	14	23,7
60 – 69	9	15	24	40,7
≥ 70	6	10	16	27,1
Cộng	20	39	59	100
Tuổi trung bình	64,5 ± 10,5 62,9 ± 8,8		63,4 ± 9,4	

3.2. Mối liên quan giữa nồng độ DOPAC dịch não tủy và một số triệu chứng ở bệnh nhân Parkinson

* Mối liên quan giữa nồng độ DOPAC dịch não tủy với mức độ và giai đoạn bệnh

Trong hệ thần kinh trung ương, dopamin là một chất có vai trò quan trọng, ngoài tham gia vào các hoạt động điều chỉnh vận động, còn tham gia vào các hoạt động nhận thức, trí nhớ, cảm xúc và các hoạt động tâm thần khác, là chất chuyển hóa đóng vai trò quan trọng trong cơ chế của bệnh Parkinson. Trong cơ thể dopamin được vận chuyển qua dopaminsulphate có thể qua hàng rào máu não, tuy nhiên bị ảnh hưởng bởi chế độ ăn uống cho nên việc đánh giá hoạt động dopamin trung ương không chính xác. Do đó, DOPAC là một chất chuyển hóa chính của dopamin, chỉ số quan trọng đánh giá hoạt động của dopamin trung ương.

Có một số quan điểm nghiên cứu về DOPAC cho rằng nồng độ dopamin càng giảm khi không được điều trị bệnh Parkinson và càng giảm khi điểm mức độ bệnh Parkinson càng tăng và khi phân tích nồng độ DOPAC trong dịch não tủy của bệnh nhân bị bệnh Parkinson điều trị bằng L-Dopa, thấy rằng L-Dopa làm tăng nồng độ dopamin và DOPAC trong dịch não tủy, điều đó chứng tỏ rằng ở bệnh nhân

Parkinson nồng độ DOPAC xu hướng giảm.

Một số nghiên cứu về DOPAC ở bệnh nhân Parkinson: Tác giả Goldstein thấy nồng độ DOPAC trong dịch não tủy ở bệnh nhân Parkinson ($0,94 \pm 0,09$ pmol/ml) thấp hơn đáng kể với nhóm chứng ($1,60 \pm 0,12$ pmol/ml). Sự suy giảm dopamin ở bệnh nhân Parkinson do tổn thương tế bào thần kinh hệ dopaminergic ở thể vân và liềm đen, DOPAC là chất chuyển hóa chính của dopamin [7], do đó có thể giải thích sự giảm nồng độ DOPAC ở bệnh nhân Parkinson [8]. Nghiên cứu của Anderson và cộng sự (2017) cho rằng DOPAC dịch não tủy có thể chẩn đoán phân biệt PD với nhóm chứng với độ nhạy 100% và độ đặc hiệu 89% với bệnh nhân PD mới được chẩn đoán, và tốt hơn so với HAV dịch não tủy, chứng tỏ rằng DOPAC là đại diện và đặc hiệu hơn cho PD [9].

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy nồng độ trung bình DOPAC ở mức độ bệnh nhẹ là $22,3 \pm 7,4$ pmol/ml, giảm dần theo mức độ nặng của bệnh, ở mức độ bệnh rất nặng là thấp nhất $6,56 \pm 0,001$ pmol/ml, tuy nhiên không có sự khác biệt giữa các mức độ với $p > 0,05$ (Bảng 2).

Nồng độ trung bình DOPAC giai đoạn 1 là $24,9 \pm 8,1$ pmol/ml, giai đoạn 5 là $6,6 \pm 0,06$ pmol/ml, điều đó cho thấy nồng độ DOPAC tỷ lệ nghịch với giai đoạn bệnh, giai đoạn bệnh càng cao thì nồng độ

DOPAC càng thấp, tuy nhiên không có sự khác biệt giữa các giai đoạn với $p > 0,05$ (Bảng 3). DOPAC có thể bắt nguồn từ hệ norepinegic hoặc hệ dopaminergic của hệ thần kinh trung ương, vì DOPAC không qua được hàng rào máu não nên nồng độ DOPAC dịch não tủy thường thấp hơn so với huyết tương. Nghiên cứu Endrup và cộng sự chỉ ra rằng nồng độ DOPAC dịch não tủy thấp hơn ở bệnh nhân Parkinson và có tương quan nghịch với điểm mức độ bệnh Parkinson [10].

Mức độ bệnh và giai đoạn bệnh được đánh giá dựa trên mức độ nặng của triệu chứng rối loạn vận động trong bệnh Parkinson. Mà sự sụt giảm DOPAC là một trong những nguyên nhân gây ra các triệu chứng rối loạn vận động. Nghiên cứu mối liên quan giữa nồng độ DOPAC với mức độ rối loạn vận động và giai đoạn bệnh chúng tôi nhận thấy rằng mức độ bệnh càng nặng và giai đoạn bệnh càng cao thì nồng độ DOPAC càng giảm.

Bảng 2. Liên quan giữa nồng độ DOPAC và mức độ bệnh

Mức độ bệnh	Số lượng	Nồng độ DOPAC (pmol/ml)	P
Nhẹ	27	22,3 ± 7,4	p > 0,05
Vừa	16	9,0 ± 2,7	
Nặng	14	6,6 ± 0,03	
Rất nặng	2	6,56 ± 0,001	
Tổng	59	14,4 ± 9,0	

Bảng 3. Liên quan giữa nồng độ DOPAC và giai đoạn bệnh

Giai đoạn bệnh	Số lượng	Nồng độ DOPAC (pmol/ml)	P
Giai đoạn 1	17	24,9 ± 8,1	p > 0,05
Giai đoạn 2	20	13,6 ± 5,3	
Giai đoạn 3	17	7,3 ± 1,9	
Giai đoạn 4	2	6,6 ± 0,05	
Giai đoạn 5	3	6,6 ± 0,06	
Tổng	59	14,4 ± 9,0	

*** Mối liên quan giữa nồng độ DOPAC dịch não tủy và điểm UPDRS**

Phương trình tương quan: $y = -0,627x + 26,54$ (y: nồng độ DOPAC dịch não tủy, x: Điểm UPDRS). Giữa điểm UPDRS và nồng độ DOPAC dịch não tủy có mối tương quan nghịch mức độ chặt chẽ với hệ số tương quan $r = -0,814$ ($p < 0,05$). Từ đó ta thấy điểm UPDRS càng cao thì nồng độ DOPAC dịch não tủy càng giảm.

Bệnh Parkinson xảy ra chủ yếu sau 60 tuổi. Ở những người già được coi là bình thường, các hội chứng vận động cũng có

nhiều điểm giống các triệu chứng Parkinson: đi ngày càng khó khăn, đi bước nhỏ, tư thế của thân có khuynh hướng gập. Có nhiều bằng chứng cho thấy có thể có rối loạn chức năng của hệ thống dopamin ở những người này [13], [14]: Lượng dopamin ở thể vân giảm rõ ở người già; Càng già, số lượng các tận cùng synap dopamin lên thể vân càng giảm; Cứ sau 10 năm, số lượng neuro dopaminergic ở liềm đen lại giảm đi 5%.

Như vậy, có thể bệnh Parkinson có liên quan đến quá trình lão hóa sinh lý. Điểm

UPDRS đặc trưng cho mức độ bệnh, càng giai đoạn sau mức độ bệnh càng nặng, điểm UPDRS càng cao, vì DOPAC là một chất chuyển hóa của dopamin nên điểm UPDRS càng cao thì nồng độ DOPAC càng giảm.

4. KẾT LUẬN

- Tuổi của bệnh nhân nghiên cứu chủ yếu phân bố ở lứa tuổi từ 50 trở lên chiếm 91,5% trong đó lứa tuổi từ 60 - 69 chiếm tỷ lệ cao nhất là 40,7%. Tuổi trung bình của nhóm bệnh là 63,4±9,4 tuổi, tỷ lệ mắc bệnh của nam thấp hơn nữ (nam/nữ:0,51)

- Nồng độ DOPAC xu hướng giảm dần với mức độ và giai đoạn bệnh, không có sự khác biệt giữa các mức độ và giai đoạn với $p > 0,05$.

- Giữa nồng độ DOPAC dịch não tủy và điểm UPDRS có mối tương quan nghịch mức độ chặt chẽ với hệ số tương quan là $-0,814$.

Lời cảm ơn

Chúng tôi xin chân thành cảm ơn Bộ môn thần kinh (Bệnh viện Quân y 103) và Viện Y Dược học Quân sự (Học viện Quân y) đã giúp đỡ chúng tôi hoàn thành nghiên cứu này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Arista C, Alvarez-Avellon FT, Menendez-Gonzalez M (2019)**, Prevalence of Depression and Anxiety in Parkinson Disease and Impact on Quality of Life: A Community-Based Study in Spain, *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 1-7
2. **Sveinbjornsdottir S (2016)**, The clinical symptoms of Parkinson's disease, *J Neurochem*, 139 Suppl 1:318-324.
3. **Nguyễn Thanh Bình (2017)**, Ảnh hưởng của các triệu chứng vận động đến chất lượng cuộc sống bệnh nhân Parkinson tại bệnh viện Lão khoa trung ương, *Tạp chí y học thực hành*, tr. 77-80.
4. **Wang QY, Tang SB, Yan XX et al (2015)**, A neurophysiological profile in Parkinson's disease with mild cognitive impairment and dementia in China, *J Clin Neurosci*, 22(6):981-985.
5. **Barone P, Antonini A, Colosimo C et al (2009)**, The PRIAMO study: A multicenter assessment of nonmotor symptoms and their impact on quality of life in Parkinson's disease, *Mov Disord*, 24(11):1641-1649.
6. **Matei D, Luca C, Andritoi D et al (2019)**, Autonomic dysfunction and peripheral nerve involvement in patients with Parkinson's disease, *Balneo Research Journal*, 10(1):55-61.
7. **Eisenhofer G, Kopin IJ, Goldstein DS (2004)**, Catecholamine metabolism: a contemporary view with implications for physiology and medicine. *Pharmacol Rev*, 56(3):331-349.
8. **Goldstein DS et al (2016)**, Elevated cerebrospinal fluid ratios of cysteinyl-dopamine/3,4-dihydroxyphenylacetic acid in parkinsonian synucleinopathies, *Parkinsonism Relat Disord*, 31:79-86.
9. **Andersen AD et al (2017)**, Cerebrospinal fluid levels of catecholamines and its metabolites in Parkinson's disease: effect of L-DOPA treatment and changes in levodopa-induced dyskinesia, *J Neurochem*, 141(4):614-625.
10. **Eldrup E et al (1995)**, CSF and plasma concentrations of free norepinephrine, dopamine, 3,4-dihydroxyphenylacetic acid (DOPAC), 3,4-dihydroxyphenylalanine (DOPA), and epinephrine in Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand*, 92(2): 116-121.

11. **Fahn S (1987)**, Unified Parkinson's disease rating scale, Resent Developments in Parkinson's disease, 2:293-305.
12. **Hoehn MM, Yahr MD (1998)**, Parkinsonism: onset, progression, and mortality. *Neurology*, 50(2): 318-318.
13. **Scatton B, Rouquier L, Javoy-Agid F et al (1982)**, Dopamine deficiency in the cerebral cortex in Parkinson disease, *Neurology*, 32(9): 1039-1039.
14. **Matt SM, Gaskill PJ (2019)**, Where is dopamine and how do immune cells see it?: dopamine-mediated immune cell function in health and disease, *Journal of Neuroimmune Pharmacology*, 1-51.

SUMMARY

INVESTIGATION LEVELS OF DOPAC IN THE CEREBROSPINAL FLUID AND ASSOCIATIONS WITH SOME SYMPTOMS IN PATIENTS WITH PARKINSON DISEASE

Trinh Van Quynh¹, Nguyen Duc Thuan¹, Pham Ngoc Thao¹, Nguyen Viet Nam²,
Nguyen Trong Nghia²

¹*Military Hospital 103, Vietnam Military Medical University*

²*108 Military Central Hospital*

Objective: Investigating the level of DOPAC in the cerebrospinal fluid and the associations with some symptoms in patients with Parkinson's disease. **Methods:** Cross-sectional and prospective studies were carried out on 59 patients with Parkinson's disease. **Results:** 91.6% of total subjects showed their age more than 50 years old with the subjects from 60 to 69 years old occupied 40.7%. The average age (SD) was 63.4 (9.4) years olds, the rate of males was lower than females (male/female: 0.51). The average concentration of DOPAC in the cerebrospinal fluid was gradually decreased following the levels and stages of Parkinson's disease, but there was no significant difference among the levels and stages of Parkinson's disease. There was a negative correlation between the concentration of DOPAC and the scores of UPDRS with correlated coefficients -0.814. **Conclusion:** These findings indicated the change of DOPAC levels in the cerebrospinal fluid associated with some symptoms in the patients with Parkinson's disease.

Keywords: Parkinson; DOPAC.

ĐÁNH GIÁ CHỨC NĂNG HOẠT ĐỘNG HÀNG NGÀY TRÊN BỆNH NHÂN CAO TUỔI TẠI KHOA CẤP CỨU, BỆNH VIỆN LÃO KHOA TRUNG ƯƠNG

Nguyễn Trung Anh^{1,2,*}, Nguyễn Thị Hoài Thu^{1,2}, Đặng Thị Xuân³, Phạm Thắng^{1,2}

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá chức năng hoạt động hàng ngày trên bệnh nhân cao tuổi điều trị tại khoa cấp cứu Bệnh viện Lão khoa Trung Ương. **Phương pháp:** Nghiên cứu được tiến hành theo phương pháp nghiên cứu mô tả cắt ngang tại khoa Cấp cứu bệnh viện Lão khoa Trung ương, từ tháng 10 năm 2015 đến tháng 10 năm 2016 trên bệnh nhân từ 60 tuổi trở lên. Các biến số bao gồm: đặc điểm chung (tuổi, giới, số bệnh lý đồng mắc) và chức năng hoạt động hàng ngày với 6 hoạt động, chức năng hoạt động hàng ngày với dụng cụ bao gồm 8 hoạt động. **Kết quả:** Tổng số có 389 bệnh nhân với độ tuổi trung bình là $79,1 \pm 8,9$. Tỷ lệ bệnh nhân có suy giảm chức năng hoạt động hàng ngày là 75,6% và suy giảm chức năng hoạt động hàng ngày với dụng cụ là 72%. Trong 6 thành phần của ADL, tỷ lệ suy giảm chức năng đi lại chiếm tỷ lệ cao nhất với 74%. Trong 8 thành phần của IADL, tỷ lệ bệnh nhân có suy giảm khả năng nấu ăn là 67,9%. ADL và IADL có mối liên quan đơn biến với hội chứng dễ bị tổn thương ($p < 0,0001$). **Kết luận:** Tỷ lệ suy giảm chức năng hoạt động hàng ngày và chức năng hoạt động hàng ngày với dụng cụ trên bệnh nhân cao tuổi tại khoa Cấp cứu tương đối cao. Do vậy cần sàng lọc chức năng hoạt động hàng ngày trên người cao tuổi điều trị tại khoa cấp cứu.

Từ khóa: hoạt động chức năng hàng ngày, hoạt động chức năng hàng ngày với dụng cụ, người cao tuổi, Việt Nam

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Biến đổi cơ cấu tuổi dân số có tác động mạnh đến kinh tế và xã hội ở cấp quốc gia, khu vực và toàn cầu. Một trong những xu hướng biến đổi mạnh mẽ gần đây là xu hướng già hóa dân số, trong đó người cao tuổi tăng cả về số lượng và tỷ lệ so với tổng dân số. Tại các nước đang phát triển, đối tượng dân số người cao tuổi dự kiến tăng từ 554 triệu năm 2013 lên 1,6 tỷ vào năm 2050. Không nằm ngoài xu

hướng này, Việt Nam vào năm 2010 cứ 100 người có 6 người từ 65 tuổi trở lên. Vào năm 2050, tỷ trọng dân số cao tuổi tại nước ta sẽ tăng gần gấp bốn lần hiện nay [1]. Giống như việc gia tăng dân số, dân số già hóa cũng gây ra nhiều thách thức cho tăng trưởng kinh tế cũng như hạ tầng cơ sở và các dịch vụ an sinh xã hội. Bên cạnh đó, các nghiên cứu còn chỉ ra rằng dân số già hóa còn tác động mạnh đến mối quan hệ gia đình, lối sống, hệ thống an sinh xã hội, đặc biệt là hệ thống hưu trí quốc gia.

Người cao tuổi là đối tượng chiếm tỷ lệ cao trong số các bệnh nhân điều trị tại khoa cấp cứu [2]. Khác với bệnh nhân trưởng thành, bệnh nhân cao tuổi điều trị tại khoa cấp cứu có nhiều biến cố bất lợi hơn như khả năng phục hồi thường chậm hoặc không hoàn toàn, khuyết tật, thậm

¹ Đại học Y Hà Nội

² Bệnh viện Lão khoa Trung ương

³ Bệnh viện Bạch Mai

* Tác giả thực hiện và chịu trách nhiệm chính:

Nguyễn Trung Anh

Email: trunganhvk@gmail.com

Ngày tiếp nhận: 11/3/2021

Ngày phản biện: 12/3/2021

Ngày chấp nhận đăng: 25/3/2021

chí tử vong [3]. Sàng lọc, đánh giá lão khoa toàn diện đóng vai trò quan trọng trong tiên lượng và xây dựng kế hoạch điều trị lâu dài cho bệnh nhân cao tuổi. Một trong những thành phần quan trọng của đánh giá lão khoa toàn diện là đánh giá suy giảm chức năng hoạt động hàng ngày. Tỷ lệ suy giảm chức năng hoạt động hàng ngày trên người cao tuổi theo các nghiên cứu trên thế giới thường khá cao và liên quan chặt chẽ đến tỷ lệ tử vong ở người cao tuổi [5,6].

Tại Việt Nam đến nay vẫn chưa có nhiều nghiên cứu được công bố về suy giảm chức năng hoạt động trên các bệnh nhân điều trị tại khoa cấp cứu. Do vậy chúng tôi tiến hành nghiên cứu nhằm *đánh giá chức năng hoạt động hàng ngày trên bệnh nhân cao tuổi tại khoa cấp cứu, bệnh viện Lão khoa Trung ương.*

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Đối tượng nghiên cứu là bệnh nhân từ 60 tuổi trở lên điều trị tại Khoa Cấp cứu Bệnh viện Lão khoa Trung Ương.

Tiêu chuẩn lựa chọn

- Các bệnh nhân phải có tình trạng tinh thần tỉnh táo, có khả năng nghe và trả lời phỏng vấn.

- Bệnh nhân đồng ý hợp tác nghiên cứu.

- Tuổi \geq 60 tuổi điều trị tại Khoa Cấp cứu.

Tiêu chuẩn loại trừ

- Chống chỉ định vận động và hoạt động thể lực của bác sĩ điều trị cho bệnh nhân (suy hô hấp, nhồi máu cơ tim....).

- Không đồng ý tham gia nghiên cứu.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu được tiến hành theo phương pháp nghiên cứu mô tả cắt ngang.

2.2.1 Địa điểm và thời gian nghiên cứu

- Nghiên cứu được tiến hành tại Khoa

Cấp cứu Bệnh viện Lão Khoa Trung ương.

- Thời gian nghiên cứu: Từ tháng 10 năm 2015 đến tháng 10 năm 2016 (tổng 12 tháng)

2.2.2. Biến số, chỉ số và các tiêu chuẩn đánh giá.

- Thông tin về đối tượng nghiên cứu: tuổi, giới, tình trạng đa bệnh lý

- Đánh giá suy giảm chức năng

Sử dụng bảng đánh giá hoạt động cơ bản hàng ngày (ADL), và bảng đánh giá hoạt động hàng ngày có sử dụng công cụ, phương tiện (IADL) để đánh giá chức năng tổng thể cho bệnh nhân [5].

+ Bảng đánh giá hoạt động cơ bản hàng ngày (Activity Dailly Living/ADL). Phỏng vấn bệnh nhân hoặc người chăm sóc về các hoạt động sinh hoạt hàng ngày của bệnh nhân theo sáu câu hỏi về các hoạt động: Ăn uống, đi vệ sinh, mặc quần áo, chăm sóc bản thân, đi lại, tắm rửa. Bệnh nhân/người chăm sóc trả lời từng câu theo cách chấm điểm tương ứng với tình trạng của bệnh nhân (1 hoặc 0 điểm). Đánh giá kết quả: điểm tối đa đối với một người bình thường khỏe mạnh là 6 điểm; dưới 6 điểm là có suy giảm chức năng hoạt động hàng ngày. Điểm càng thấp tương ứng với khả năng tự chủ của bệnh nhân càng thấp và người chăm sóc phải phục vụ bệnh nhân nhiều hơn.

+ Bảng đánh giá hoạt động hàng ngày có sử dụng phương tiện, dụng cụ (Instrument Activity Dailly Living/IADL): phỏng vấn người chăm sóc về các hoạt động sinh hoạt hàng ngày của bệnh nhân về các hoạt động sử dụng các dụng cụ phương tiện: sử dụng điện thoại, mua bán, nấu ăn, dọn dẹp nhà cửa, giặt quần áo, sử dụng phương tiện giao thông, sử dụng thuốc, khả năng quản lý chi tiêu. Đánh giá kết quả: điểm tối đa đối với một người bình thường khỏe mạnh là 8 điểm; dưới 8 điểm là có suy giảm chức năng hoạt động hàng ngày có sử dụng dụng cụ, phương tiện.

2.3. Xử lý số liệu

Số liệu được thu thập và xử lý bằng phần mềm SPSS 17.0. Các biến định lượng được thể hiện dưới dạng trung bình \pm độ lệch chuẩn. Các tần suất được trình bày theo tỷ lệ %. Sự khác biệt được coi là có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

2.4. Đạo đức nghiên cứu

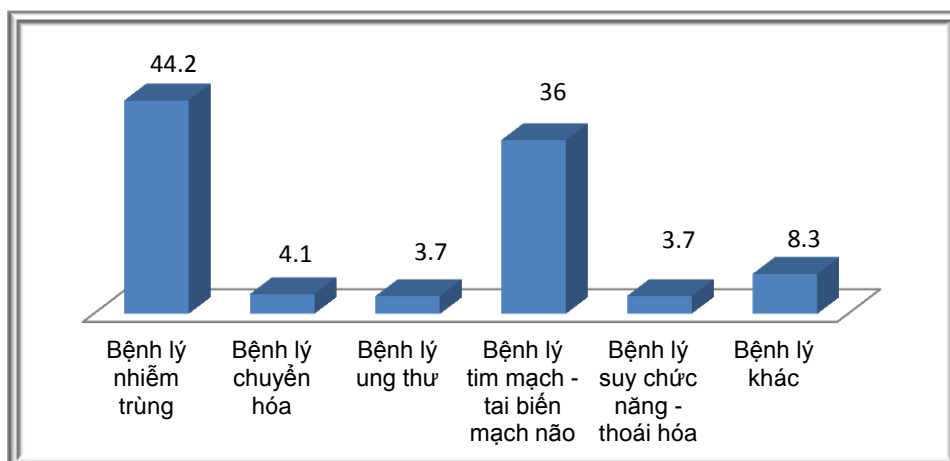
Tất cả các đối tượng nghiên cứu sẽ được giải thích cụ thể về mục đích, nghiên cứu và đồng ý tự nguyện tham gia vào nghiên cứu. Đảm bảo tính bí mật thông tin nghiên cứu. Nghiên cứu nhằm bảo vệ và nâng cao sức khỏe cho người cao tuổi, không nhằm mục đích nào khác.

3. KẾT QUẢ

Trong tổng số 389 đối tượng nghiên cứu có 183 bệnh nhân nữ chiếm 47% thấp hơn so với 206 bệnh nhân nam chiếm 53%. Tỷ lệ nam/nữ = 1,125/1. Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$. Tuổi trung bình của các bệnh nhân là $79,1 \pm 8,9$. Thấp nhất là 60 tuổi và cao nhất là 101 tuổi, trong đó nhóm từ 60 đến 69 tuổi chiếm tỷ lệ thấp nhất là 18%, nhóm lớn hơn 80 tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất 54,8%. Điểm trung bình của chỉ số các bệnh đồng mắc Charlson là $3,55 \pm 1,95$.

Bảng 1. Đặc điểm chung bệnh nhân (n= 389)

	Biến số	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %
Giới	Nam	206	53
	Nữ	183	47
Nhóm tuổi	60-69	70	18
	70-79	106	27,2
	≥ 80	213	54,8
Tuổi trung bình		$79,1 \pm 8,9$	
Tuổi tối thiểu – tối đa		60-101	
Chỉ số đa bệnh lý Charlson trung bình		$3,55 \pm 1,95$	



Biểu đồ 1. Tỷ lệ các bệnh điều trị tại Khoa Cấp cứu – Điều trị tích cực (n = 389)

Trong 389 bệnh nhân được nghiên cứu tại Khoa Cấp cứu bệnh viện Lão khoa

Trung Ương, số bệnh nhân phải nhập viện và điều trị vì bệnh lý nhiễm trùng chiếm

44,2%, trong đó có 115 bệnh nhân bị viêm phổi chiếm 29,6%, tiếp đến là nhóm bệnh lý tim mạch – tai biến mạch máu não chiếm 36% trong đó có 100 bệnh nhân bị tai biến mạch máu não chiếm 25,7%.

Trong 389 bệnh nhân nghiên cứu, số bệnh nhân có suy giảm chức năng hoạt động hàng ngày theo ADL là 294 bệnh nhân chiếm 75,6%, suy giảm chức năng tiêu chí đi lại là hay gặp nhất chiếm 74%, ít gặp nhất là đại tiểu tiện không tự chủ chiếm 27%. Các tiêu chí khác đều chiếm tỷ lệ trên 50%.

Theo tiêu chí IADL thì tổng số bệnh nhân có suy giảm chức năng là 280 chiếm 72%, trong đó tiêu chí không tự nấu ăn được chiếm tỷ lệ cao nhất là 67,9%, tiêu chí tự dọn dẹp nhà cửa là thấp nhất chiếm 37,8%. Các chỉ số khác khoảng 50%.

Bảng 4 đưa ra mối liên quan đơn biến giữa hội chứng dễ bị tổn thương với tình trạng suy giảm chức năng hoạt động ADL và IADL. Mối liên quan có ý nghĩa thống kê với $p < 0,0001$.

4. BÀN LUẬN

Trong tổng số 389 đối tượng nghiên cứu của chúng tôi có 183 bệnh nhân nữ chiếm 47%, thấp hơn so với 206 bệnh nhân nam chiếm 53%. Tỷ lệ nam/nữ = 1,125/1. Nghiên cứu của chúng tôi khác với nghiên cứu của Chang và cộng sự (2011), tại Đài Loan thì 53,8% là nữ và 46,2% là nam [6], nghiên cứu của Oliveira và cộng sự (2013) có 50,5% là nữ và 49,5% là nam [7]. Nguyễn Xuân Thanh (2015), bệnh nhân nữ là 56,8%, nam là 43,2% [8]. Nhưng sự khác biệt này của các tác giả cũng không có ý nghĩa thống kê.

Bảng 2. Tỷ lệ chức năng hoạt động hàng ngày theo ADL trên bệnh nhân nghiên cứu

Tiêu chí ADL		Số bệnh nhân	Tỷ lệ %
Suy giảm chức năng theo ADL	Có suy giảm	294	75,6
	Không suy giảm	95	24,4
Phân loại suy giảm chức năng ADL theo điểm	0-3 điểm	232	59,6
	4-5 điểm	62	15,9
	6 điểm	95	24,4
Ăn uống	Có suy giảm	222	57,1
	Không suy giảm	167	42,9
Mặc và cởi quần áo	Có suy giảm	220	56,6
	Không suy giảm	169	43,4
Chăm sóc bản thân	Có suy giảm	229	58,9
	Không suy giảm	160	41,1
Đi lại	Có suy giảm	288	74
	Không suy giảm	101	26
Tắm rửa	Có suy giảm	234	60,2
	Không suy giảm	155	39,8
Đại tiểu tiện	Có suy giảm	105	27
	Không suy giảm	284	73

Bảng 3. Tỷ lệ chức năng hoạt động hàng ngày có sử dụng phương tiện, dụng cụ theo IADL trên bệnh nhân nghiên cứu (n =389)

Tiêu chí IADL		Số bệnh nhân	Tỷ lệ %
Suy giảm chức năng theo IADL	Có suy giảm	280	72
	Không suy giảm	109	28
Suy giảm chức năng IADL theo điểm	0-4 điểm	215	55,3
	5-7 điểm	65	16,7
	8 điểm	109	28,0
Sử dụng điện thoại	Có suy giảm	203	52,2
	Không suy giảm	186	47,8
Sử dụng phương tiện giao thông	Có suy giảm	199	51,2
	Không suy giảm	190	48,8
Đi mua sắm	Có suy giảm	255	65,6
	Không suy giảm	134	34,4
Giặt quần áo	Có suy giảm	191	49,1
	Không suy giảm	198	50,9
Nấu ăn	Có suy giảm	264	67,9
	Không suy giảm	125	32,1
Dọn dẹp nhà cửa	Có suy giảm	147	37,8
	Không suy giảm	242	62,2
Uống thuốc	Có suy giảm	227	58,4
	Không suy giảm	162	41,6
Quản lý tài chính	Có suy giảm	180	46,3
	Không suy giảm	209	53,7

Bảng 4. Mối liên quan giữa ADL, IADL với hội chứng dễ bị tổn thương

Đặc điểm	Không HCDBTT n (%)	Tiền HCDBTT n (%)	Có HCDBTT n (%)	Tổng số n (%)	p
Không suy giảm ADL	49 (51,6)	30 (31,6)	16 (16,8)	95 (100)	< 0,01
Có suy giảm ADL	1 (0,3)	43 (14,7)	250 (85)	294 (100)	
Không suy giảm IADL	49 (45)	38 (34,8)	22 (20,2)	109 (100)	<0,01
Có suy giảm IADL	1 (0,4)	35 (12,5)	244 (87,1)	280 (100)	

Tuổi trung bình của các bệnh nhân cao tuổi trong nghiên cứu của chúng tôi là 79,1 ± 8,9. Thấp nhất là 60 tuổi và cao nhất là 101 tuổi, trong đó nhóm từ 60 đến 69 tuổi chiếm tỷ lệ thấp nhất là 18%. Nhóm lớn hơn 80 tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất 54,8%.

Trong nghiên cứu của Chang và cộng sự tại Đài Loan (tuổi trung bình là 71,1 ± 3,8) [6]. Một nghiên cứu khác tại Ấn Độ, tuổi trung bình của đối tượng nghiên cứu là 66,4 ± 6,27. Tác giả Oliveira nghiên cứu tại một bệnh viện ở Brazil có độ tuổi trung

bình là $74,5 \pm 6,8$ [7].

Trong 389 bệnh nhân nghiên cứu, số bệnh nhân có suy giảm chức năng hoạt động hàng ngày theo ADL là 294 bệnh nhân chiếm 75,6%. Tiêu chí rối loạn đi lại là hay gặp nhất chiếm 74%, và ít gặp nhất là đại tiểu tiện không tự chủ chiếm 27%. Các tiêu chí khác đều chiếm tỷ lệ trên 50%. Vậy qua đây chúng tôi thấy các tiêu chí để xác định suy giảm chức năng hoạt động theo ADL rất phổ biến trong những bệnh nhân đang điều trị tại Khoa Cấp cứu – Điều trị tích cực Bệnh viện lão khoa Trung Ương. Wilber và cộng sự nghiên cứu người cao tuổi sau khi điều trị tại khu Cấp cứu - Điều trị tích cực với một nguyên nhân cấp tính thấy rằng, đối tượng này có nguy cơ bị suy giảm chức năng hoạt động hàng ngày, dẫn đến các kết quả bất lợi đặc biệt là gãy xương đùi [9].

Theo tiêu chí suy giảm chức năng hoạt động hàng ngày theo IADL thì tổng số bệnh nhân có suy giảm chức năng là 280 chiếm 72%, trong đó tiêu chí không tự nấu ăn được chiếm tỷ lệ cao nhất là 67,9%, tiêu chí không tự dọn dẹp nhà cửa là thấp nhất chiếm 37,8%. Các chỉ số khác khoảng 50%. Giống như nghiên cứu của chúng tôi, nghiên cứu của Wilber và cộng sự (2006) cũng cho kết quả từ 90 bệnh nhân nghiên cứu, sự phụ thuộc vào ít nhất một chức năng hoạt động hàng ngày có sử dụng phương tiện dụng cụ theo IADL là 68%, có suy giảm chức năng theo IADL là 74% [10]. Caplan và cộng sự (2004), qua một nghiên cứu ngẫu nhiên toàn diện, đánh giá tác động của can thiệp đa ngành trên đối tượng người cao tuổi, sau khi phải điều trị một đợt bệnh cấp tính tại khu Cấp cứu – Điều trị tích cực trở về thấy rằng: Chăm sóc can thiệp đa ngành cải thiện được chức năng hoạt động hàng ngày cho đối tượng này, đặc biệt cho người trên 75 tuổi [11].

Xét mối liên quan của suy giảm chức năng ADL và IADL với mỗi tiêu chí thành

phần của hội chứng dễ bị tổn thương chúng tôi thấy: Sự giảm cân không chủ ý, sức bền và năng lượng kém, tốc độ đi bộ chậm, hoạt động thể lực thấp và cơ lực yếu đều có mối liên quan mật thiết với suy giảm chức năng hoạt động hàng ngày theo (ADL) và chức năng hoạt động hàng ngày với dụng cụ (IADL).

5. KẾT LUẬN

Tỉ lệ bệnh nhân tại khoa Cấp cứu có suy giảm chức năng hoạt động hàng ngày và chức năng hoạt động hàng ngày với dụng cụ tương đối cao. Do vậy cần đưa công cụ sàng lọc suy giảm chức năng hoạt động hàng ngày và chức năng hoạt động hàng ngày với dụng cụ tại cộng đồng và trong bệnh viện với người cao tuổi.

Lời cảm ơn

Nhóm nghiên cứu trân trọng cảm ơn các bệnh nhân tham gia nghiên cứu, Ban giám đốc, khoa Cấp cứu và các phòng ban Bệnh viện Lão khoa Trung ương, đã tạo điều kiện giúp đỡ trong quá trình thực hiện đề tài.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **UNFPA Vietnam (2016)**, Già hóa dân số và người cao tuổi ở Việt Nam: thực trạng, dự báo và gợi ý chính sách, truy cập <http://vietnam.unfpa.org>
2. **Baum SA, Rubenstein LZ (1987)**, Old people in the emergency room: age-related differences in emergency department use and care, *J Am Geriatr Soc*, 35:398–404.
3. **Aminzadeh F, Dalziel WB (2002)**, Older adults in the emergency department: a systematic review of patterns of use, adverse outcomes, and effectiveness of interventions, *Ann Emerg Med*. 39:238–247.
4. **Hamerman D (1999)**, Toward an understanding of frailty, *Annals of Internal Medicine*, 130(11): 945–950.
5. **Inouye SK, Peduzzi PN, Robison**

- JT, Hughes JS, Horwitz RI, Concato J (1998), Importance of functional measures in predicting mortality among older hospitalised patients, JAMA, 279:1187–1193.
6. Chang CI, Chan DC, Kuo KN (2011), Prevalence and Correlates of Geriatric Frailty in a Northern Taiwan Community, Journal of the Formosan Medical Association, 110(4):247–257.
 7. Oliveira DR, Bettinelli LA, Pasqualotti A (2013), Prevalence of frailty syndrome in old people in a hospital institution, Revista Latino-Americana De Enfermagem, 21(4):891–898.
 8. Nguyễn Xuân Thanh (2015), Hội chứng dễ bị tổn thương (Frailty) và các yếu tố liên quan trên bệnh nhân cao tuổi điều trị tại Bệnh viện Lão Khoa Trung Ương, Luận văn tốt nghiệp thạc sĩ y khoa, Trường Đại Học Y Hà Nội.
 9. Wilber ST, Blanda M, Gerson LW, & Allen KR (2010), Short-term functional decline and service use in older emergency department patients with blunt injuries. Academic Emergency Medicine: Official Journal of the Society for Academic Emergency Medicine, 17(7):679–686.
 10. Caplan GA, Williams AJ, Daly B, & Abraham K (2004), A randomized, controlled trial of comprehensive geriatric assessment and multidisciplinary intervention after discharge of elderly from the emergency department--the DEED II study, Journal of the American Geriatrics Society, 52(9):1417–1423.

SUMMARY

ACTIVITY DAILY LIVING AND INSTRUMENTAL ACTIVITY DAILY LIVING IN OLDER PATIENTS WERE TREATED AT EMERGENCY DEPARTMENT, NATIONAL GERIATRIC HOSPITAL

Anh Trung Nguyen^{1,2}, Thu Thi Hoai Nguyen^{1,2}, Xuan Thi Dang³, Thang Pham^{1,2}

¹Hanoi Medical University

²National Geriatric Hospital

³Bach Mai Hospital

Objective: evaluating the activity daily living and the instrumental activity daily living in older patients treated at Emergency Department, National Geriatric Hospital. **Methods:** This is a cross-sectional study with older inpatients over 60 years old in Emergency Department, National Geriatric Hospital from October, 2015 to October 2016. Data were collected by using variables included general information and the activity daily living (ADL)- 6 activities and the instrumental activity daily living (IADL) – 8 activities. **Results:** A total 389 participants with mean of age was $79,1 \pm 8,9$. The prevalence of ADL impairment was 75.6% and IADL impairment was 72%. Percentage of walking impaired was the highest domain in 6 domains of ADL with 74%. In IADL, the highest proportion of patients with cooking impaired was 67.9%. **Conclusion:** The prevalence of functional disability was high in older patients treated at Emergency department. Therefore, it is necessary to have routine screening of ADL and IADL in older patient treated in Emergency Department.

Key words: activity daily living, instrumental activity daily living, elderly people, Vietnam.

MỐI LIÊN QUAN GIỮA HỘI CHỨNG DỄ BỊ TỔN THƯƠNG VÀ CHỨC NĂNG THỂ CHẤT Ở NGƯỜI CAO TUỔI CÓ BỆNH THẬN MẠN GIAI ĐOẠN 3,4,5

Vũ Thị Thanh Huyền^{1,2,*}, Nguyễn Thị Thu Hương^{1,2}, Nguyễn Trung Anh^{1,2}

TÓM TẮT

Mục tiêu: Xác định tỉ lệ hội chứng dễ bị tổn thương và mối liên quan với chức năng thể chất ở người cao tuổi có bệnh thận mạn giai đoạn 3,4,5 điều trị tại bệnh viện Lão khoa Trung ương. **Đối tượng và phương pháp:** nghiên cứu mô tả cắt ngang trên 101 bệnh nhân ≥ 60 tuổi có bệnh thận mạn giai đoạn 3,4,5 điều trị tại bệnh viện Lão khoa Trung ương từ tháng 01 đến tháng 05/2018. Bệnh nhân được phỏng vấn theo bộ câu hỏi thống nhất, hội chứng dễ bị tổn thương được đánh giá bằng tiêu chuẩn Fried, chức năng thể chất đánh giá bằng test Short Physical Performance Battery (SPPB). **Kết quả:** tuổi trung bình của đối tượng nghiên cứu là $78,6 \pm 8,4$. Tỉ lệ nữ chiếm 56,4%. Tỉ lệ bệnh nhân có hội chứng dễ bị tổn thương là 40,6%. Tỷ lệ bệnh nhân suy giảm thể chất đánh giá bằng bài kiểm tra thang điểm SPPB là 62,4%. Bệnh nhân có suy giảm chức năng thể chất làm tăng nguy cơ dẫn đến HCDBTT lên 2,55 lần, 95%CI: 1,1-6,85 ($p < 0,05$). **Kết luận:** Tỷ lệ người cao tuổi có bệnh thận mạn giai đoạn 3,4,5 có HCDBTT trong nghiên cứu là khá cao. Suy giảm thể chất làm tăng nguy cơ mắc HCDBTT. Do đó, khuyến khích hoạt động thể lực và đưa ra các bài tập cụ thể giúp nâng cao sức mạnh thể chất có thể cải thiện chức năng ở đối tượng trên.

Từ khóa: Hội chứng dễ bị tổn thương, chức năng thể chất, bệnh thận mạn, người cao tuổi.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Hội chứng dễ bị tổn thương (HCDBTT) là một hội chứng lâm sàng thường gặp ở người cao tuổi, dự báo nguy cơ cao những bất lợi về sức khỏe như tình trạng ngã, khuyết tật, tăng số lần nhập viện và thậm chí tử vong. HCDBTT thể hiện là sự hồi phục chậm và không hoàn toàn sau khi mắc các bệnh cấp tính mới, sau những tổn thương hoặc các yếu tố căng thẳng. Định nghĩa mô tả HCDBTT bao gồm các triệu

chứng về suy giảm chức năng, giảm sức bền, giảm dự trữ sinh lý, dễ bị mắc các bệnh và tử vong. Do đó phần lớn các định nghĩa gồm các triệu chứng lâm sàng về suy giảm tốc độ đi lại, sức mạnh, sức bền, dinh dưỡng và hoạt động thể chất [1].

Bệnh thận mạn có xu hướng ngày càng tăng theo tuổi là một gánh nặng cho ngành y tế và gây nên nhiều biến cố bất lợi trên lâm sàng. Bệnh nhân cao tuổi có bệnh thận mạn thường có nguy cơ cao đi kèm HCDBTT [2], [3], [4].

Sự tương quan giữa HCDBTT, bệnh thận mạn và những biến cố bất lợi ở người cao tuổi là một vấn đề trọng tâm nghiên cứu, đặc biệt ở các bệnh nhân có yếu tố nguy cơ tim mạch và các bệnh nhân đang được lọc máu [5]. Bệnh thận mạn dẫn tới sự giảm dự trữ protein cơ thể, bắp cơ trở nên yếu đi, teo nhỏ lại và làm giảm sức

¹ Bệnh viện Lão khoa Trung ương

² Trường đại học Y Hà Nội

* Tác giả thực hiện chính:

Vũ Thị Thanh Huyền

** Tác giả chịu trách nhiệm chính:

Nguyễn Thị Thu Hương

Email: thuhuonglk@hmu.edu.vn

Ngày tiếp nhận: 8/3/2021

Ngày phản biện: 8/3/2021

Ngày chấp nhận đăng: 25/3/2021

mạnh cơ [6], [7]. Bệnh thận mạn còn làm giảm đáp ứng của cơ thể trước những yếu tố bất lợi, dẫn tới tình trạng nhiễm trùng, suy yếu chức năng các cơ quan bộ phận, kết hợp với quá trình lão hóa ở người cao tuổi có thể tạo ra các điều kiện thuận lợi cho sự phát triển HCDBTT, tăng mức độ khuyết tật, giảm chức năng thể chất và gia tăng các biến chứng. Ngược lại HCDBTT, sự suy giảm thể chất làm cho diễn biến của bệnh thận mạn ở người cao tuổi trở nên nặng nề hơn và gây ra nhiều biến chứng hơn [5].

Việt Nam hiện nay có rất ít nghiên cứu mối tương quan giữa chức năng thể chất với các yếu tố liên quan, trong đó có HCDBTT trên người cao tuổi có bệnh thận mạn. Vì vậy chúng tôi tiến hành nghiên cứu với mục tiêu *xác định tỉ lệ HCDBTT và mối liên quan với chức năng thể chất ở người cao tuổi có bệnh thận mạn giai đoạn 3,4,5 điều trị tại bệnh viện Lão khoa Trung ương.*

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Bệnh nhân cao tuổi có bệnh thận mạn giai đoạn 3,4,5 chẩn đoán và điều trị tại bệnh viện Lão khoa Trung ương từ tháng 1 đến tháng 5 năm 2018 thỏa mãn các tiêu chuẩn sau:

Tiêu chuẩn lựa chọn: Bệnh nhân ≥ 60 tuổi có bệnh thận mạn được chẩn đoán theo tiêu chuẩn của KDIGO 2012 [8].

Tiêu chuẩn loại trừ: Bệnh nhân mắc các bệnh tâm thần, bệnh cấp tính nặng không thể tham gia hoặc không thể hoàn thành bộ câu hỏi phỏng vấn và các test vận động.

Nghiên cứu của chúng tôi thực hiện trên 101 bệnh nhân.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: mô tả cắt ngang, phương pháp chọn mẫu thuận tiện. Quá trình thăm khám được tiến hành theo mẫu bệnh án thống nhất.

- Các biến số nghiên cứu:

+ Các đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu: tuổi, giới, chỉ số khối cơ thể (BMI).

+ Phân loại giai đoạn bệnh thận mạn theo KDIGO 2012 [8]: giai đoạn 3 (MLCT từ 39-59 ml/phút/1,73m²); giai đoạn 4 (MLCT từ 15-29); giai đoạn 5 (MLCT < 15).

+ Đánh giá chức năng thể chất bằng test SPPB (Short Physical Performance Battery) [9]: Cho bệnh nhân thực hiện các test: đo thời gian đi bộ 4 mét, đánh giá khả năng đứng thẳng bằng, đo thời gian đứng lên ngồi xuống từ ghế 5 lần. Điểm tối đa đối với một người bình thường khỏe mạnh là 12 điểm: < 10 điểm: suy giảm chức năng thể chất; ≥ 10 điểm: không suy giảm chức năng thể chất.

+ Chẩn đoán hội chứng dễ bị tổn thương (HCDBTT) theo tiêu chuẩn của Fried đã sửa đổi, đã được áp dụng tại Việt Nam [10]. Tiêu chuẩn Fried bao gồm năm tiêu chí: giảm cân không chủ ý, tình trạng yếu đuối, sức bền và năng lượng kém, sự chậm chạp, mức hoạt động thể lực thấp. Bệnh nhân có từ ba trong số năm tiêu chí trở lên thì chẩn đoán xác định là có HCDBTT.

2.3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu tuân thủ các nguyên tắc của nghiên cứu y sinh học. Tất cả những thông tin cung cấp được giữ bí mật và họ có quyền rút khỏi nghiên cứu với bất kỳ lý do gì. Nghiên cứu chỉ là mô tả lâm sàng, được thực hiện nhằm góp phần nâng cao hiệu quả điều trị và chất lượng cuộc sống cho bệnh nhân và không vì mục đích nào khác.

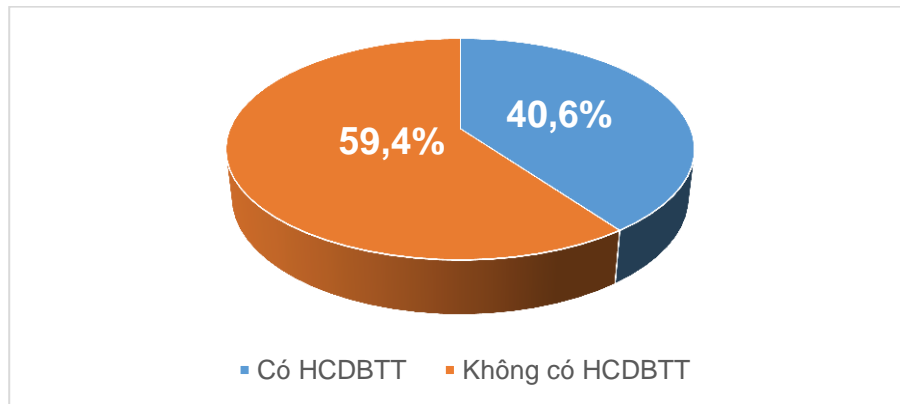
3. KẾT QUẢ

3.1. Đặc điểm chung

Nghiên cứu được thực hiện trên 101 bệnh nhân cao tuổi có bệnh thận mạn điều trị các bệnh nội khoa tại Bệnh viện Lão Khoa Trung ương từ tháng 2 đến tháng 5 năm 2018.

Bảng 1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

	Biến số	n	%
Giới	Nam	44	43,6
	Nữ	57	56,4
Nhóm tuổi	60-79	54	53,5
	≥ 80	47	46,5
BMI	Thiếu cân	20	19,8
	Bình thường	67	66,3
	Thừa cân, béo phì	14	13,9
Phân loạn giai đoạn bệnh thận mạn	Giai đoạn 3	89	88,1
	Giai đoạn 4	10	9,9
	Giai đoạn 5	2	2,0
Chức năng thể chất	Có suy giảm	63	62,4
	Không suy giảm	38	37,6
Tuổi (năm)	78,6 ± 8,4 (62 – 99)		
BMI (kg/m ²)	20,7 ± 2,6 (13,3 – 26,2)		

**Biểu đồ 1.** Tỷ lệ hội chứng dễ bị tổn thương (n=101)

Tuổi trung bình của đối tượng nghiên cứu là $78,6 \pm 8,4$ (cao nhất là 99 tuổi, thấp nhất là 62 tuổi). Tỷ lệ nữ chiếm 56,4% cao hơn so với nam giới là 43,6%. Nhóm tuổi 60-79 chiếm 53,5%; nhóm tuổi ≥ 80 chiếm 46,5%. Tỷ lệ bệnh nhân có chỉ số khối cơ thể (BMI) bình thường chiếm tỷ lệ cao nhất: 66,3%; tỷ lệ bệnh nhân thiếu cân là 19,8%; thừa cân béo phì là 13,9%. BMI trung bình của đối tượng nghiên cứu là $20,7 \pm 2,6$ (kg/m²). Tỷ lệ bệnh nhân có bệnh thận mạn giai đoạn 3,4,5 lần lượt là 88,1%; 9,9%; 2,0%.

3.2. Tỷ lệ hội chứng dễ bị tổn thương

Số bệnh nhân có HCDBTT trong nhóm đối tượng nghiên cứu là 41 bệnh nhân, chiếm 40,6%. Số bệnh nhân không có HCDBTT là 60 bệnh nhân (chiếm 59,4%).

3.3. Mối liên quan giữa chức năng thể chất và hội chứng dễ bị tổn thương

Tỷ lệ bệnh nhân có HCDBTT trong nhóm suy giảm chức năng thể chất cao hơn nhóm không có suy giảm chức năng thể chất (47,6% so với 26,3%), khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

Bảng 2. Mối liên quan giữa chức năng thể chất (SPPB) và hội chứng dễ bị tổn thương

HCDBTT	SPPB \geq 10 (n = 37)		SPPB < 10 (n = 63)		p
	n	%	n	%	
Có	10	26,3	30	47,6	0,034
Không	28	73,7	33	52,4	

Bảng 3. Mối tương quan giữa chức năng thể chất và nguy cơ HCDBTT

Biến số	Hội chứng dễ bị tổn thương	
	Odd Ratio	95% CI
Suy giảm chức năng thể chất		
Không (SPPB \geq 10)	-	-
Có suy giảm (SPPB < 10)	2,55*	1,1 - 6,85

* $p < 0,05$

Kết quả phân tích hồi quy đơn biến ghi nhận trong nhóm bệnh nhân có bệnh thận mạn giai đoạn 3,4,5, bệnh nhân có suy giảm chức năng thể chất làm tăng nguy cơ dẫn đến HCDBTT lên 2,55 lần, 95% CI: 1,1-6,85 ($p < 0,05$).

4. BÀN LUẬN

Để khảo sát mối liên quan giữa sự suy giảm chức năng thể chất với HCDBTT trên đối tượng bệnh nhân cao mắc bệnh thận mạn giai đoạn 3,4,5, chúng tôi đã tiến hành nghiên cứu trên 101 bệnh nhân cao tuổi (≥ 60 tuổi) có bệnh thận mạn được chẩn đoán theo tiêu chuẩn KDIGO 2012 đang điều trị tại bệnh viện Lão khoa Trung ương. Tuổi trung bình của nhóm nghiên cứu là 78,6. Cao nhất là 99 tuổi, thấp nhất là 62 tuổi. Tỷ lệ bệnh nhân từ 80 tuổi trở lên chiếm 46,5%, tỷ lệ bệnh nhân từ 60 – 79 tuổi chiếm 53,4%. Tỷ lệ bệnh nhân trong nhóm thiếu cân chiếm 19,8%, thừa cân chiếm 13,9%, 66,3% bệnh nhân có cân nặng bình thường. BMI trung bình là 20,7, trong đó thấp nhất là 13,3, cao nhất là 26,2. Trong nhóm bệnh nhân bệnh thận mạn tính, tỷ lệ tập trung chủ yếu vào nhóm bệnh thận mạn giai đoạn 3 (MLCT từ 30 – 59 ml/phút/1.73 m² da), có 89 bệnh nhân chiếm 88,1 %. Sau đó lần lượt đến nhóm

bệnh nhân bệnh thận mạn giai đoạn 4 (MLCT từ 15 – 29 ml/phút/1.73 m² da) 10 bệnh nhân chiếm 9,9%, nhóm bệnh thận mạn giai đoạn cuối (MLCT < 15 ml/phút/1.73 m² da) 2 bệnh nhân chiếm 2,0%. Trong nhóm đối tượng nghiên cứu, tỷ lệ suy giảm chức năng thể chất đánh giá theo thang điểm SPPB là 62,4%.

Tỷ lệ bệnh nhân cao tuổi có HCDBTT trong nghiên cứu là 40,6% (41 bệnh nhân). Tỷ lệ này có cao hơn so với kết quả nghiên cứu của bác sỹ Nguyễn Xuân Thanh tại bệnh viện Lão khoa (2015), tỷ lệ bệnh nhân cao tuổi có HCDBTT chỉ có 35,4% [11]. Sự khác nhau có lẽ là do đối tượng bác sỹ Nguyễn Xuân Thanh lựa chọn là đối tượng người cao tuổi nằm viện nói chung, còn của nghiên cứu chúng tôi đối tượng là người cao tuổi có bệnh thận mạn giai đoạn 3,4,5.

Theo kết quả cho thấy tỷ lệ bệnh nhân có HCDBTT trên nhóm có suy giảm chức năng thể chất cao hơn nhóm không có suy giảm chức năng thể chất (47,6% so với 26,3%). Trên nhóm bệnh nhân bệnh thận mạn, suy giảm thể chất làm tăng nguy cơ mắc HCDBTT lên 2,55 lần, 95%CI 0,99 – 6,85 ($p < 0,05$).

HCDBTT theo Fried được định nghĩa là một hội chứng lâm sàng, gồm năm tiêu

chí: giảm cân không chủ ý, tình trạng yếu đuối, sức bền và năng lượng kém, sự chậm chạp, mức hoạt động thể lực thấp. Người cao tuổi có từ ba tiêu chí trở lên sẽ được chẩn đoán là có HCDBTT [12]. Trong đó sự suy giảm chức năng thể chất ảnh hưởng trực tiếp đến nhiều yếu tố trên như làm gia tăng sự chậm chạp, gia tăng tình trạng yếu đuối về cơ bắp, giảm sức bền và năng lượng kém, từ đó gây ra các hạn chế và giảm mức độ hoạt động thể lực trên bệnh nhân. Giảm hoạt động quay lại tác động làm nặng thêm tình trạng bắp cơ yếu, teo cơ, suy nhược cơ thể,... gây nên một vòng xoắn bệnh lý và gia tăng nguy cơ tử vong trên bệnh nhân. Điều này trầm trọng hơn khi có kèm theo các dấu hiệu bệnh lý trầm cảm, sự cô lập với xã hội dẫn đến ngại hoạt động và mất chức năng hơn nữa. Điều này giải thích tại sao nhóm đối tượng có suy giảm chức năng thể chất lại có nguy cơ cao hơn gấp nhiều lần mắc HCDBTT.

Nghiên cứu của chúng tôi có một số hạn chế. Một là, đây là nghiên cứu mô tả cắt ngang do đó chưa đánh giá mối quan hệ nhân quả giữa các biến nghiên cứu. Cỡ mẫu không lớn cũng là một hạn chế của nghiên cứu. Các nghiên cứu tiếp theo với phương pháp theo dõi dọc và cỡ mẫu lớn hơn sẽ giúp giải quyết các hạn chế này.

5. KẾT LUẬN

Tỷ lệ người cao tuổi có bệnh thận mạn giai đoạn 3,4,5 có HCDBTT trong nghiên cứu là khá cao. Suy giảm thể chất làm tăng nguy cơ mắc HCDBTT. Do đó, khuyến khích hoạt động thể lực và đưa ra các bài tập cụ thể giúp nâng cao sức mạnh thể chất có thể cải thiện chức năng ở đối tượng trên.

Lời cảm ơn

Nhóm nghiên cứu trân trọng cảm ơn các bệnh nhân tham gia nghiên cứu, Ban giám đốc và các phòng ban Bệnh viện Lão

hoa Trung Ương, đã tạo điều kiện giúp đỡ trong quá trình thực hiện đề tài.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Espinoza S, Walston JD (2005)**, Frailty in older adults: insights and interventions, *Cleve Clin J Med*, 72(12):1105-12.
2. **Wilhelm-Leen ER, Hall YN, K Tamura M, Chertow GM (2009)**, Frailty and chronic kidney disease: the Third National Health and Nutrition Evaluation Survey, *Am J Med*, 122(7):664-71.e2.
3. **Roshanravan B, Khatri M, Robinson-Cohen C, et al (2012)**, A prospective study of frailty in nephrology-referred patients with CKD, *Am J Kidney Dis*, 60(6):912-21.
4. **Shlipak MG, Stehman-Breen C, Fried LF, et al (2004)**, The presence of frailty in elderly persons with chronic renal insufficiency, *Am J Kidney Dis*, 43(5):861-7.
5. **Walker SR, Gill K, Macdonald K, et al (2013)**, Association of frailty and physical function in patients with non-dialysis CKD: a systematic review, *BMC Nephrol*, 14:228.
6. **Lattanzio F, Corsonello A, Abbatecola AM, et al (2012)**, Relationship between renal function and physical performance in elderly hospitalized patients, *Rejuvenation Res*, 15(6):545-552.
7. **Reese PP, Cappola AR, Shults J, et al (2013)**, Physical performance and frailty in chronic kidney disease, *Am J Nephrol*, 38(4):307-15.
8. **KDIGO 2012**, Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease, *Kidney International supplements*, Vol 3 (1).
9. **Guralnik JM, Simonsick EM, Ferrucci L, et al (1994)**, A short physical performance battery assessing lower extremity function: association with self-reported disability and prediction of mortality and nursing home admission, *J Gerontol*, 49(2):M85-94.
10. **Vu HTT, Nguyen TX, Nguyen TN, et al (2017)**, Prevalence of frailty and its

associated factors in older hospitalised patients in Vietnam, BMC Geriatr, 17(1):216.

11. Nguyễn Xuân Thanh (2015), Hội chứng dễ bị tổn thương (Frailty) và các yếu tố liên quan trên bệnh nhân cao tuổi điều trị tại bệnh viện Lão khoa Trung

Ương, Luận văn thạc sỹ y học, Trường đại học Y Hà Nội.

12. Fried LF, Lee JS, Shlipak M, et al (2006), Chronic kidney disease and functional limitation in older people: health, aging and body composition study, J Am Geriatr Soc, 54(5):750-6.

SUMMARY

ASSOCIATION BETWEEN FRAILTY SYNDROME AND PHYSICAL FUNCTION IN OLDER PEOPLE WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE STAGE 3,4,5

Huyen Thi Thanh Vu^{1,2}, Huong Thi Thu Nguyen^{1,2}, Anh Trung Nguyen^{1,2}

¹ National Geriatric Hospital

² Hanoi Medical University

Objectives: determining the rate of frailty syndrome and the relationship with physical function in the elderly with stage 3, 4, 5 chronic kidney disease treated at the National Geriatric Hospital. **Methods:** a cross-sectional study on 101 patients aged ≥ 60 years old with stage 3, 4 and 5 of chronic kidney disease treated at the National Geriatrics Hospital from January to May 2018. Patients were interviewed according to a unified questionnaire, frailty syndrome was assessed by Fried criteria, physical function was assessed by the Short Physical Performance Battery (SPPB) test. **Results:** average age of study subjects was 78.6 ± 8.4 (year). The proportion of women accounts for 56.4%. The proportion of patients with the frailty syndrome was 40.6%. The proportion of patients with physical function impairment assessed by SPPB score was 62.4%. Patients with impaired physical function increase the risk of frailty by 2.55 times, 95% CI: 1.1-6.85 ($p < 0.05$). **Conclusion:** The proportion of elderly people with stage 3, 4 and 5 with chronic kidney disease had frailty syndrome in the study was quite high. Physical impairment increases the risk of frailty. Therefore, encouraging physical activity and giving specific exercises that enhance physical strength can improve function in the above subjects.

Key words: Frailty syndrome, physical function, chronic kidney disease, elderly.

MỘT SỐ YẾU TỐ LIÊN QUAN ĐẾN CHỨC NĂNG NHẬN THỨC Ở BỆNH NHÂN ĐÁI THÁO ĐƯỜNG CAO TUỔI

Nguyễn Ngọc Tâm^{1,2,*}, Vũ Thị Thanh Huyền^{1,2}, Nguyễn Trung Anh^{1,2,**}

TÓM TẮT

Mục tiêu: Xác định một số yếu tố liên quan với tình trạng nhận thức ở bệnh nhân đái tháo đường cao tuổi. **Phương pháp:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang được thực hiện tại Bệnh viện Lão khoa trung ương trong thời gian 10 tháng, trên 354 đối tượng bệnh nhân đái tháo đường, từ 60 tuổi trở lên. Trắc nghiệm MOCA (Montreal Cognitive Assessment) được sử dụng để đánh giá chức năng nhận thức. Các đặc điểm xã hội học (tuổi, giới, nơi ở, trình độ học vấn), đặc điểm lâm sàng (tiền sử ngã, nguy cơ ngã, trầm cảm, chất lượng giấc ngủ, tăng huyết áp) và các đặc điểm liên quan tới bệnh đái tháo đường (glucose máu, HbA1c) được thu thập trong nghiên cứu. **Kết quả:** Các yếu tố liên quan tới tăng nguy cơ suy giảm nhận thức bao gồm: cao tuổi ≥ 80 (OR 6,3), có trình độ học vấn cấp I,II,III (OR 4,7); nơi ở thành thị (OR 2,4); trầm cảm (OR 1,7); tiền sử ngã (OR 2,5); tăng huyết áp (OR 2,1); glucose máu chưa được kiểm soát (OR 3,7). **Kết luận:** Chẩn đoán sớm suy giảm chức năng nhận thức cho các bệnh nhân cao tuổi có đái tháo đường đặc biệt là các đối tượng có nguy cơ cao trên là cần thiết.

Từ khóa: Suy giảm nhận thức, đái tháo đường, người cao tuổi, trắc nghiệm MOCA.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

¹Suy giảm chức năng nhận thức là tình trạng suy giảm khả năng khái quát hóa, trừu tượng hóa biểu hiện là người bệnh khó khăn khi thực hiện một nhiệm vụ mới và người bệnh tránh né các tình huống đòi hỏi phải xử lý những thông tin mới và phức tạp [3]. Suy giảm chức năng nhận thức cũng thể hiện ở sự giảm khả năng chuyển trạng thái tâm trí, giảm khả năng cung cấp các thông tin mới dưới dạng lời nói hoặc không và điều hành một chuỗi các hành động [4], [8]. Thay đổi trong chức năng điều

hành có liên quan đến nguy cơ bị ngã cao [6]. Suy giảm chức năng nhận thức làm người bệnh tăng số lần nhập viện, tăng tỷ lệ tử vong, còn là gánh nặng kéo dài đối với gia đình, người chăm sóc và hệ thống y tế [9].

Đái tháo đường là do hậu quả của tình trạng giảm tuyệt đối hoặc tương đối insulin. Bệnh có thể gây ra nhiều biến chứng như võng mạc, thận, thần kinh ngoại vi, giảm khả năng di chuyển của khớp và sức mạnh cơ [3]. Chức năng nhận thức cũng bị suy giảm ở người bị đái tháo đường [12]. Và có nhiều yếu tố ảnh hưởng tới chức năng nhận thức ở đối tượng này như sự kiểm soát đường máu, thời gian mắc đái tháo đường. Ở Việt Nam hiện nay, chưa có nhiều nghiên cứu về chức năng nhận thức ở bệnh nhân đái tháo đường cao tuổi. Chúng tôi tiến hành nghiên cứu này với mục tiêu *xác định một số yếu tố liên quan với tình trạng nhận thức ở bệnh nhân đái tháo đường cao tuổi.*

¹ Bệnh viện Lão khoa trung ương

² Trường Đại học Y Hà Nội

* Tác giả thực hiện chính:

Nguyễn Ngọc Tâm

** Tác giả chịu trách nhiệm chính:

Nguyễn Trung Anh

Email: trunganhvkl@gmail.com

Ngày tiếp nhận: 11/3/2021

Ngày phản biện: 12/3/2021

Ngày chấp nhận đăng: 25/3/2021

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Địa điểm và thời gian nghiên cứu

Nghiên cứu được thực hiện tại bệnh viện Lão khoa Trung Ương, trong thời gian 10 tháng (từ 9/2017 – 7/2018).

2.2. Đối tượng nghiên cứu

Có 354 bệnh nhân từ 60 tuổi trở lên được chẩn đoán ĐTDĐ typ 2 theo tiêu chuẩn chẩn đoán của Tổ chức Y tế Thế giới (WHO-2006) đến khám và điều trị tại Bệnh viện Lão khoa Trung ương được chọn vào nghiên cứu [12]. Tiêu chuẩn loại trừ: bệnh nhân không đồng ý tham gia nghiên cứu; đang có bệnh lý cấp tính hoặc đợt cấp của bệnh mạn tính

2.3. Phương pháp nghiên cứu

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

* **Biến số nghiên cứu**

- Các biến số về thông tin chung của bệnh nhân ĐTDĐ cao tuổi: tuổi, giới tính, nghề nghiệp, trình độ học vấn.

- Trắc nghiệm đánh giá nhận thức Montreal (MOCA) được sử dụng để đánh giá tình trạng nhận thức. Điểm MOCA là từ 26 điểm trở lên là bình thường.

- Các yếu tố liên quan tới tình trạng nhận thức bao gồm: tuổi, giới, nơi ở, trình độ học vấn, trầm cảm, chất lượng giấc ngủ, tiền sử ngã, nguy cơ ngã, tiền sử bệnh tăng huyết áp, nồng độ glucose máu, HbA1C.

2.4. Phân tích số liệu

Các số liệu được xử lý và phân tích bằng phần mềm thống kê y học SPSS 20.0. Các biến số được thể hiện bằng tỷ lệ phần trăm, tính giá trị trung bình và độ lệch chuẩn. Tỷ suất chênh (OR) để tìm mối liên quan giữa chức năng nhận thức với các yếu tố.

2.5. Đạo đức trong nghiên cứu

Nghiên cứu tuân thủ các nguyên tắc trong nghiên cứu y sinh học. Thông tin của

người bệnh được giữ bí mật. Các kết quả của nghiên cứu chỉ nhằm phục vụ cho khoa học nhằm nâng cao hiệu quả chẩn đoán và điều trị cho người bệnh.

3. KẾT QUẢ

Nghiên cứu được thực hiện trên 354 bệnh nhân đái tháo đường cao tuổi, tuổi trung bình $73,15 \pm 8,88$ tuổi. Tỷ lệ suy giảm chức năng nhận thức sử dụng trắc nghiệm MOCA là 40,7%.

Với các yếu tố xã hội học, chúng tôi tìm thấy mối liên quan giữa trình độ học vấn, nơi ở và độ tuổi của người bệnh đến suy giảm nhận thức đánh giá bởi trắc nghiệm MOCA: những người có trình độ học vấn Cấp I, II, III suy giảm nhận thức theo trắc nghiệm MOCA gấp 4,71 lần nhóm đại học và sau đại học; bệnh nhân có độ tuổi từ 80 trở lên suy giảm nhận thức gấp 6,34 lần nhóm tuổi khác; bệnh nhân sống ở nông thôn suy giảm vận động chỉ bằng 0,44 lần so với nhóm sống ở thành thị.

Với các yếu tố lão khoa, chúng tôi thấy rằng những người có tiền sử ngã sẽ suy giảm nhận thức cao gấp 2,51 lần người khác. Cùng với đó người có trầm cảm và có tiền sử tăng huyết áp sẽ suy giảm nhận thức cao gấp 1,66 lần và 2,14 lần so với người khác.

Chúng tôi tìm thấy mối liên quan giữa chức năng nhận thức với tình trạng kiểm soát đường huyết. Cụ thể: những người có đường huyết $> 7,2$ mmol/l sẽ có suy giảm nhận thức cao hơn gấp 3,71 lần so với nhóm không có rối loạn đường huyết.

4. BÀN LUẬN

Những bệnh nhân có độ tuổi từ 80 trở lên suy giảm nhận thức gấp 6,34 lần nhóm từ 60-79 tuổi, sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê với 95%CI: 3,63 - 11,07. Kết quả này cũng tương đương với tác giả Lê Anh Tú, thực hiện nghiên cứu năm 2015: Nhóm tuổi ≥ 80 tuổi có tỷ lệ suy giảm nhận thức là 62,2% cao hơn so với nhóm 70-79 tuổi (24%) và nhóm 60-69 tuổi (13,1%) với $p < 0,05$ [1].

Bảng 1. Mối liên quan giữa chức năng nhận thức với một số yếu tố xã hội học ở bệnh nhân đái tháo đường cao tuổi

	Đặc trưng	OR	95%CI	p
Giới	Nữ	1		0,711
	Nam	0,89	0,49-1,63	
Tuổi	60-79	1		0,001
	≥80	6,34	3,63- 11,07	
Nơi ở	Thành thị	1		0,001
	Nông thôn	0,44	0,27-0,72	
Trình độ học vấn	Đại học, sau đại học	1		0,001
	Cấp I, II, III	4,71	1,86-11,90	

Bảng 2. Mối liên quan giữa chức năng nhận thức với một số đặc điểm lão khoa ở bệnh nhân đái tháo đường cao tuổi

	Đặc trưng	OR	95% CI	p
Tiền sử ngã 12 tháng qua	Không	1		0,001
	Có	2,51	1,46-4,31	
Trầm cảm	Không	1		0,045
	Có	1,66	1,01-2,72	
Yếu tố nguy cơ ngã	Không	1		0,98
	Có	1,01	0,63-1,56	
Chất lượng giấc ngủ	Tốt	1		0,268
	Kém	0,756	0,46-1,24	
Tiền sử Tăng huyết áp	Không	1		0,003
	Có	2,14	1,30-3,52	

Bảng 3. Mối liên quan giữa chức năng nhận thức với một số yếu tố của bệnh đái tháo đường ở bệnh nhân đái tháo đường cao tuổi

	Đặc trưng	OR	95% CI	p
Glucose máu	≤ 7,2 mmol/l	1		0,007
	> 7,2 mmol/l	3,71	1,42 – 9,69	
HbA1c	≥ 7%	1		0,304
	< 7%	1,71	0,62 – 4,72	
Biến chứng bàn chân	Không	1		0,851
	Có	3,56	0,95 – 5,26	

Sử dụng trắc nghiệm suy giảm nhận thức MOCA, người có rối loạn đường huyết sẽ suy giảm nhận thức cao gấp 3,71 lần so với nhóm có đường huyết bình

thường. Đã có rất nhiều nghiên cứu đã chứng minh được việc kiểm soát đường huyết có mối liên quan chặt chẽ với suy giảm nhận thức. Kết quả của chúng tôi

cũng tương tự với Lê Anh Tú [1] với: Tỷ lệ suy giảm nhận thức ở nhóm glucose máu > 7,2 mmol/l và HbA1c \geq 7 % là 32% và 33,5%, cao hơn ở nhóm glucose máu \leq 7,2 mmol/l (19,8%; $p < 0,05$; OR: 1,92, 95% CI: 1,13 - 3,42) và nhóm có HbA1c < 7% (18,2%; $p < 0,05$; OR: 2,26, 95% CI: 1,34 - 3,77). Phân tích tương quan cho thấy, nồng độ glucose máu và HbA1c càng cao thì nhận thức càng giảm (r_{glucose-MiniCog} = - 0,429 và r_{HbA1c-MiniCog} = - 0,432, $p < 0,05$). Kết quả nghiên cứu của Phạm Thắng chỉ ra rằng [2], các bệnh nhân có mắc ĐTĐ sa sút trí tuệ cao hơn hẳn so với nhóm bệnh nhân không có ĐTĐ. Cùng với đó nhiều nghiên cứu tại cộng đồng đã chỉ ra rằng: ĐTĐ kết hợp làm tăng 50-100% nguy cơ mắc các bệnh Alzheimer và sa sút trí tuệ nói chung và tăng 100-150% nguy cơ sa sút trí tuệ do mạch máu [7]. Như vậy, nghiên cứu của chúng tôi giống hầu hết với các nghiên cứu khác trên thế giới khi đã chỉ ra được sự liên quan chặt chẽ giữa Glucose máu cao với sự suy giảm nhận thức.

Có một số cơ chế giải thích tình trạng người cao tuổi đái tháo đường typ 2 thường có biểu hiện suy giảm nhận thức hơn so với những người cao tuổi không bị đái tháo đường [11]. Cùng với những thay đổi cấu trúc và chức năng trong hệ thống thần kinh trung ương xảy ra do quá trình lão hóa, cấu trúc của vỏ não và não có thể thay đổi thêm do sự thay đổi trong quá trình chuyển hóa. Thói quen học tập và thâm hụt trí nhớ ở những người này có thể là do sự tương tác giữa thay đổi trong chuyển hóa liên quan đến bệnh đái tháo đường. Sự trao đổi chất liên quan đến bệnh tiểu đường, trong đó sự thay đổi mức đường trong máu nhanh chóng ảnh hưởng đến chức năng của não. Tuy nhiên những thâm hụt có thể chỉ giới hạn trong các quy trình phức tạp hơn liên quan trực tiếp đến thù vị trí là chức năng hành pháp, có nghĩa là khả năng hoạch định chiến lược để giải

quyết vấn đề và để thực hiện các mục tiêu [5, 10].

5. KẾT LUẬN

Các yếu tố liên quan tới suy giảm chức năng nhận thức ở bệnh nhân đái tháo đường cao tuổi bao gồm tuổi \geq 80, trình độ học vấn thấp, ở thành thị, có nguy cơ ngã cao và có tình trạng đường máu chưa được kiểm soát. Vì vậy, đánh giá chức năng nhận thức một cách thường quy là cần thiết cho bệnh nhân có các đặc điểm như trên.

Lời cảm ơn

Nhóm nghiên cứu trân trọng cảm ơn các bệnh nhân tham gia nghiên cứu, Ban giám đốc và các phòng ban Bệnh viện Lão khoa Trung ương, đã tạo điều kiện giúp đỡ trong quá trình thực hiện đề tài.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Lê Anh Tú (2015)**, Đánh giá lão khoa toàn diện ở bệnh nhân đái tháo đường typ 2 cao tuổi tại Bệnh viện Lão khoa Trung Ương, Luận văn thạc sỹ y học, Đại học Y Hà Nội.
2. **Phạm Thắng (2010)**, Báo cáo Nghiên cứu Rối loạn nhận thức ở bệnh nhân Đái Tháo Đường typ 2 từ 60 trở lên, Bệnh viện lão khoa Trung ương.
3. **Alvarenga KF, Duarte JL, Silva DPC (2005)**, Cognitive potential in subjects with diabetes mellitus, Rev Bras Otorrinolaringol, 71 (2), pp. 202-207
4. **American Psychiatric Association (2013)**, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, American Psychiatric Association, Washington D.C.
5. **Atkinson HH, et al (2005)**, Predictors of combined cognitive and physical decline, J Am Geriatr Soc, 53(7):1197-202.
6. **Bootsma-van der Wiel A, Gussekloo J, de Craen AJ (2003)**, Walking and talking as predictors of

falls in the general population: the Leiden 85-Plus Study, *J Am Geriatr Soc*, 51(10):1466-71.

7. **Geert JB, Salka S, Eric B, et al (2006)**, Risk of dementia in diabetes mellitus: a systematic review, *The Lancet Neurol*, 5(1): 64-74
8. **Lundin-Olsson L, Nyberg L, Gustafson Y (1997)**, "Stops walking when talking" as a predictor of falls in elderly people, *The Lancet*, 349(9052):617.
9. **Milisen K, et al (2004)**, Falls among communitydwelling elderly: a pilot study of prevalence, circumstances

and consequences in Flanders, *Tijdschr Gerontol Geriatr*, 35(1):15-20.

10. **Munshi M, Grande L, Hayes M, et al (2006)**, Cognitive dysfunction is associated with poor diabetes control in older adults, *Diabetes Care*, 29:1794-9.
11. **Ryan CM, Geckle MO (2000)**, Circumscribed cognitive dysfunction in middle-aged adults with type 2 diabetes, *Diabetes Care*, 23:1486-93.
12. **Sylwan RP, Rosin FM, Galera C (1999)**, Effect of practice and span length on the dual-task coordination executive test, *Braz J Med Biol Res*, 32(10):1263-8.

SUMMARY

ASSOCIATED FACTORS WITH COGNITIVE FUNCTION IN OLDER DIABETIC PATIENTS

Tam Ngoc Nguyen^{1,2}, Huyen Thi Thanh Vu^{1,2}, Anh Trung Nguyen^{1,2}

¹National Geriatric Hospital

²Hanoi Medical University

Objective: To investigate some associated factors with cognitive impairment in older diabetic patients. **Subjects and methods:** A cross-sectional study was conducted in National geriatric hospital in 10 months among 354 older diabetic patients, aged 60 years old or above. Cognitive function was evaluated by using MOCA (Montreal Cognitive Assessment) test. Socio-demographic (age, gender, area, educational level), clinical characteristics (history of fall, risk of fall, depression, sleep quality, hypertension) and diabetic characteristics (blood glucose, were noted. **Results:** Factors associated with higher odd ratio of cognitive impairment included: advanced age ≥ 80 (OR 6.3), low educational level (OR 4.7); rural area (OR 2.4); depression (OR 1.7); history of fall (OR 2.5); hypertension (OR 2.1); blood glucose uncontrolled (OR 3.7). **Conclusions:** Early diagnosis for cognitive impairment among older diabetic patients who had higher risks as above.

Keywords: cognitive impairment, diabetes, older people, MOCA test.

NGHIÊN CỨU ĐẶC ĐIỂM TUỔI, GIỚI, HÒA HỢP HLA VÀ MỐI LIÊN QUAN VỚI ĐÁI THÁO ĐƯỜNG Ở BỆNH NHÂN SAU GHÉP THẬN

Nguyễn Đức Thuận^{1*}, Đặng Thành Chung^{2**}

TÓM TẮT

Mục tiêu: Phân tích làm rõ đặc điểm tuổi, giới, hòa hợp HLA và mối liên quan đến phát triển đái tháo đường trên đối tượng sau ghép thận. **Phương pháp:** 508 bệnh nhân có thời gian sau ghép thận ≥ 3 tháng được theo dõi và điều trị sau ghép tại BV Việt Đức, từ 09/2017 đến 04/2018. Tất cả các bệnh nhân đều tự nguyện tham gia nghiên cứu. Thông tin tuổi, giới, mức độ hòa hợp kháng nguyên bạch cầu (HLA) của đối tượng nghiên cứu được thu thập qua bệnh án tuyển chọn trước ghép. Bệnh nhân được xét nghiệm chẩn đoán đái tháo đường theo tiêu chuẩn của Hiệp hội đái tháo đường Hoa Kỳ. **Kết quả:** Tuổi trung bình của đối tượng là $42,41 \pm 11,18$; nam giới chiếm 68,11%, nữ giới chiếm 31,89%; các đối tượng ghép có 2 và 3 alen hòa hợp chiếm tỉ lệ cao nhất là 26,91% và 23,23%; nhóm tuổi từ 50-59 chiếm tỉ lệ đái tháo đường cao nhất 41,03% sự khác biệt về tỉ lệ phân bố nhóm tuổi có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$; Tỉ lệ bệnh nhân bị đái tháo đường sau ghép thận là 15,35%, trong đó tỉ lệ đái tháo đường ở nam 17,63% cao hơn ở nữ 10,49% cao hơn so với nữ giới 1,81 lần với sự khác biệt có ý nghĩa thống kê $=0,038$. **Kết luận:** Kết quả cho thấy nhóm tuổi 50-59 chiếm tỉ lệ đái tháo đường cao nhất 41,03%, và nam giới có tỉ lệ mắc đái tháo đường sau ghép thận cao hơn nữ giới 1,81 lần đây là cơ sở giúp cá nhân hóa những đối tượng có nguy cơ cao để có chiến lược điều trị và biện pháp ngăn ngừa phát triển đái tháo đường sau ghép thận.

Từ khóa: tuổi, giới, HLA, đái tháo đường sau ghép thận.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Đái tháo đường sau ghép đề cập đến đái tháo đường xuất hiện sau ghép các tạng đặc hoặc sau ghép tủy và các tế bào gốc tạo máu ở những người trước đây không có tiền sử đái tháo đường [1], [2]. Ở bệnh nhân ghép thận đây là một biến chứng được biết khá rõ, gây ảnh hưởng đến chức năng và thời gian sống của bệnh

nhân. Một số nghiên cứu đã đánh giá ảnh hưởng của đái tháo đường sau ghép thận tới kết quả sau ghép thận. Theo kết quả của các nghiên cứu 10 năm gần đây, đái tháo đường sau ghép thận được xem như là một yếu tố tiên lượng độc lập gây giảm khả năng sống [3] và tăng các yếu tố nguy cơ gây tử vong do tất cả các nguyên nhân lên đến 87% và làm tăng tỉ lệ thất bại sau ghép khi so sánh với những người sau ghép không có tiểu đường [4]. Một số yếu tố nguy cơ được cho là có thể dẫn đến phát triển NODAT và cần được đánh giá để ngăn ngừa đái tháo đường ở bệnh nhân sau ghép thận. Tuổi là một yếu tố quan trọng trong phát triển đái tháo đường sau ghép thận. Những người ghép thận có tuổi trên 45 có khả năng phát triển đái tháo đường cao gấp 2,2 những người trẻ hơn

¹ Bộ môn - Khoa nội thần kinh, Bệnh viện Quân y 103

² Bộ môn Sinh lý bệnh, Học viện Quân y

*Tác giả thực hiện chính:

Nguyễn Đức Thuận

** Tác giả chịu trách nhiệm chính:

Đặng Thành Chung

Email: dangthanhchung@vmmu.edu.vn

Ngày tiếp nhận: 25/2/2021

Ngày phản biện: 1/3/2021

Ngày chấp nhận đăng: 25/3/2021

[5], và bằng chứng về tuổi có liên quan đến tăng nguy cơ phát triển đái tháo đường sau ghép thận đã được xác nhận [4]. Vấn đề giới cũng ảnh hưởng đến phát triển đái tháo đường sau ghép thận, nguy cơ phát triển đái tháo đường ở người nhận cũng cao hơn khi người hiến thận là nam giới [4]. Yếu tố di truyền có thể góp phần vào sự phát triển của đái tháo đường sau ghép thận, và mặc dù ảnh hưởng của các yếu tố di truyền khác nhau đã được đánh giá, việc xác định tính nhạy cảm về di truyền cho tất cả các bệnh nhân vẫn cần phải được tiếp tục nghiên cứu thêm. Trong những năm qua, một số kháng nguyên bạch cầu người (HLA - human leukocyte antigens) như HLA-B2 [6] và HLA-B27 [7] đã được phân tích và được coi như là yếu tố dự báo của đái tháo đường sau ghép thận. Gần đây, các kiểu hình HLA-B13 và HLA-B15 đã được xác định là các yếu tố dự báo độc lập của đái tháo đường sau ghép thận [8]. Tại Việt Nam đánh giá đặc điểm tuổi, giới, hòa hợp HLA và mối liên quan với đái tháo đường ở bệnh nhân sau ghép thận còn chưa được đánh giá một cách cụ thể, vì thế nghiên cứu của chúng tôi tập trung làm rõ vấn đề này.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Gồm 508 bệnh nhân, không có tiền sử sử dụng đái tháo đường trước đó, có thời gian sau ghép thận ≥ 3 tháng được theo dõi và điều trị sau ghép tại BV Việt Đức. Thời gian nghiên cứu từ 09/2017 đến 04/2018.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Thông tin tuổi, giới, mức độ hòa hợp kháng nguyên bạch cầu (HLA) của đối tượng nghiên cứu được thu thập qua bệnh án tuyển chọn trước ghép. Bệnh nhân được lấy máu vào buổi sáng trước khi ăn và uống thuốc ức chế miễn dịch.

Tiêu chuẩn chẩn đoán đái tháo đường sau ghép tạng: dựa trên tiêu chuẩn của Hiệp hội Đái tháo đường Hoa Kỳ (ADA - American Diabetes Association) đối với đái tháo đường tuýp 2 [9, 10], như sau: Glucose huyết tương lúc đói (nhịn ăn trước thời điểm xét nghiệm ít nhất 8 tiếng) $\geq 7,0$ mmol/ L (126 mg/ dL)/ hoặc Glucose huyết tương trong 2 giờ sau Nghiệm pháp gây tăng đường huyết theo đường uống (OGTT - Oral glucose tolerance test) ≥ 11.1 mmol/ L (200 mg/ dL)/ hoặc Glucose huyết tương bình thường ≥ 11.1 mmol/ L (200 mg/ dL), ở 3 lần đo khác nhau.

Tiêu chuẩn chẩn đoán tiền đái tháo đường: Glucose máu lúc đói 5,6 - 6,9 mmol/1 và glucose máu giờ thứ 2 của nghiệm pháp dung nạp glucose đường uống 7,8 - 11 mmol/1. Glucose lúc đói 5,6 - 6,9 mmol/1 và glucose máu giờ thứ 2 của nghiệm pháp dung nạp glucose đường uống $< 7,8$ mmol/1. Glucose lúc đói $< 5,6$ mmol/1 và glucose máu giờ thứ 2 của nghiệm pháp dung nạp glucose đường uống 7,8 - 11 mmol/1.

2.3. Phương pháp xử lý số liệu

Số liệu được xử lý theo các thuật toán thống kê y học sử dụng phần mềm Stata 12.0 với $p < 0,05$ sẽ được chấp nhận là sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.

2.4. Đạo đức nghiên cứu: bệnh nhân đồng ý tham gia nghiên cứu và đồng ý lấy máu làm xét nghiệm.

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Nhận xét bảng 1: Tổng số có 508 bệnh nhân đủ tiêu chuẩn lựa chọn nghiên cứu. Tuổi của quần thể nghiên cứu dao động từ 15 đến 75 trong đó: Nhóm tuổi từ 30-39 chiếm tỉ lệ cao nhất với 33,27%, tuổi trung bình của đối tượng là $42,41 \pm 11,18$ tuổi.

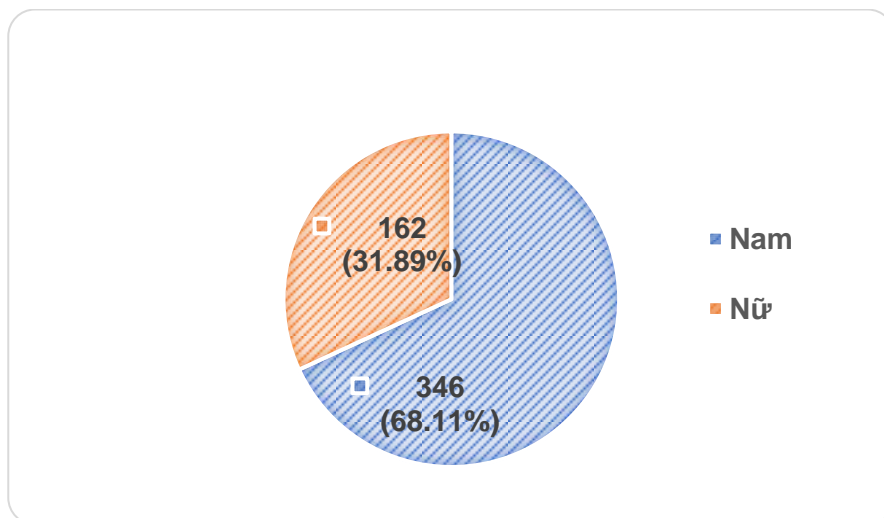
Nhận xét biểu đồ 1, 2: Trong 508 đối tượng nghiên cứu, có 353 đối tượng có thông tin về hòa hợp HLA. Trong đó, các đối tượng ghép có 2 và 3 alen hòa hợp chiếm tỉ lệ cao nhất là 26,91% và 23,23%.

Nhận xét bảng 2: Với đái tháo đường sau ghép thận, nhóm tuổi từ 50-59 chiếm tỉ lệ cao nhất 41,03%. Tỷ lệ phân bố về nhóm tuổi trong chẩn đoán đái tháo đường sau ghép thận là khác biệt có ý nghĩa thống kê với độ tin cậy 95% $p < 0,01$. Với tiền đái tháo đường, nhóm tuổi từ 40 - 49 chiếm tỉ lệ cao nhất 38,24%. Tỷ lệ phân bố

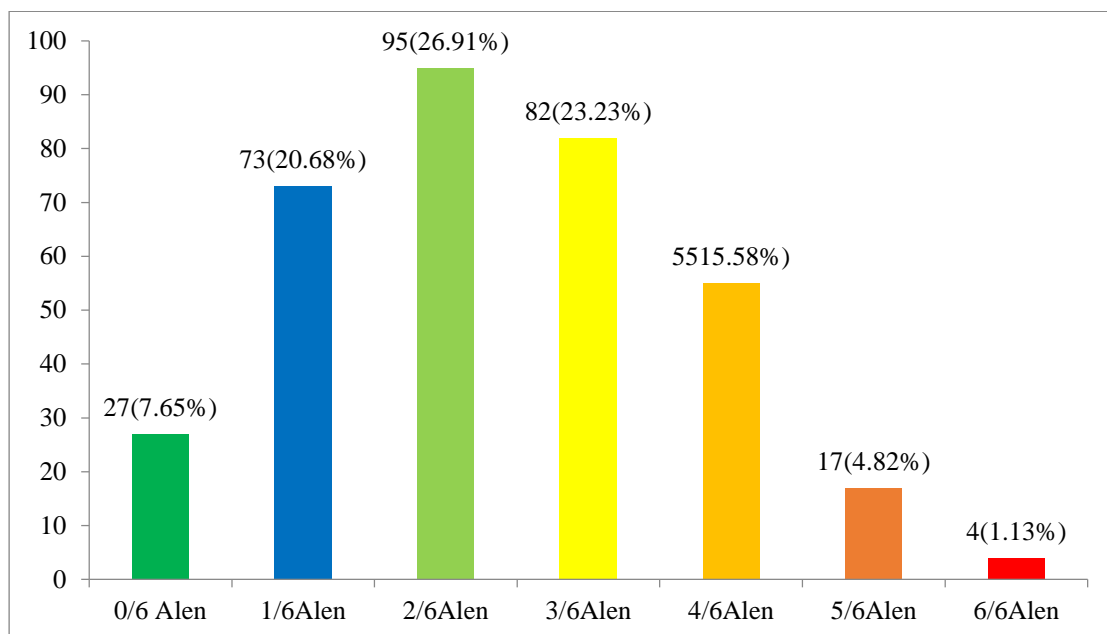
về nhóm tuổi trong chẩn đoán tiền đái tháo đường là khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p = 0,622$. Trong nhóm Glucose máu bình thường, nhóm tuổi 30-39 chiếm tỉ lệ cao nhất 38,13%. Tỷ lệ phân bố nhóm tuổi trong nhóm Glucose máu bình thường là khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p = 0,622$.

Bảng 1. Phân bố đối tượng nghiên cứu theo nhóm tuổi

Nhóm tuổi	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
< 20	5	0,98
20 – 29	49	9,65
30 – 39	169	33,27
40 – 49	148	29,13
50 – 59	96	18,90
≥ 60	41	8,07
Tổng số	508	100
Tuổi trung bình	42,41±11,18	
Min-Max	15 - 75	



Biểu đồ 1. Phân bố đối tượng nghiên cứu theo giới.



Biểu đồ 2. Phân bố đối tượng nghiên cứu theo sự hoà hợp HLA

Bảng 2. Liên quan giữa đái tháo đường sau ghép thận và tiền đái tháo đường theo nhóm tuổi.

Nhóm tuổi	Đái tháo đường n (%)	Tiền đái tháo đường n (%)	Glucose bình thường n (%)
<20	1 (1,28)	0 (0,00)	4 (1,01)
20-29	1 (1,28)	3 (8,82)	45 (11,36)
30-39	9 (11,54)	9 (26,47)	151 (38,13)
40-49	19 (24,36)	13 (38,24)	116 (29,29)
50-59	32 (41,03)	6 (17,64)	58 (14,65)
≥60	16 (20,51)	3 (8,82)	22 (5,56)
Tổng số	78 (100)	34 (100)	396 (100)
p	< 0,01	0,622	0,622

Bảng 3. Liên quan giữa đái tháo đường (ĐTĐ) sau ghép thận và tiền đái tháo đường với giới.

Giới	ĐTĐ (n,%)	Glucose BT và Tiền ĐTĐ (n, %)	Tổng số (n, %)	P	OR
Nam	61 (17,63)	287 (82,37)	346 (100)	P=0,038	1,81
Nữ	17 (10,49)	145 (89,51)	162 (100)		
Tổng	78 (15,35)	432 (84,55)	508 (100)		

Nhận xét: Tỷ lệ bệnh nhân bị đái tháo đường sau ghép thận là 15,35%. Trong số 346 bệnh nhân nam, có 61 bệnh nhân được chẩn đoán đái tháo đường sau ghép thận chiếm tỷ lệ 17,63%. Trong 162 bệnh nhân nữ có 17 bệnh nhân được chẩn đoán đái tháo đường sau ghép thận chiếm 10,49%. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p = 0,038$. Bệnh nhân nam có tỷ lệ mắc đái tháo đường sau ghép thận cao hơn nữ 1,81 lần.

4. BÀN LUẬN

Trong nghiên cứu này đối tượng suy thận mạn có chỉ định ghép thận có tuổi dao động trong khoảng 15 đến 75 tuổi, với độ tuổi trung bình là $42,41 \pm 11,18$. Tuổi trung bình của đối tượng trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn so với kết quả trong nghiên cứu của Nguyễn Văn Thuần với tuổi trung bình của bệnh nhân là $36,84 \pm 9,97$ năm [11] và tương đương với Lê Thị Hương Thủy $40,9 \pm 10,5$ [12]. Có kết quả này là do đây là độ tuổi bị mắc các bệnh dẫn đến suy thận nhiều nhất. Tuy nhiên ở các nước phát triển trên thế giới những đối tượng có chỉ định ghép thận thường có độ tuổi cao hơn so với nghiên cứu của chúng tôi, như trong một phân tích thống kê tổng hợp của Margaret và cộng sự trên 4.839 đối tượng có chỉ định ghép thận thì độ tuổi trung bình là $62,6 \pm 14,0$ ở nam giới và $64,0 \pm 12,6$ ở nữ giới [13]. Điều này có thể do một phần điều kiện chăm sóc y tế ở các nước phát triển tốt hơn, đặc biệt có thể do cơ cấu gây suy thận là khác nhau giữa các nước phát triển và đang phát triển, đái tháo đường và tăng huyết áp là nhóm đối tượng chủ yếu gây ra suy thận ở các nước phát triển nhóm đối tượng này thường cao tuổi, trong khi Việt Nam nguyên nhân gây suy thận chủ yếu là viêm cầu thận mạn tính [11]. Việt Nam cũng có xu hướng tăng độ tuổi bệnh nhân có chỉ định ghép thận, điều này được thể hiện qua kết quả nghiên cứu của chúng tôi so với nghiên cứu của

Nguyễn Văn Thuần hay của Lê Thị Hương Thủy [11], [12].

Tuổi cao được cho là yếu tố nguy cơ quan trọng cho phát triển đái tháo đường sau ghép thận. Coisio và cộng sự đã chỉ ra người nhận tuổi trên 45 có nguy cơ phát triển đái tháo đường sau ghép thận cao gấp 2,2 lần so với người trẻ hơn ở cùng một thời điểm ghép với $p < 0,0001$ [5]. Tương tự, trong một phân tích của Hệ thống dữ liệu thận của Hoa Kỳ trên 11000 người được ghép thận trong khoảng thời gian 1996 – 2000, Kasiske và cộng sự đã chỉ ra có mối liên quan chặt chẽ giữa tuổi cao với đái tháo đường sau ghép thận [4]. Khi so sánh giữa khoảng tuổi 18 – 44 với khoảng 45 – 59, nguy cơ tương đối của đái tháo đường sau ghép thận ở nhóm tuổi cao là 1,9 với $p < 0,0001$, trong khi những người ≥ 60 có nguy cơ tương đối là 2,09 với $p < 0,0001$ [5]. Chúng tôi tiến hành đánh giá sự khác nhau về tỷ lệ bị đái tháo đường sau ghép thận giữa các nhóm tuổi, kết quả cho thấy nhóm tuổi 50 – 59 chiếm tỷ lệ cao nhất là 41,03%, nhóm ≥ 60 chiếm 20,51%, sự khác biệt về tỷ lệ đái tháo đường sau ghép thận giữa các nhóm tuổi có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$. Kết quả của chúng tôi cũng cho thấy ở nhóm tuổi dưới 59 tuổi càng cao tỷ lệ mắc đái tháo đường sau ghép thận càng cao, điều này phù hợp với các kết quả nghiên cứu khác trên thế giới, tuy nhiên ở nhóm tuổi ≥ 60 , tỷ lệ này giảm xuống. Sự khác biệt này có thể do ở nhóm tuổi này bệnh nhân bị suy thận giai đoạn cuối tỷ lệ tử vong cao hơn so với các nước phát triển trên thế giới.

Trong nghiên cứu của chúng tôi nam giới chiếm 68,11% cao gấp đôi so với nữ giới chiếm 31,89%. Kết quả này tương đương với nghiên cứu của tác giả Trần Ngọc Sinh thực hiện trên 176 bệnh nhân ghép thận tại bệnh viện Chợ Rẫy, tỷ lệ nam/nữ là 122/54 tương đương với tỷ lệ nam là 69,3% [14]. Trong khi đó tỷ lệ nam/nữ của một số nghiên cứu khác trên

thế giới cho tỉ lệ tương đương giữa hai giới. Trong nghiên cứu của Tse và cộng sự tỉ lệ nam/nữ là 122/99 (nam chiếm tỉ lệ là 55,2%) [15]. Điều này cho thấy ở Việt Nam, tỉ lệ ghép thận ở nam giới cao hơn rất nhiều so với nữ giới, có lẽ do nam giới là nhóm đối tượng có nguy cơ suy thận cao hơn. Sự phân bố theo giới của Việt Nam cũng rất khác biệt so với các nghiên cứu khác trên thế giới. Để làm rõ vấn đề này cần phải thực hiện nghiên cứu sâu hơn về các yếu tố nguy cơ và cơ chế bệnh sinh của suy thận liên quan đến giới tính ở Việt Nam.

Yếu tố giới tính ít được nhắc đến trong nguy cơ phát triển đái tháo đường sau ghép thận, mặc dù số ít nghiên cứu cho rằng người hiến tặng là nam giới có nguy cơ phát triển đái tháo đường sau ghép thận cao hơn nữ giới. Trong nghiên cứu của chúng tôi cho thấy không có sự khác biệt về giới trong sự phát triển đái tháo đường sau ghép thận.

Trong số các yếu tố nguy cơ liên quan đến cấy ghép dẫn đến sự phát triển đái tháo đường sau ghép thận, có nói đến sự hòa hợp HLA (human leukocyte antigens) giữa người hiến tặng và người nhận. Ít hòa hợp HLA làm tăng nguy cơ phát triển đái tháo đường sau ghép thận. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỉ lệ bệnh nhân được hiến tặng bởi người tình nguyện khác huyết thống chiếm tỉ lệ cao nhất 77,36% và tương ứng với đó là sự hòa hợp HLA có 2 và 3 alen hòa hợp chiếm tỉ lệ cao nhất là 26,91% và 23,23%. Như vậy đây cũng là một trong những yếu tố nguy cơ quan trọng chiếm tỉ lệ lớn có thể tham gia vào cơ chế phát triển đái tháo đường sau ghép thận ở các đối tượng tham gia vào nghiên cứu này.

5. KẾT LUẬN

Kết quả cho thấy nhóm tuổi 50-59 chiếm tỉ lệ đái tháo đường cao nhất 41,03%, và nam giới có tỉ lệ mắc đái tháo

đường sau ghép thận cao hơn nữ giới 1,81 lần đây là cơ sở giúp cá nhân hóa những đối tượng có nguy cơ cao để có chiến lược điều trị và biện pháp ngăn ngừa phát triển đái tháo đường sau ghép thận.

Lời cảm ơn

Chúng tôi xin chân thành cảm ơn Học viện Quân y; Bộ môn Sinh lý bệnh, Học viện Quân y đã giúp đỡ chúng tôi hoàn thành nghiên cứu này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Viberti G (2001)**, Diabetes mellitus: A major challenge in transplantation. *Transplantation Proceedings*, 33(5A):3S - 7S.
2. **Woo M, Przepiorka D, Ippoliti C et al (1997)**, Toxicities of tacrolimus and cyclosporin A after allogeneic blood stem cell transplantation, *Bone Marrow Transplant*, 20(12):1095-8.
3. **Cosio FG, Pesavento TE, Kim S, et al (2002)**, Patient survival after renal transplantation: IV. Impact of post-transplant diabetes, *Kidney Int*, 62(4):1440-1446.
4. **Kasiske BL, Snyder JJ, Gilbertson D, et al (2003)**, Diabetes mellitus after kidney transplantation in the United States, *Am J Transplant*, 3(2):178-185.
5. **Cosio FG, Pesavento TE, Osei K, et al (2001)**, Post-transplant diabetes mellitus: increasing incidence in renal allograft recipients transplanted in recent years, *Kidney Int*, 59(2):732-737.
6. **Sumrani NB, Delaney VERA, Ding ZK, et al (1991)**, Diabetes mellitus after renal transplantation in the cyclosporine era--an analysis of risk factors, *Transplantation*, 51(2): 343-347.
7. **Hjelmsaeth J, Hartmann A, Kofstad J, et al (1997)**, Glucose

- intolerance after renal transplantation depends upon prednisolone dose and recipient age, *Transplantation*, 64(7):979-83.
8. **Bee YM, et al (2011)**, Incidence and risk factors for development of new-onset diabetes after kidney transplantation, *Ann Acad Med Singapore*, 40(4):160-7.
 9. **Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus (2003)**, Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus, *Diabetes Care*, 26(11):3160-3167.
 10. **American Diabetes Association (2010)**, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus, *Diabetes Care*, 33(Suppl 1): S62-S69.
 11. **Nguyễn Văn Thuận (2013)**, Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, chức năng thận ghép và rối loạn lipid máu ở bệnh nhân sau ghép thận, *Học viện Quân y*.
 12. **Trương Văn Việt, Từ Thành Trí Dũng (2005)**, Kết quả các trường hợp ghép thận tại Bệnh viện Chợ Rẫy Tạp chí Y học Việt Nam, Tổng hội Y-Dược học Việt Nam, 503-07.
 13. **Margaret KY, Lyles CR, Bent-Shaw LA (2012)**, Risk factor, age and sex differences in chronic kidney disease prevalence in a diabetic cohort: The Pathways Study, *American journal of nephrology*. 36(3):245-251.
 14. **Trần Ngọc Sinh (2000)**, Suy nghĩ qua theo dõi các trường hợp ghép thận tại Trung Quốc, in *Kỷ yếu công trình 1992-2000*, Hội nghị tổng kết chương trình ghép thận, Bệnh viện Chợ Rẫy, 6-79.
 15. **Tse KC, Lam M.F, Yip PS, et al (2004)**, A long-term study on hyperlipidemia in stable renal transplant recipients, *Clin Transplant*, 18(3):274-80.

SUMMARY**CHARACTERISTICS OF AGE, GENDER, HUMAN LEUKOCYTE ANTIGEN (HLA) MATCHING, AND RELATIONSHIP WITH THE NEW-ONSET DIABETES MELLITUS AFTER RENAL TRANSPLANTATION**Nguyen Duc Thuan¹, Dang Thanh Chung^{2*}¹Department of Neurology, Military Hospital 103, Vietnam Military Medical University²Department of Pathophysiology, Vietnam Military Medical University

Objectives: Investigate the characteristics of age, gender, human leukocyte antigen (HLA) matching, and relationship with the new-onset diabetes mellitus after renal transplantation. **Subjects and methods:** We recruited 508 patients more than three months after the kidney transplant at Viet Duc University Hospital from September 2017 to April 2018 in the study. All patients volunteered to participate in the research and collecting the information on age, gender, and (HLA) matching of study subjects through pre-transplant selection records. Patients diagnosed with diabetes according to the American Diabetes Association. **Results:** Average age of patients was 42.41 ± 11.18 ; male accounted for 68.11%, female for 31.89%; HLA matching with 2 and 3 alleles were 26.91% and 23.23%, respectively; the age group 50-59 onset diabetes were the highest proportion as 41.03%, with $p < 0.01$; The prevalence of diabetes in male is 17.3%, higher than that of female 10.49% with the difference having a statistically significant difference $p = 0.038$. **Conclusion:** The results show that age and gender factors are related to the development of diabetes after kidney transplantation, which is the basis for personalizing high-risk subjects to develop treatment strategies and preventive the new-onset diabetes mellitus after renal transplantation.

Key words: Age, gender, HLA, new-onset diabetes mellitus after renal transplantation.

ĐẶC ĐIỂM MỘT SỐ BIẾN CHỨNG SỚM Ở BỆNH NHÂN SAU GHÉP THẬN

Đặng Thành Chung^{2,*}, Nguyễn Đức Thuận^{1,**}

TÓM TẮT

Mục tiêu: Phân tích đặc điểm một số biến chứng ở bệnh nhân 3 tháng sau ghép thận. **Phương pháp:** Gồm 508 bệnh nhân có thời gian sau ghép thận ≥ 3 tháng được theo dõi và điều trị sau ghép tại BV Việt Đức, từ 09/2017 đến 04/2018. Tiến hành khám lâm sàng, làm xét nghiệm cận lâm sàng sinh hóa và huyết học. Chẩn đoán tăng huyết áp theo tiêu chuẩn của Hội tim mạch học Việt Nam; Chẩn đoán và phân độ thiếu máu ở bệnh nhân bệnh thận theo tiêu chuẩn của tổ chức y tế thế giới WHO. Chẩn đoán rối loạn lipid máu theo tiêu chuẩn của Hội Tim mạch học Việt Nam. **Kết quả:** Trong 508 đối tượng nghiên cứu: có 269 (52,95%) bệnh nhân có tăng huyết áp; có 56 (11,05%) bệnh nhân thiếu máu; có 318 (62,6%) bệnh nhân có rối loạn ít nhất 1 thành phần lipid máu. **Kết luận:** Kết quả của nghiên cứu cung cấp một cách khách quan tỉ lệ các biến chứng quan trọng sau ghép thận bao gồm tăng huyết áp, thiếu máu, và rối loạn lipid. Đây là những biến chứng quan trọng có liên quan trực tiếp đến chức năng tim mạch, kết quả ghép cũng như thời gian sống của bệnh nhân sau ghép. Trên cơ sở đó giúp các bác sĩ lâm sàng có dữ liệu chi tiết về các biến chứng này và biện pháp can thiệp phù hợp.

Từ khóa: tăng huyết áp, thiếu máu, rối loạn lipid, sau ghép thận.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Tăng huyết áp là một biến chứng thường gặp và nghiêm trọng sau ghép thận [1]. Đây là một yếu tố nguy cơ quan trọng đối gây bệnh lý tim mạch và tử vong ở bệnh nhân được cấy ghép [2]. Hơn nữa, đây là một yếu tố nguy cơ cao làm suy giảm khả năng sống của thận trên đối tượng sau ghép [3], [4]. Trong những năm gần đây, ngày càng có nhiều sự quan tâm đến quản lý tăng huyết áp sau ghép, vì đây là một công cụ tiềm năng để cải thiện việc ghép và thời gian sống của bệnh nhân.

Thiếu máu sau ghép thận là biến chứng phổ biến ở những bệnh sau ghép, với tỉ lệ từ 20–51% tại các thời điểm khác nhau sau khi ghép [5], [6]. Thiếu máu sau ghép đã được chứng minh là có liên quan tiêu cực với tình trạng sau ghép như: tỷ lệ tử vong cao hơn [6], suy thận ghép [7], suy tim sung huyết [8] và giảm mức lọc cầu thận [9]. Mặc dù vậy biến chứng này vẫn chưa được nghiên cứu kỹ lưỡng, và chỉ một trong những nghiên cứu trên đã phân loại bệnh nhân theo nồng độ hemoglobin [7]. Có nhiều yếu tố liên quan đến thiếu máu sau ghép bao gồm: thiếu sắt, suy giảm chức năng thận, sử dụng thuốc ức chế miễn dịch, sử dụng thuốc tác động lên trục renin angiotensin, nhiễm trùng, tuổi của người hiến tặng ...[10]. Tuy nhiên, chỉ có một số nghiên cứu cho thấy mối liên quan giữa căn nguyên thiếu máu (chủ yếu là thiếu sắt [11]) với tiên lượng bệnh nhân sau ghép.

¹ Bộ môn - Khoa nội thần kinh, Bệnh viện Quân y 103

² Bộ môn Sinh lý bệnh, Học viện Quân y

* Tác giả thực hiện chính:

Nguyễn Đức Thuận

** Tác giả chịu trách nhiệm chính:

Đặng Thành Chung

Email: dangthanhchung@vmmu.edu.vn

Ngày tiếp nhận: 25/2/2021

Ngày phản biện: 28/2/2021

Ngày chấp nhận đăng: 25/3/2021

Các bất thường về lipid là những phát hiện thường xuyên ở những người được ghép thận, mặc dù chức năng thận thường bình thường hoặc gần bình thường [12]. Do xuất hiện với tỷ lệ cao của xơ vữa động mạch trên bệnh nhân ghép thận, vì vậy rối loạn lipid nên được coi như một yếu tố nguy cơ quan trọng gây bệnh lý tim mạch sau ghép, việc phát hiện và can thiệp rối loạn lipid máu có tiềm năng quan trọng để cải thiện kết quả sau khi ghép thận [13]. Trong nghiên cứu này, chúng tôi *khảo sát tỉ lệ và mức độ các biến chứng liên quan đến tăng huyết áp, thiếu máu, và rối loạn lipid trên bệnh nhân 3 tháng sau ghép thận.*

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1 Đối tượng nghiên cứu

Gồm 508 bệnh nhân suy thận mạn giai đoạn IIIb – IV được điều trị tại BV Việt Đức tình trạng toàn thân tương đối tốt, huyết áp và các chỉ số sinh được kiểm soát ổn định trước khi ghép, sau đó tiến hành thu thập số liệu sau ghép ≥ 3 tháng. Thời gian nghiên cứu từ 09/2017 đến 04/2018. Tất cả các bệnh nhân đều tự nguyện tham gia.

2.2 Phương pháp nghiên cứu

Tiến hành khám lâm sàng gồm: Khám tim mạch (nhịp tim, huyết áp); Khám thiếu máu (da xanh, niêm mạc nhợt...). Làm xét nghiệm cận lâm sàng: bệnh nhân được lấy máu vào buổi sáng trước khi ăn và uống thuốc ức chế miễn dịch làm xét nghiệm sinh hóa và huyết học.

Chẩn đoán tăng huyết áp: Theo tiêu chuẩn của Hội tim mạch học Việt Nam năm 2018

Chẩn đoán và phân độ thiếu máu ở bệnh nhân bệnh thận: Theo tiêu chuẩn của tổ chức y tế thế giới WHO bệnh nhân bệnh thận mạn người lớn (>16 tuổi) được chẩn đoán thiếu máu khi nồng độ Hemoglobin (Hb) $<130\text{g/L}$ ở nam, và $<120\text{g/L}$ ở nữ [14].

Chẩn đoán rối loạn lipid máu: Theo Hội Tim mạch học Việt Nam rối loạn lipid máu

khi có một hoặc nhiều các rối loạn sau:

- Tăng Cholesterol huyết tương: tăng giới hạn 5,2 đến 6,2 mmol/l (200 – 239 mg/dl); tăng cholesterol máu khi $> 6,2$ mmol/l (> 240 mg/dl).

- Tăng TG (Triglycerid) trong máu: tăng giới hạn từ 2,26 – 4,5 mmol/l (200-400 mg/dl); tăng TG từ 4,5 – 11,3mmol/l (400-1000mg/dl); rất tăng TG máu $> 11,3$ mmol/l (> 1000 mg/dl).

- Giảm HDL-C (High Density Lipoprotein Cholesterol): khi HDL-C máu $< 0,9$ mmol/l ($< 35\text{mg/dl}$)

- Tăng LDL-C (Low Density Lipoprotein Cholesterol): tăng giới hạn 3,4 – 4,1 mmol/l (130-159 mg/dl); tăng nhiều khi $> 4,1$ mmol/l (>160 mg/dl).

- Rối loạn lipid máu kiểu hỗn hợp: khi Cholesterol $> 6,2$ mmol/l và TG trong khoảng 2,26 – 4,5 mmol/l.

Sau khi các thông tin và số liệu đã được thu thập đầy đủ tiến hành phân tích trình bày dưới dạng tần suất và tỷ lệ phần trăm.

2.3. Phương pháp xử lý số liệu

Số liệu được xử lý theo các thuật toán thống kê y học sử dụng phần mềm Stata 12.0 với $p < 0,05$ sẽ được chấp nhận là sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.

2.4. Đạo đức nghiên cứu: bệnh nhân đồng ý tham gia nghiên cứu và đồng ý lấy máu làm xét nghiệm.

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Nhận xét biểu đồ 1: Trong 508 đối tượng nghiên cứu, có 269 bệnh nhân có tăng huyết áp, chiếm 52,95% tổng số bệnh nhân.

Trong 508 bệnh nhân, 452 bệnh nhân không có thiếu máu, chiếm 88,95%, không có bệnh nhân nào thiếu máu rất nặng. Tổng số BN thiếu máu là 11,05% (biểu đồ 2).

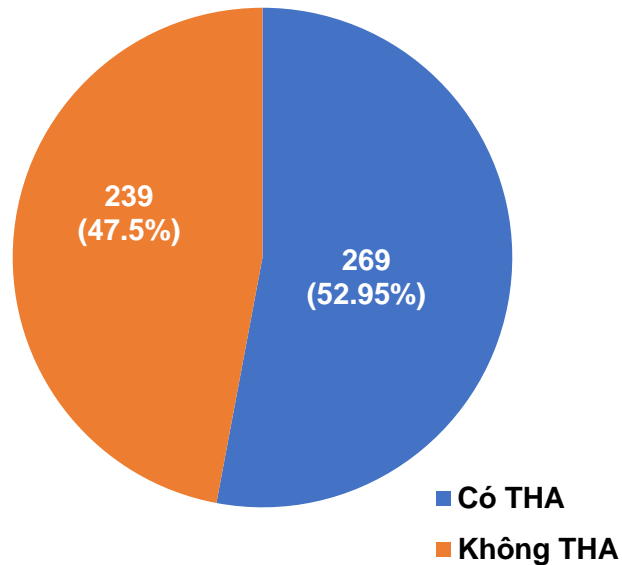
Trong 508 đối tượng nghiên cứu, có 318 bệnh nhân có rối loạn ít nhất 1 thành phần Lipid máu, chiếm 62,6%.

4. BÀN LUẬN

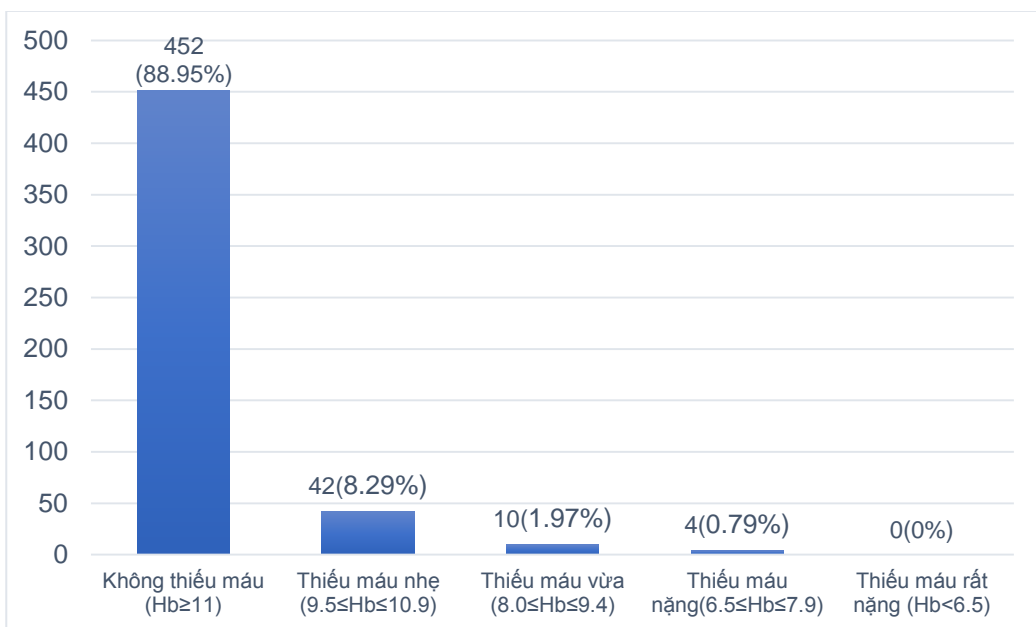
Tăng huyết áp là biến chứng phổ biến

gặp ở 70% - 80% bệnh nhân ở giai đoạn sớm sau ghép và một số trường hợp huyết áp có thể trở về bình thường ở giai đoạn muộn hơn [15]. Những bệnh nhân bị thải ghép mạn tính thì hầu hết bị tăng huyết áp.

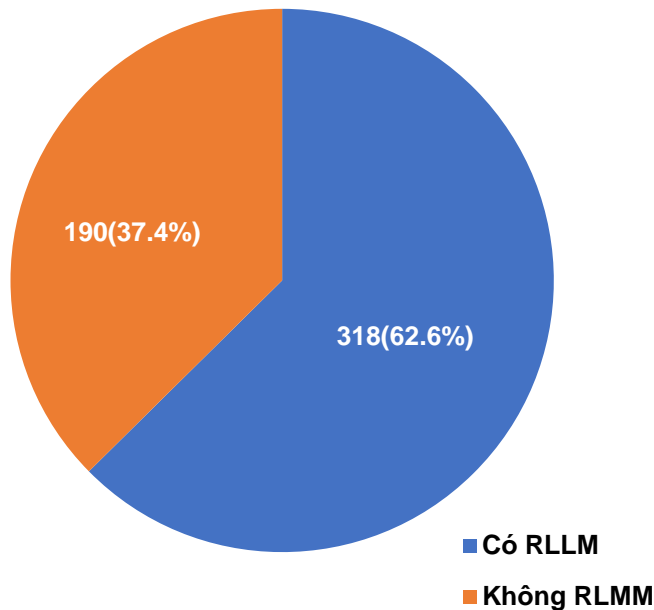
Trong nghiên cứu của chúng tôi tỉ lệ bệnh nhân có tăng huyết áp chiếm 52,95%, tỉ lệ này thấp hơn ở một số nghiên cứu có thể do bệnh nhân sau ghép đã bước vào giai đoạn ổn định.



Biểu đồ 1. Tỷ lệ BN tăng huyết áp



Biểu đồ 2. Tỷ lệ bệnh nhân thiếu máu



Biểu đồ 3. Tỷ lệ bệnh nhân rối loạn ít nhất 1 thành phần lipid máu

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỉ lệ bệnh nhân thiếu máu với các mức độ khác nhau chiếm 11,05%. Thiếu máu sau ghép thận là một biến chứng khá phổ biến. Nguyên nhân quan trọng của nó gắn liền với chức năng thận ghép bị suy giảm. Các yếu tố khác liên quan là việc sử dụng những thuốc ức chế miễn dịch, thiếu sắt, nhiễm trùng độ tuổi người hiến tạng, phản ứng thải ghép, sự gia tăng tình trạng viêm, và sự thiếu hụt Erythropoietin [16-18].

Rối loạn lipid máu là biến chứng hay gặp sau ghép thận. Đối tượng có rối loạn ít nhất một thành phần lipid máu trong nghiên cứu của chúng tôi chiếm 62,6%. Tỷ lệ bệnh nhân có ít nhất 1 rối loạn lipid máu cũng được thống kê trong nghiên cứu của Djamali [19]. Mức độ rối loạn chuyển hóa lipid ở các bệnh nhân ghép thận thay đổi tùy thuộc vào mức xác định có rối loạn chuyển hóa lipid, loại thuốc ức chế miễn dịch được dùng và thời điểm thực hiện

cuộc nghiên cứu và các yếu tố khác.

5. KẾT LUẬN

Kết quả của nghiên cứu cung cấp một cách khách quan tỉ lệ các biến chứng quan trọng sau ghép thận bao gồm tăng huyết áp, thiếu máu, và rối loạn lipid. Đây là những biến chứng quan trọng có liên quan trực tiếp đến chức năng tim mạch, kết quả ghép cũng như thời gian sống của bệnh nhân sau ghép. Trên cơ sở đó giúp các bác sĩ lâm sàng có dữ liệu chi tiết về các biến chứng này và biện pháp can thiệp phù hợp.

Lời cảm ơn

Chúng tôi xin chân thành cảm ơn Học viện Quân y; Bộ môn Sinh lý bệnh, Học viện Quân y đã giúp đỡ chúng tôi hoàn thành nghiên cứu này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Midtvedt K, Neumayer HH (2000), Management strategies for posttransplant hypertension,

- Transplantation, 70(11 Suppl): Ss64-69.
2. **Tutone VK, Mark PB, Stewart GA, et al (2005)**, Hypertension, antihypertensive agents and outcomes following renal transplantation, *Clin Transplant*, 19(2):181-192.
 3. **Mitsnefes MM, Omoloja A, McEnery PT (2001)**, Short-term pediatric renal transplant survival: blood pressure and allograft function, *Pediatr Transplant*, 5(3):160-5.
 4. **Mitsnefes MM, Khoury PR, McEnery PT, (2003)**, Early posttransplantation hypertension and poor long-term renal allograft survival in pediatric patients, *J Pediatr*, 143(1):98-103.
 5. **Shibagaki Y, Shetty A (2004)**, Anaemia is common after kidney transplantation, especially among African Americans, *Nephrol Dial Transplant*, 19(9): 2368-2373.
 6. **Gafter-Gvili A, Ayalon-Dangur I, Cooper L, et al (2017)**, Posttransplantation anemia in kidney transplant recipients: A retrospective cohort study, *Medicine (Baltimore)*, 96(32):e7735.
 7. **Huang Z, Song T, Fu L, Rao Z, et al (2015)**, Post-renal transplantation anemia at 12 months: prevalence, risk factors, and impact on clinical outcomes, *Int Urol Nephrol*, 47(9):1577-1585.
 8. **Rigatto C, Parfrey P, Foley R, et al (2002)**, Congestive heart failure in renal transplant recipients: risk factors, outcomes, and relationship with ischemic heart disease, *J Am Soc Nephrol*, 13(4):1084-1090.
 9. **Choukroun G, Kamar N, Dussol B, et al (2012)**, Correction of postkidney transplant anemia reduces progression of allograft nephropathy, *J Am Soc Nephrol*, 23(2): 360-8.
 10. **Heinze G, Mitterbauer C, Regele H, et al (2006)**, Angiotensin-converting enzyme inhibitor or angiotensin II type 1 receptor antagonist therapy is associated with prolonged patient and graft survival after renal transplantation, *J Am Soc Nephrol*, 17(3): 889-99.
 11. **Eisenga MF et al (2006)**, Iron deficiency, anemia, and mortality in renal transplant recipients, *Transpl Int*, 29(11):1176-1183.
 12. **Kasiske B, Cosio FG, Beto J, Bolton K, et al (2004)**, Clinical practice guidelines for managing dyslipidemias in kidney transplant patients: a report from the Managing Dyslipidemias in Chronic Kidney Disease Work Group of the National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative, *Am J Transplant*, Suppl 7:13-53.
 13. **Hami M, Mojahedi MJ, Naghibi M, et al (2010)**, Cyclosporine trough levels and its side effects in kidney transplant recipients, *Iran J Kidney Dis*, 4(2): 53-157.
 14. **McMurray J, Kdigo PP (2012)**, Clinical practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease, 2:1-335.
 15. **Đỗ Tất Cường và cs (2002)**, Theo dõi, điều trị người cho và nhận sau ghép thận, *Tạp chí Thông tin Y – Dược*, 6: 29-33.

SUMMARY**CHARACTERISTICS OF EARLY POSTOPERATIVE
COMPLICATIONS IN KIDNEY TRANSPLANTATION**Dang Thanh Chung^{2*}, Nguyen Đức Thuận¹¹*Department of Neurology, Military Hospital 103*²*Department of Pathophysiology, Vietnam Military Medical University*

Objectives: Characterization of complications in patients three months after a kidney transplant. **Subjects and methods:** Including 508 patients with kidney post-transplant more than three months who are followed up and treated after transplantation at Viet Duc Hospital, from September 2017 to April 2018. Carry out the clinical examination, make biochemical, and hematological laboratory tests. Diagnosis of hypertension and dyslipidemia according to the standards of the Vietnam National Heart Association; Diagnosis and grading of anemia in patients with kidney disease according to the standards of the World Health Organization. **Results:** In 508 subjects: 269 (52.95%) patients with hypertension; 56 (11.05%) patients with anemia; There are 318 (62.6%) patients with disorder of at least 1 component of lipid blood. **Conclusion:** The results of the study objectively provide the ratios of significant post-transplant complications, including hypertension, anemia, and lipid disorders. These are important complications that are directly related to cardiovascular function, transplant results, and patient survival after transplantation. On that basis, it helps clinicians to have detailed data on these complications and appropriate interventions.

Key words: hypertension, anemia, lipid disorders, after kidney transplantation.

NGHIÊN CỨU TÁC ĐỘNG CỦA EBV LÊN MÔI TRƯỜNG VI THỂ KHỐI U VÀ ĐỘT BIẾN LIÊN QUAN TÍN HIỆU HOẠT HÓA NF- κ B Ở LYMPHOMA HỆ THẦN KINH TRUNG ƯƠNG NGUYÊN PHÁT

Hoàng Thị Mai Thanh^{1,2,4*}, Colm Keane³, Joshua Tobin^{3,4}, Dipti Talaulikar^{5,6}, Sanjiv Jain⁷, Frank Vari⁴, Clare Gould⁴, Santiyagu Francis³, Maher Gandhi^{2,3}

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá tác động của EBV lên môi trường vi thể khối u và mô hình đột biến liên quan đến tín hiệu NF- κ B ở PCNSL. **Phương pháp:** Mẫu mô bệnh học được thu thập từ 39 bệnh nhân PCNSL và 18 EBV+ PCNSL ở bệnh viện Princess Alexandra và Canberra (Úc). Hệ thống đếm phân tử kỹ thuật số NanoString đo mức độ biểu hiện gene của các immune effectors (CD4+, CD8+, CD137, CD56); immune checkpoints (PD-L1, PD-L2, TIM3, LAG3) và Macrophage (CD68 và CD163) để đánh giá TME trên PCNSL. Target Sequencing (Illumina) được thực hiện nhằm phát hiện đột biến liên quan đến các gene tham gia vào tín hiệu NF- κ B. **Kết quả:** EBV+PCNSL thể hiện rõ môi trường ức chế miễn dịch bởi sự tăng cao của PD-L1, PD-L2, TIM3, LAG3 và M2 macrophage (CD163/CD68 ($p < 0.05$)). Điều này khiến các phản ứng miễn dịch ở môi trường có EBV trở nên kém hiệu quả, góp phần thúc đẩy khối u phát triển. 80% bệnh nhân PCNSL xuất hiện đột biến liên quan đến hoạt hóa tín hiệu NF- κ B: MYD88 (64%), CD79A/B (56%), CARD11 (13%) and TBL1XR1 (33%). Trong đó, đột biến gene MYD88 và CD79B/A gây hoạt hóa NF- κ B thường xuất hiện đồng thời. Ngược lại, EBV+PCNSL có tần số xuất hiện đột biến thấp hơn hẳn (22%) ($p < 0.05$) với mô hình đột biến riêng lẻ. **Kết luận:** EBV đóng vai trò quan trọng trong việc thúc đẩy khối u chủ yếu thông qua việc tạo ra môi trường ức chế miễn dịch hơn tác động đến con đường đột biến.

Từ khóa: EBV+PCNSL, MYD88, CD79A/B, môi trường khối u ức chế miễn dịch

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Lymphoma hệ thần kinh trung ương nguyên phát (Primary Central Nervous

System Lymphoma-PCNSL) là một trong những thể bệnh hiếm và rất ác tính của lymphoma non-Hodgkin, thường xảy ra khu trú tại hệ thần kinh trung ương [4]. Tiên lượng sống trên bệnh nhân PCNSL thường rất thấp, đặc biệt là các bệnh nhân có hệ miễn dịch suy yếu với EBV dương tính. Một số mô hình đột biến đặc trưng cho PCNSL đã được tìm thấy như: đột biến điểm dẫn đến việc hoạt hóa tín hiệu NF- κ B (đột biến ở gene MYD88, CD79A/B, CARD11, TBL1XR1, PRDM1 và CREBBP) [10] và sự mất biểu hiện của nhóm gene HLA I và HLA II [3]. Hậu quả của các biến đổi này khiến tế bào ung thư thoát khỏi sự rà soát của hệ miễn dịch và phát triển mạnh [10,11]. Thanh Hoàng và cộng sự (2020) đã chỉ ra PCNSL có sự tăng đáng

¹ Trường Đại Học Y Dược, Huế

² Viện nghiên cứu Mater, Brisbane, Úc

³ Bệnh viện Princess Alexandra, Brisbane, Úc

⁴ Viện Diamantina, Trường Đại học Queensland, Brisbane, Úc

⁵ Khoa huyết học, Bệnh viện Canberra, Úc.

⁶ Trường Đại Học Y, Đại học quốc gia Úc, Canberra, Úc

⁷ Bệnh viện Canberra, Úc

* Tác giả thực hiện và chịu trách nhiệm chính:

Hoàng Thị Mai Thanh

Email: htmthanh@huemed-univ.edu.vn

Ngày tiếp nhận: 20/9/2020

Ngày phản biện: 1/10/2021

Ngày chấp nhận đăng: 25/3/2021

kê của M2 macrophage với sự biểu hiện CD163 cao và CD68 thấp, gây thúc đẩy sự phát triển của khối u và giảm sút tế bào T và NK hoạt hóa (CD137) trên PCNSL hơn so với lymphoma ở ngoại biên. Điều này góp phần thúc đẩy tế bào ung thư trên PCNSL có phần ác tính hơn so với lymphoma ngoại biên [1].

PCNSL có thể xuất hiện ở người có hệ miễn dịch suy yếu như: bệnh nhân cấy ghép tạng hoặc mắc HIV thường kèm theo EBV dương tính. Khác với ở người bình thường, PCNSL ở bệnh nhân suy giảm miễn dịch có tiên lượng sống xấu hơn nhiều [5]. Do tính hiếm và thiếu mô bệnh học của bệnh lý này, nên cơ chế sinh bệnh học của EBV+ PCNSL còn ít được biết đến. Việc tìm xác định vai trò của EBV lên cơ chế bệnh sinh của PCNSL phần nào giúp giải thích nguyên nhân về sự ác tính của loại ung thư này. Do đó, nghiên cứu của chúng tôi nhằm vào hai mục tiêu sau:

1) *Đánh giá tác động của EBV lên môi trường vi thể khối u của PCNSL*

2) *Đánh giá ảnh hưởng của EBV lên mô hình đột biến liên quan đến con đường tín hiệu NF- κ B ở PCNSL.*

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

- Tiêu chuẩn chọn mẫu: Mẫu mô gán parafin đã cố định formalin (FFPE) được thu thập từ 39 bệnh nhân PCNSL với EBV âm tính và 18 bệnh nhân PCNSL xuất hiện sau cấy ghép tạng với EBV+, từ Bệnh viện Princess Alexandra và Canberra tại Úc. Các mẫu PCNSL chỉ được chọn khi được xác nhận về mô bệnh học là DLBCL khu trú tại hệ thần kinh trung ương và không có dấu hiệu của ung thư ở các hạch ngoại biên.

- Tiêu chuẩn loại trừ: Các mẫu PCNSL có dấu hiệu ung thư ở các hạch ngoại biên được xác định tại thời điểm chẩn đoán được loại ra khỏi nhóm nghiên cứu.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

- **Thiết kế nghiên cứu:** Cắt ngang mô tả

- **Phương pháp nghiên cứu:**

+ RNA/DNA từ các mẫu FFPE được chiết xuất bằng kit Allprep DNA/RNA FFPE (Qiagen). RNA được sử dụng để đo mức độ biểu hiện gene bằng máy NanoString, DNA được sử dụng để xác định đột biến liên quan đến con đường tín hiệu NF- κ B bằng kỹ thuật Next Generation Sequencing (NGS).

+ Hệ thống đếm phân tử kỹ thuật số NanoString phân tích mức độ biểu hiện gene của 2 nhóm tế bào trong môi trường vi thể khối u gồm: nhóm tế bào miễn dịch chống khối u - immune effectors (CD4+, CD8+, CD137, CD56); và nhóm tế bào thúc đẩy sự phát triển của khối u (PD-L1, PD-L2, TIM3 và LAG3), CD68 (M1-đại thực bào) và CD163 (M2-đại thực bào) trên PCNSL.

+ Next Generation Sequencing được thực hiện trên hệ thống Illumina để xác định đột biến của 10 gene tham gia vào con đường tín hiệu NF- κ B: MYD88, CARD11, CD79A, CD79B, TNFAIP3, TBL1XR1, NFKBIE, TMEM30A, HIST1H1C, ITPKB [10]. Kít chuẩn bị thư viện Agilent SureSelectXT được sử dụng để tối ưu hoá giải trình tự đích trên mẫu mô FFPE.

2.3. Phân tích số liệu

- NanoString data được phân tích bằng phần mềm GraphPad Prism 7 và SPSS 17.0. Các chỉ số được so sánh giữa hai nhóm bằng Mann Witney unpaired t-test.

- NGS: Đột biến điểm được xác định bởi 2 phần mềm: Mutect2 và Lofreq. Chúng tôi chỉ thu thập các đột biến không đồng nghĩa (non-synonymous mutation). Các đột biến được loại nếu (1) có tần số biến thể trên allele dưới 5%, (2) xuất hiện trên ExAC database (<http://exac.broadinstitute.org/>) với tần số dưới 1%, (3) đột biến xuất hiện trên bất kỳ

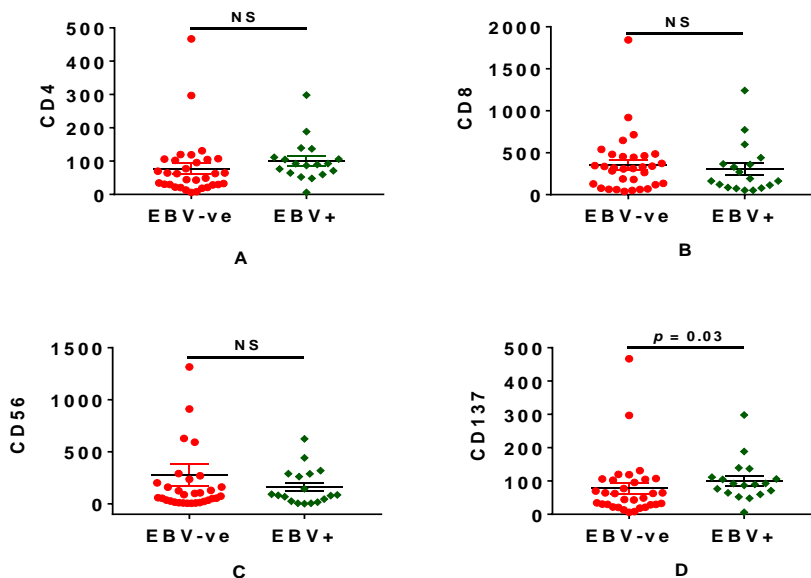
mẫu nào trên 24 mẫu mô bình thường.

2.4. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu này được thực hiện với sự đồng ý tham gia của bệnh nhân và được sự đồng ý từ hội đồng nghiên cứu y học-Metro South Health, Úc. 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. Tác động của EBV lên thành phần



Biểu đồ 1. Mức độ biểu hiện của các immune effector giữa PCNSL và EBV+ PCNSL.

(A): CD4, (B): CD8, (C): CD56 và (D): CD137.

*Mann Witney Unpaired T-Test (2-tailed): Sự khác biệt có ý nghĩa khi $p < 0.05$; NS: Không có ý nghĩa.

* Nhóm tế bào thúc đẩy khối u

Tất cả các immune checkpoint và macrophage ở EBV+PCNSL đều cao hơn so với nhóm EBV âm tính ($p < 0.05$). Đặc biệt, PD-L1 và PD-L2 lần lượt cao gấp 7,5 và 3 lần ở nhóm EBV+ PCNSL so với EBV-ve PCNSL (Biểu đồ 2).

3.2. Tác động của EBV lên mô hình đột biến liên quan đến con đường tín hiệu NF- κ B của PCNSL

trong môi trường vi thể khối u của PCNSL

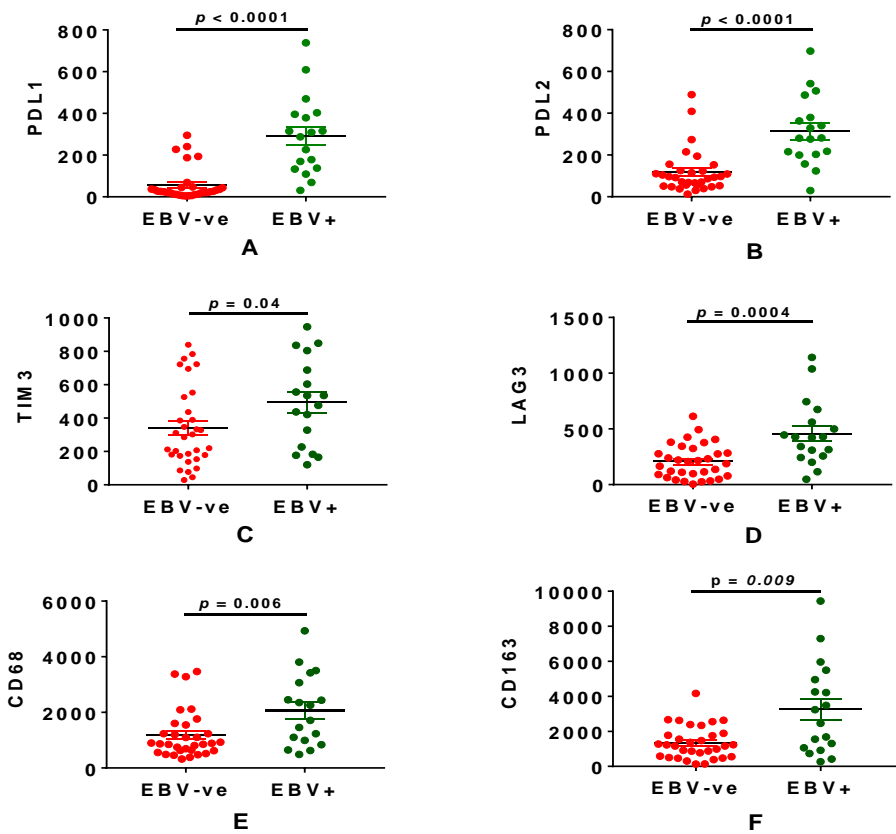
Nhằm đánh giá tác động của EBV lên môi trường vi thể khối u của PCNSL, chúng tôi tiến hành so sánh các immune effector và các immune checkpoint và macrophage trên 39 ca PCNSL và 18 ca EBV+ PCNSL.

* Nhóm tế bào miễn dịch chống khối u

Không có sự khác biệt giữa CD4, CD8 và CD56 giữa hai nhóm bệnh. Nhóm EBV+ PCNSL có CD137 cao hơn so với nhóm EBV âm tính (Biểu đồ 1).

* Mô hình đột biến trên hai nhóm bệnh

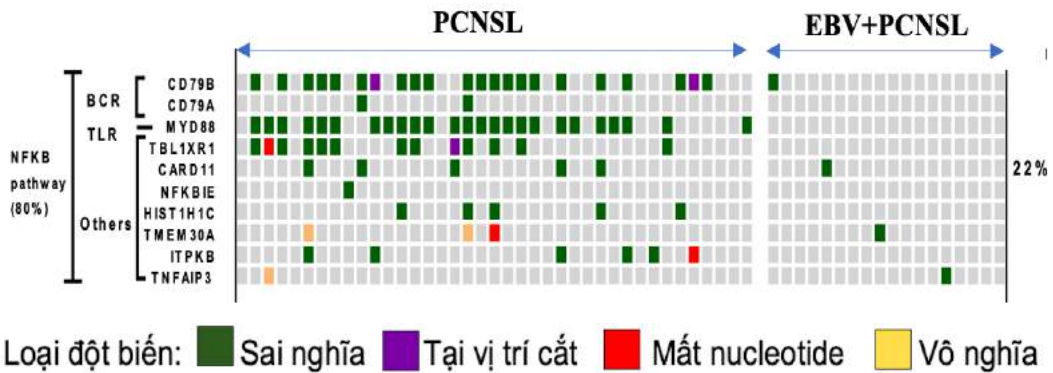
Để đánh giá tác động của EBV lên mô hình đột biến liên quan đến con đường NF- κ B của PCNSL, tần số đột biến xuất hiện trên hai nhóm bệnh được so sánh (Fisher và Chi Square's test- SPSS). Hầu hết PCNSL đều xuất hiện đột biến trên tối thiểu một gene liên quan đến NF- κ B, trong khi đó chỉ 22% EBV+ PCNSL xuất hiện đột biến liên quan ($p < 0.05$).



Biểu đồ 2. Mức độ biểu hiện của các immune checkpoint và macrophage giữa EBV+PCNSL và PCNSL

(A): PD-L1, (B): PD-L2, (C): TIM3; (D): LAG3; (E): CD68 và (D): CD163

*Mann Witney Unpaired T-Test (2-tailed): Sự khác biệt có ý nghĩa khi $p < 0.05$; NS: Không có ý nghĩa



Biểu đồ 3. Heatmap mô tả mô hình đột biến của các gene liên quan đến con đường tín hiệu NF- κ B xuất hiện ở 39 PCNSL và 18 EBV+PCNSL. Các loại đột biến được mã hóa theo màu và chỉ số phần trăm đại diện cho tần số xuất hiện đột biến liên quan đến NF- κ B của mỗi nhóm

Các đột biến tiêu biểu xuất hiện trên PCNSL gồm: MYD88 (64%), CD79A/B (56%), TBL1XR1 (33%); các gene còn lại xuất hiện các đột biến thưa thớt hơn như CARD11, HIST1H1C, ITPKB, TMEM30A (<13%).

Đặc biệt, hầu hết các đột biến của MYD88 và CD79B đều lần lượt liên quan đến loại đột biến sai nghĩa (MYD88^{L265P}) trên miền TIR và (CD79B^{Y196}). Các đột biến này đã được xác nhận bằng Sanger Sequencing

*** Đột biến trên các gene MYD88, CD79B và TBL1XR1 xuất hiện đồng thời trên PCNSL**

Đột biến liên quan đến 3 gene: MYD88, CD79B và TBL1XR1 xuất hiện thường xuyên trên bệnh nhân PCNSL. 18/39 ca PCNSL có cùng đột biến của MYD88 và CD79B, 10/39 ca xuất hiện cả 3 loại đột biến trên. Ngược lại, các đột biến trên EBV+PCNSL lại rải rác và không xuất hiện đồng thời.

4. BÀN LUẬN

PCNSL xuất hiện trên bệnh nhân sau ghép tạng thường có tiên lượng nặng hơn và kèm theo sự xuất hiện của virus EBV [5]. Điều này gợi ý rằng EBV có thể đóng vai trò quan trọng trong sự phát triển ác tính của PCNSL và thúc đẩy chúng tôi tiến hành nghiên cứu về tác động của nó đến PCNSL.

4.1. Tác động của EBV lên môi trường vi thể khối u của PCNSL

Khi so sánh các thành phần trong môi trường vi thể khối u ở hai nhóm: PCNSL và EBV+PCNSL, chúng tôi thấy rằng những ca EBV dương tính có mức độ biểu hiện gene ở nhóm thúc đẩy khối u: Macrophage (CD68, CD163), immune checkpoints (PD-L1, PD-L2, TIM3 và LAG4) cao hơn hẳn so với những ca EBV âm tính. Ngược lại, các mức độ biểu hiện của các gene liên quan đến nhóm ức chế khối u lại không có sự khác biệt đáng kể

giữa 2 nhóm. Các nghiên cứu gần đây đã chỉ ra ảnh hưởng của EBV lên Hodgkin Lymphoma và DLBCL thể hệ thống, tuy nhiên dữ liệu về PCNSL còn rất hạn chế.

Sự kết hợp giữa PD-1 (xuất hiện trên tế bào T hoạt hóa) với phối tử của nó là PD-L1 và PD-L2 sẽ gây ra hiện tượng tế bào T bất hoạt (exhausted T cell) [9]. Nhiều nghiên cứu gần đây đã cho thấy sự tăng mức độ biểu hiện của các phối tử này trên tế bào ung thư liên quan đến tiên lượng xấu trên các bệnh nhân lymphoma Hodgkin, DLBCL và gần đây nhất là PCNSL [9], [12]. Nghiên cứu của Green và cộng sự (2012) cho thấy sự tăng mức độ biểu hiện của PD-L1 và PD-L2 liên quan đến sự tăng số lượng bản sao đoạn gene vị trí 9p24.1 ở bệnh nhân Hodgkin Lymphoma [6]. Ngược lại, EBV lại có khả năng gây tăng mức độ biểu hiện của PD-L1 Hodgkin Lymphoma không thông qua sự biến đổi số lượng bản sao ở vị trí 9p24.1. Nhóm nghiên cứu đã chỉ ra rằng việc EBV có thể gây tăng cường biểu hiện của PD-L1 thông qua việc tác động lên gene LMP1, từ đó tác động lên vùng tăng cường và khởi động của PD-L1 và gây tăng mức độ biểu hiện của gene này [7]. Đồng quan điểm với nghiên cứu trên, nhóm tác giả Brown và cộng sự (2017) cũng tìm thấy kết quả tương tự trên EBV+DLCL [3]. Nghiên cứu của chúng tôi đã cho thấy EBV không chỉ có khả năng tăng cường biểu hiện PD-L1 mà còn có khả năng gây tăng biểu hiện của các immune checkpoint còn lại: PD-L2, TIM3, LAG3 và CD68, CD163 (M2 macrophage) trên PCNSL. Sự tăng đồng loạt các immune checkpoint và M2 macrophage bởi EBV gây ức chế hoạt động phát hiện và tiêu diệt tế bào ung thư của tế bào T. Kết quả này khẳng định thêm vai trò quan trọng của EBV trong việc tạo ra môi trường ức chế miễn dịch trong khối u ở PCNSL.

4.2. Tác động của EBV lên đột biến liên quan đến NF- κ B trên PCNSL

Bên cạnh việc đánh giá ảnh hưởng của EBV lên môi trường vi thể khối u của PCNSL, mô hình đột biến NF- κ B cũng được đánh giá trong nghiên cứu này. Lý do chúng tôi chọn con đường tín hiệu NF- κ B vì các nghiên cứu gần đây đã khẳng định sự kích hoạt tín hiệu này thông qua đột biến một số gene thành phần có vai trò bệnh sinh quan trọng trong PCNSL [10], tuy nhiên EBV+PCNSL thì vẫn còn là ẩn số. Nghiên cứu của Nakamura và cộng sự, tại Nhật (2016), đã chỉ ra hầu hết PCNSL đều có sự kích hoạt tín hiệu NF- κ B thông qua đột biến tại gene MYD88 và CD79B [10]. Nghiên cứu của chúng tôi cho kết quả tương tự với 80% PCNSL bị ảnh hưởng bởi đột biến liên quan đến tín hiệu này, trong đó phổ biến nhất là MYD88 (64%), CD79A/B (56%). MYD88 là adaptor protein có vai trò khởi động tín hiệu NF- κ B thông qua thụ thể TIR. Hầu hết các đột biến của MYD88 được tìm thấy tại miền TIR gây ra sự thay thế Leucine thành Proline (22/25 ca có đột biến MD88), có vai trò khởi động tín hiệu NF- κ B giúp tế bào lymphoma sống sót tốt hơn [2]. CD79B cũng có "Hot-spot mutation" làm thay thế tyrosin196 trên miền ITAM. Hơn thế nữa, chúng tôi phát hiện thấy sự đồng thời xuất hiện của MYD88 và CD79B trên phần lớn các bệnh nhân có đột biến này. 81% bệnh nhân có đột biến CD79B thì có kèm theo đột biến MYD88. Điều này cho thấy sự phối hợp hoạt động của hai gene này trong cơ chế bệnh sinh của PCNSL. Các nghiên cứu gần đây đã cho thấy việc cắt đứt con đường tín hiệu NF- κ B (thuốc Ibrutinib) cho hiệu quả lâm sàng khả quan trên bệnh nhân PCNSL. Thử nghiệm thuốc Ibrutinib pha 1 đã cho thấy 70% bệnh nhân PCNSL tái phát có đột biến CD79B có phản ứng tốt với Ibrutinib [8]. Kết quả nghiên cứu trên đã chỉ ra tác dụng tiềm năng của Ibrutinib và vai trò của đột biến liên quan đến NF- κ B trên PCNSL.

Ngược lại, nghiên cứu của chúng tôi

cho thấy hầu hết các ca EBV+PCNSL lại có sự vắng bóng các đột biến liên quan đến con đường tín hiệu NF- κ B. Chỉ 4/18 ca xuất hiện các đột biến riêng lẻ và rời rạc, các đột biến liên quan đến MYD88 và CD79B hiếm xuất hiện. Nghiên cứu đã góp phần bước đầu chỉ ra mô hình đột biến thường xuất hiện trên PCNSL (NF- κ B) không xuất hiện khi có sự có mặt của EBV. Điều này chứng tỏ vai trò quan trọng của EBV lên mô hình đột biến NF- κ B ở PCNSL. Kết quả trên tạo tiền đề cho các nghiên cứu về sau đánh giá để làm rõ tác động của EBV cơ chế bệnh sinh ở PCNSL.

5. KẾT LUẬN

Nghiên cứu của chúng tôi chỉ ra sự khác biệt về môi trường vi thể khối u và mô hình đột biến liên quan đến NF- κ B giữa PCNSL và EBV+PCNSL. EBV đóng vai trò quan trọng trong việc thúc đẩy khối u thông qua việc tạo ra môi trường khối u bị ức chế với sự tăng cao biểu hiện của PD-L1, PD-L2, TIM3, LAG3, CD68 và CD163, hơn là tác động đến con đường đột biến NF- κ B ở bệnh nhân. Những phát hiện trên có ý nghĩa quan trọng cho việc thiết kế chiến lược trị liệu miễn dịch trên EBV+ PCNSL.

Lời cảm ơn

Chúng tôi xin chân thành cảm ơn ban lãnh đạo viện TRI, bệnh viện Princess Alexandra, bệnh viện Canberra (Úc), trường đại học Queensland và trường đại học Y Dược, Huế đã giúp đỡ chúng tôi thực hiện nghiên cứu này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Hoàng Thị Mai Thanh, Colm K, Joshua T, Dipti T, Sanjiv J, Frank V, Clare G, Santiyagu F, Hoàng Khánh Hằng, Gandhi MK (2019), Primary central nervous system lymphoma have a distinctive tumour microenvironment, that is potential for immune therapy, Tạp chí Y Dược

- Học Cần Thơ, tr. 22-25.
2. **Avbelj M, Wolz OO, Fekonja O, Bencina M, Repič M, Mavri J et al (2014)**, Activation of lymphoma-associated MyD88 mutations via allosterically-induced TIR-domain oligomerization, *Blood*, 124(26):3896-904.
 3. **Brown AF, Salama ME, LPatel J, Paxton CN, Xu X, Perkins SL et al (2017)**, PD-L1 protein expression in most EBV-driven lymphoproliferative disorders is not associated with 9p24.1 amplification, *Hematopath*, 2(1):58-68.
 4. **Campo E, Swerdlow SH, Harris NL, Pileri S, Stein H, Jaffe ES (2011)**, The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications, *Blood*, 117(19):5019-32.
 5. **Fink SEK, Gandhi MK, Nourse JP, Keane C, Jones K, Crooks P et al (2014)**, A Comprehensive Analysis of the Cellular and EBV-Specific MicroRNAome in Primary CNS PTLD Identifies Different Patterns Among EBV-Associated Tumors, *American Journal of Transplantation*, 14(11): 2577-87.
 6. **Green MR, Monti S, Rodig SJ, Juszczynski P, Currie T et al (2010)**, Integrative analysis reveals selective 9p24.1 amplification, increased PD-1 ligand expression, and further induction via JAK2 in nodular sclerosing Hodgkin lymphoma and primary mediastinal large B-cell lymphoma, *Blood*, 116(17):3268–3277.
 7. **Green MR, Rodig S, Juszczynski P, Ouyang J, Sinha P et al (2012)**, Constitutive AP-1 activity and EBV infection induce PD-L1 in Hodgkin lymphomas and posttransplant lymphoproliferative disorders: implications for targeted therapy, *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research*, 18(6):1611–1618.
 8. **Grommes C, Pastore A, Palaskas N, Tang SS, Campos C, Schartz D et al (2017)**, Ibrutinib Unmasks Critical Role of Bruton Tyrosine Kinase in Primary CNS Lymphoma *Cancer Discovery*, 7(9):1018-29.
 9. **Menguy S, Prochazkova-Carlotti M, Beylot-Barry M, Saltel F, Vergier B, Merlio JP et al (2018)**, PD-L1 and PD-L2 Are Differentially Expressed by Macrophages or Tumor Cells in Primary Cutaneous Diffuse Large B-Cell Lymphoma, Leg Type, *The American Journal of Surgical Pathology*, 42(3):326-34.
 10. **Nakamura T, Tateishi K, Niwa T, Matsushita Y, Tamura K et al (2016)**, Recurrent mutations of CD79B and MYD88 are the hallmark of primary central nervous system lymphomas, *Neuropathology and applied neurobiology*, 42(3):279–290.
 11. **Riemersma SA, Jordanova ES, Schop RF, Philippo K, Looijenga L H et al (2000)**, Extensive genetic alterations of the HLA region, including homozygous deletions of HLA class II genes in B-cell lymphomas arising in immune-privileged sites, *Blood*, 96(10):3569–3577.
 12. **Roemer MG, Advani RH, Ligon AH, Natkunam Y, Redd RA, Homer H et al (2016)**, PD-L1 and PD-L2 Genetic Alterations Define Classical Hodgkin Lymphoma and Predict Outcome, *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 34(23):2690–2697.

SUMMARY**IMPACT OF EBV ON TUMOUR MICROENVIRONMENT AND MUTATIONS INVOLVED IN NF- κ B PATHWAY IN PRIMARY CENTRAL NERVOUS SYSTEM LYMPHOMA**

Hoang Thi Mai Thanh^{1,2,4*}, Colm Keane³, Joshua Tobin^{3,4}, Dipti Talaulikar^{5,6}, Sanjiv Jain⁷, Frank Vari⁴, Clare Gould⁴, Santiyagu Francis³, Maher Gandhi^{2,3}

¹ Hue University Of Medicine and Pharmacy

² Mater Research Institute, Brisbane, QLD, Australia

³ Princess Alexandra Hospital, Brisbane, Australia

⁴ University of Queensland Diamantina Institute, Brisbane, Australia

⁵ Haematology Department, The Canberra Hospital, Canberra, Australia

⁶ Medical School, The Australian National University, Canberra, Australia

⁷ The Canberra Hospital, Canberra, Australia

Objectives: 1) To determine the impact of EBV on TME and mutation pattern of NF κ B in PCNSL. **Methods:** FFPE tissue samples of 39 PCNSL patients were collected from PA hospital and Canberra hospital. NanoString was used to measure gene expression of effectors (CD4, CD8, CD137 and CD56); checkpoints (PD-L1, PD-L2, TIM3 and LAG3) and Macrophage (CD68, CD163). Target Sequencing was performed to identify mutations in NF- κ B pathway. **Results:** EBV+PCNSL exhibits immunosuppressive TME with the elevated level of all immune checkpoints (PD-L1, PD-L2, TIM3, LAG3) và M2 macrophage (CD163/CD68) compared with PCNSL ($p < 0.05$). This leads to the ineffective immune response in TME which contributes to the tumour growth in EBV+PCNSL. 80% PCNSL had mutations involved in NF- κ B: MYD88 (64%), CD79A/B (56%), CARD11 (13%) and TBL1XR1 (33%) with the common co-occurrence of MYD88 and CD79B/A mutations. In contrast, only 22% of EBV+PCNSL had mutations in NF- κ B ($p < 0.05$) and these mutations are spares. **Conclusion:** EBV plays an important role in promoting the tumour growth via immunosuppressive TME, rather than via genetic alterations involved in NF- κ B.

Keywords: EBV+PCNSL, MYD88, CD79A/B, immunosuppressive TME.

NGHIÊN CỨU TÁC DỤNG CỦA CAO SÂM VIỆT NAM (*PANAX VIETNAMENSIS*) ĐỐI VỚI TẾ BÀO CƠ TIM H9C2 TRONG MÔ HÌNH THIẾU OXY-TÁI CUNG CẤP OXY *IN VITRO*

Vũ Thị Thu^{1*}, Ngô Thị Hải Yến¹, Phạm Thị Bích¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Sâm Việt Nam (*Panax vietnamensis*, SVN) hay Sâm Ngọc Linh là dược liệu quý được sử dụng phổ biến ở Việt Nam. Tuy nhiên, tác dụng của SVN đối với tế bào cơ tim trong tổn thương thiếu máu-tái tưới máu vẫn chưa được làm sáng tỏ. Nghiên cứu này được tiến hành nhằm đánh giá tác dụng bảo vệ tế bào cơ tim H9C2 của cao SVN trong tổn thương thiếu máu-tái tưới máu sử dụng mô hình thiếu oxy-tái cung cấp oxy (hypoxia/reoxygenation, HR) *in vitro* được gây bởi CoCl_2 . **Phương pháp:** Tế bào H9C2 được nuôi trong điều kiện thường (đối chứng) và điều kiện HR. Khả năng sống, thành phần cardiolipin và điện thế màng ty thể của tế bào H9C2 ở các nhóm mẫu thí nghiệm được phân tích bằng các kit phù hợp. **Kết quả:** Kết quả thu được cho thấy, bổ sung cao SVN (10÷500 $\mu\text{g/ml}$) làm tăng đáng kể tỷ lệ sống của tế bào H9C2 trong điều kiện HR. Đặc biệt, cao SVN có hiệu quả bảo toàn chức năng ty thể cao nhất ở nồng độ 31,25 $\mu\text{g/ml}$. Trong điều kiện HR, hàm lượng cardiolipin và giá trị điện thế màng ty thể của tế bào H9C2 giảm mạnh, chỉ còn khoảng $59,78 \pm 1,15\%$ và $67,40 \pm 1,54\%$ so với nhóm đối chứng (100%); khi bổ sung cao SVN, các thông số ty thể kể trên tăng có ý nghĩa thống kê với các giá trị tương ứng là $77,67 \pm 2,29\%$ và $84,52 \pm 4,14\%$ ($p < 0,05$). **Kết luận:** Kết quả thu được là dẫn liệu bước đầu về tác dụng của SVN trong việc bảo vệ tế bào cơ tim hướng đích ty thể chống lại tổn thương HR.

Từ khóa: H9C2, Sâm Việt Nam, cardiolipin, ty thể, CoCl_2 .

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Tổn thương thiếu oxy-tái cung cấp oxy (hypoxia-reoxygenation, HR), là hiện tượng tổn thương mô cơ tim gây ra bởi sự tái thông dòng máu đến mô cơ tim sau một thời gian vùng mô này bị thiếu máu hoặc ngừng cung cấp máu [6]. Nhiều nghiên

cứu đã chỉ ra rằng ty thể đóng vai trò quan trọng trong sinh lý bệnh HR [10]. Do vậy, sự bảo toàn chức năng ty thể là cần thiết để hạn chế những tổn thương cho tế bào cơ tim, qua đó hạn chế tiến triển bệnh. Trong thập niên gần đây, việc sàng lọc và tìm ra các hoạt chất thiên nhiên có tác dụng bảo vệ cơ tim hướng đích ty thể đã đạt được những thành tựu đáng kể, tuy nhiên, các nghiên cứu vẫn cần tiếp tục được mở rộng nhằm tìm ra các hoạt chất tiềm năng mới cũng như tối ưu hóa điều kiện sử dụng các thuốc có sẵn.

Sâm Việt Nam (*Panax vietnamensis*, SVN) hay còn gọi là Sâm Ngọc Linh là một

¹ Đại học Khoa học Tự nhiên, Đại học Quốc gia Hà Nội

* Tác giả thực hiện

Và chịu trách nhiệm chính:

Vũ Thị Thu

Email: vtthu2015@gmail.com

Ngày tiếp nhận: 19/10/2020

Ngày phản biện: 20/10/2020

Ngày chấp nhận đăng: 25/3/2021

được liệu quý với nhiều công dụng như tăng cường sức khỏe, giảm căng thẳng, chống viêm, chống ung thư [12]... Mặc dù được sử dụng phổ biến ở Việt Nam nhưng tới thời điểm hiện tại, cơ sở khoa học liên quan đến tác dụng của SVN trong bệnh tim mạch nói chung và trong tổn thương HR nói riêng còn chưa được làm rõ. Vì vậy, nghiên cứu này được tiến hành với mục đích khảo sát ảnh hưởng của cao SVN trong mô hình bệnh lý HR *in vitro* được gây bởi Cobalt chlorit (CoCl_2) trên tế bào cơ tim chuột H9C2.

CoCl_2 là tác nhân có khả năng mô phỏng điều kiện thiếu oxy. Khi vào trong tế bào, Co^{2+} làm bất hoạt enzym hydroxylase làm HIF-1 α bền vững giúp tế bào phản ứng với tình trạng thiếu oxy [4]. Mặt khác, CoCl_2 còn làm tăng quá trình sản sinh gốc tự do oxy hóa, giảm điện thế màng ty thể và kích thích sự chết theo chương trình của tế bào [7]. Do vậy, CoCl_2 được sử dụng khá phổ biến để mô phỏng bệnh lý HR *in vitro*. Trong nghiên cứu này, chúng tôi ứng dụng quy trình gây tổn thương HR bằng CoCl_2 đã được thiết lập trước đây [1] để đánh giá ảnh hưởng của SVN thông qua phân tích tỷ lệ sống, cấu trúc và chức năng ty thể tế bào H9C2.

Kết quả thu được cho thấy, cao SVN có tác dụng bảo vệ tế bào H9C2 chống lại tổn thương HR và có độc tính yếu đối với tế bào cơ tim ($\text{IC}_{50} = 1059,84 \mu\text{g/ml}$). Tác dụng bảo vệ tế bào cơ tim chống lại tổn thương HR thể hiện rõ ở dải nồng độ 10÷500 $\mu\text{g/ml}$. Trong đó, ở nồng độ 31,25 $\mu\text{g/ml}$, cao SVN thể hiện hiệu quả bảo vệ tế bào cơ tim và chức năng ty thể cao nhất thông qua việc làm giảm tỷ lệ tế bào chết, giảm sự bất thường cấu trúc và chức năng ty thể gây ra do HR. Kết quả thu được là dẫn liệu bước đầu về tác dụng của SVN

trong việc bảo vệ tế bào cơ tim hướng đích ty thể chống lại tổn thương HR.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng

Dòng tế bào cơ tim phôi chuột H9C2 (hãng ATCC®, Mỹ) được tặng bởi Trung tâm nghiên cứu bệnh chuyển hóa tim mạch, Trường Đại học Inje, Hàn Quốc (CMDU, Inje, Hàn Quốc). Cao SVN được cung cấp bởi PGS.TS. Nguyễn Hữu Tùng, Trường Đại học Phenikaa, Việt Nam.

2.2. Hóa chất, thiết bị

Môi trường Dulbecco's Modified Eagle Medium (DMEM, Gibco, Mỹ); phosphate buffered saline (PBS, Gibco, Mỹ); huyết thanh phôi bê (fetal bovine serum, FBS, Gibco, Mỹ); Cell Counting Kit-8 (CCK-8, Dojindo, Nhật Bản); chất nhuộm chỉ thị cardiolipin màng ty thể 10-N-nonyl acridine orange (NAO, Invitrogen, Mỹ); chất chỉ thị điện thế màng ty thể Tetramethylrhodamine, ethyl ester (TMRE, Invitrogen, Mỹ); penicillin-streptomycin (PS, Gibco, Mỹ); dimethyl sulfoxide (DMSO, Sigma, Mỹ); đĩa nuôi cấy 60x15mm, 90x20mm, đĩa 96 giếng trong (SPL-Life Sciences, Hàn Quốc); đĩa 96 giếng đen (Corning, Mỹ); tủ ấm CO_2 ; kính hiển vi soi ngược Axiovert (Carl Zeiss, Đức); kính hiển vi Apotome 2 (Carl Zeiss, Đức); máy đọc đĩa 96 giếng SpectraMax plus 384 (Molecular devices, Mỹ) và các thiết bị vật tư tiêu hao khác.

2.3. Phương pháp nghiên cứu

* Nuôi cấy tế bào cơ tim chuột H9C2

Tế bào cơ tim chuột H9C2 được nuôi cấy trong môi trường DMEM 4,5 g/l glucose có bổ sung 10% FBS và 1% PS ở điều kiện 37 $^{\circ}\text{C}$ và 5% CO_2 . Môi trường nuôi được thay sau 2-3 ngày và tế bào

được cấy chuyển khi mật độ che phủ đĩa nuôi đạt 80%.

*** Gây mô hình thiếu oxy-tái cung cấp oxy và thử tác dụng của cao SVN**

Mô hình thiếu oxy-tái cung cấp oxy (HR) được tạo ra bằng cách sử dụng CoCl_2 như đã được mô tả trong công bố trước đây của nhóm nghiên cứu [1]. Cao SVN được hòa tan trong DMSO 0.1% và được pha trong môi trường nuôi thành các nồng độ khác nhau. Tế bào H9C2 được nuôi trong đĩa 96 giếng với mật độ 5×10^3 tế bào/giếng. Sau 24 giờ nuôi cấy, tế bào được chia thành nhóm đối chứng và nhóm thử nghiệm mô hình như sau:

1) Nhóm đối chứng là nhóm tế bào tiếp tục được nuôi trong điều kiện thường (DMEM, 10% FBS, 1% PS, 37°C và 5% CO_2) trong 48 giờ;

2) Nhóm thử nghiệm là nhóm tế bào được nuôi trong môi trường DMEM có bổ sung CoCl_2 trong 24 giờ (mô phỏng giai đoạn thiếu oxy) ở 37°C và 5% CO_2 . Sau đó, môi trường chứa CoCl_2 được loại bỏ, tế bào tiếp tục được nuôi thêm 24 giờ trong các môi trường mới (mô phỏng giai đoạn tái cung cấp oxy) để gây mô hình HR hoặc HR+DMSO hoặc HR+SVN. Cụ thể:

+ Nhóm HR (hay HR- CoCl_2): môi trường giai đoạn tái cung cấp oxy chứa DMEM, 10% FBS, 1% PS.

+ Nhóm DMSO (hay HR- CoCl_2 +DMSO): môi trường giai đoạn tái cung cấp oxy chứa DMEM, 10% FBS, 1% PS, DMSO 0,1%.

+ Nhóm SVN (hay HR- CoCl_2 +DMSO+SVN): môi trường giai đoạn tái cung cấp oxy chứa DMEM, 10% FBS, 1% PS, DMSO 0,1%, SVN (ở dải nồng độ $10 \div 500 \mu\text{g/ml}$).

Cuối thời điểm thí nghiệm, hình ảnh tế bào được ghi lại bằng kính hiển vi soi

ngược Axiovert và kính hiển vi huỳnh quang Apotome 2. Tỷ lệ sống của tế bào được đánh giá bằng kit CCK-8. Thành phần lipid và điện thế màng ty thể được xác định gián tiếp thông qua phân tích chỉ thị huỳnh quang NAO và TMRE. Mỗi thí nghiệm được lặp lại ít nhất 3 lần.

*** Đánh giá khả năng sống của tế bào bằng kit CCK-8**

Khả năng sống của tế bào được xác định thông qua CCK-8 như mô tả trong nghiên cứu trước đây [11]. Tế bào được nuôi trên đĩa 96 giếng thành trong với mật độ $5 \cdot 10^3$ tế bào/giếng ở điều kiện 37°C , 5% CO_2 . Tại cuối thời điểm mỗi thí nghiệm, mẫu tế bào được ủ với CCK-8 ở 37°C , 5% CO_2 trong thời gian 2 giờ. Tiếp đó, mẫu phân tích được đo bằng máy đọc đĩa 96 giếng ở bước sóng hấp thụ 450 nm. Mỗi thí nghiệm được lặp lại ít nhất 3 lần.

*** Đánh giá thành phần cardiolipin và điện thế màng trong ty thể**

Thành phần cardiolipin và điện thế màng trong ty thể được đo gián tiếp bằng kit huỳnh quang NAO và TMRE như mô tả trong nghiên cứu của Thu VT et al [11]. Tế bào H9C2 được nuôi cấy trên đĩa 96 giếng thành đen, đáy kính trong với mật độ $5 \cdot 10^3$ tế bào/giếng ở điều kiện 37°C , 5% CO_2 . Sau bước gây mô hình HR và thử tác dụng của cao SVN, tế bào được nhuộm NAO (0,1 μM , ex/em: 495/519 nm) và TMRE (1 μM , ex/em: 549/575 nm) trong 30 phút ở nhiệt độ phòng và được rửa 2-3 lần bằng PBS. Hình ảnh huỳnh quang và mật độ huỳnh quang NAO, TMRE được ghi lại bằng kính hiển vi Apotome 2 và được phân tích bằng phần mềm Zen Blue 2.5. Mỗi thí nghiệm được lặp lại ít nhất 3 lần.

2.4. Xử lý số liệu

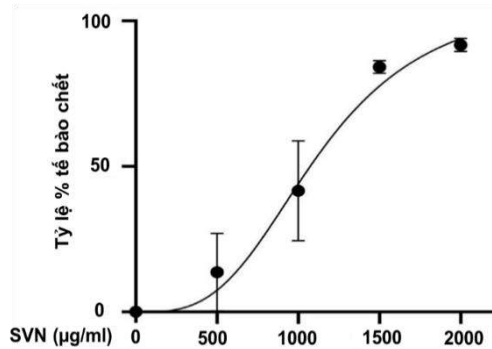
Phần mềm Excel 2016 và Origin 8.5 được sử dụng để xử lý thống kê. Số liệu

được trình bày dưới dạng $X \pm SD$ (X : giá trị trung bình, SD : độ lệch chuẩn). Sự khác biệt được giữa các nhóm được phân tích bằng Anova và t-test. Giá trị p theo hai phía $< 0,05$ phản ánh sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.

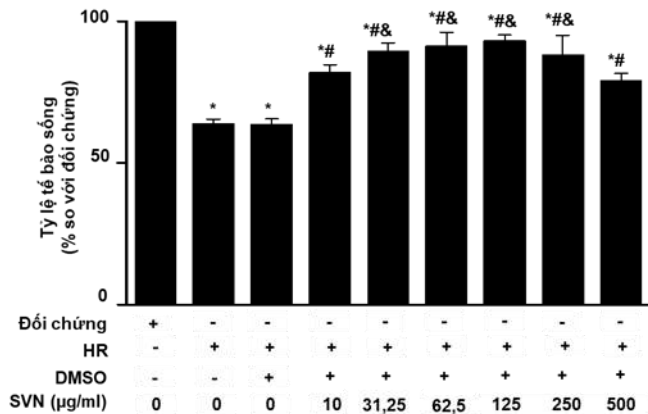
3. KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN

3.1. Cao SVN thể hiện độc tính yếu đối với dòng tế bào H9C2

Tế bào H9C2 được nuôi trong điều kiện thường có bổ sung cao SVN ở dải nồng độ $10 \div 2000 \mu\text{g/ml}$ trong 48 giờ. Cuối thời điểm thí nghiệm, ảnh hưởng hay độc tính của cao SVN lên tế bào H9C2 được đánh giá thông qua tỷ lệ sống/chết của tế bào.



Hình 1. Ảnh hưởng của cao SVN đối với khả năng sống của tế bào H9C2



Hình 2. Ảnh hưởng của cao SVN lên khả năng sống của tế bào H9C2 trong điều kiện HR-CoCl₂

Đối chứng: nhóm tế bào được nuôi trong điều kiện thường; HR: tế bào được nuôi trong điều kiện HR gây bởi CoCl₂ 300 µM; DMSO: tế bào được nuôi trong điều kiện HR-CoCl₂ có bổ sung DMSO 0,1%; SVN: tế bào được nuôi trong điều kiện HR-CoCl₂ có bổ sung cao SVN ở các nồng độ $10 \div 500 \mu\text{g/ml}$; *: sự khác biệt so với đối chứng; #: sự khác biệt so với nhóm HR-CoCl₂+DMSO; &: sự khác biệt so với nhóm SVN 10 µg/ml và 500 µg/ml ($p < 0,05$).

Kết quả cho thấy cao SVN thể hiện độc tính yếu trên tế bào H9C2 với IC₅₀ = 1059,84 µg/ml (Hình 1). Trên cơ sở dữ liệu này, nhóm nghiên cứu lựa chọn dải nồng

độ 10÷500 µg/ml để tiếp tục khảo sát tác dụng của cao SVN lên khả năng sống của tế bào H9C2 trong mô hình HR-CoCl₂.

3.2. Cao SVN làm tăng tỷ lệ sống của tế bào H9C2 trong mô hình HR-CoCl₂

Tác động của cao SVN ở các nồng độ khác nhau đối với tế bào H9C2 trong mô hình HR-CoCl₂ được đánh giá thông qua xác định tỷ lệ sống của tế bào bằng kit CCK-8. Kết quả trên Hình 2 cho thấy, tỷ lệ tế bào H9C2 sống trong điều kiện HR được xử lý bằng CoCl₂ 300 µM giảm đáng kể (63,96±3,49%) là tương đương trong điều kiện DMSO (63,17±2,78%). Điều này thể hiện mô hình thiếu oxy-tái cung cấp oxy sử dụng CoCl₂ 300 µM hoạt động khá tốt và sự có mặt của DMSO 0.1% không gây ảnh hưởng tới mô hình. Do vậy DMSO 0,1% tiếp tục được sử dụng làm đối chứng âm trong các thí nghiệm tiếp theo.

Hơn nữa, kết quả ở Hình 2 còn chỉ ra rằng tỷ lệ sống của nhóm tế bào trong mô hình HR-CoCl₂ có bổ sung cao SVN ở dải nồng độ 10÷500 µg/ml tăng lên đáng kể so với nhóm tế bào DMSO ($p < 0.05$). Đặc biệt, tỷ lệ tế bào sống tăng mạnh ở nhóm có SVN với các nồng độ 31,25; 62,5, 125 và 250 µg/ml với giá trị % lần lượt là 89,5±2,84%, 91,32±4,81%, 93,09±1,99% và 88,25±6,76%. Điều này chứng tỏ cao SVN ở dải nồng độ 10-500 µg/ml có khả năng bảo vệ tế bào cơ tim H9C2 trước tổn thương HR-CoCl₂. Kết quả này khá tương đồng với các nghiên cứu trên một số loài thuộc họ Sâm như *Korea red ginseng* [9], *Panax Japonicus* [5].... Dịch chiết của các thảo dược kể trên có tác dụng bảo vệ tế bào cơ tim thể hiện ở việc làm giảm kích thước vùng nhồi máu, cải thiện chức năng tim nhờ khả năng chống oxy hóa, chống viêm [5, 9]. Vì vậy, khả năng bảo vệ tế bào H9C2 của cao SVN có thể được giải thích

là do trong dịch chiết chứa một số hợp chất chống oxy hóa, chống viêm [2].... Tuy nhiên, các nghiên cứu về SVN và saponin của thảo dược này trên bệnh lý HR tại Việt Nam cũng như thế giới còn chưa nhiều. Do đó, các nghiên cứu sâu hơn là cần thiết nhằm tìm ra các tác dụng của SVN trong bệnh lý tim mạch.

Mặt khác, dữ liệu thu được cũng cho thấy tỷ lệ sống của tế bào H9C2 trong mô hình HR-CoCl₂ có bổ sung cao SVN ở các nồng độ 31,25, 62,5, 125 và 250 µg/ml không có sự khác biệt đáng kể ($p > 0,05$). Đây là gợi ý cho việc lựa chọn cao SVN ở nồng độ 31,25 µg/ml cho các thí nghiệm tiếp theo nhằm tối ưu hiệu quả sử dụng.

3.3. Cao SVN bảo vệ ty thể của tế bào H9C2 trong mô hình HR-CoCl₂

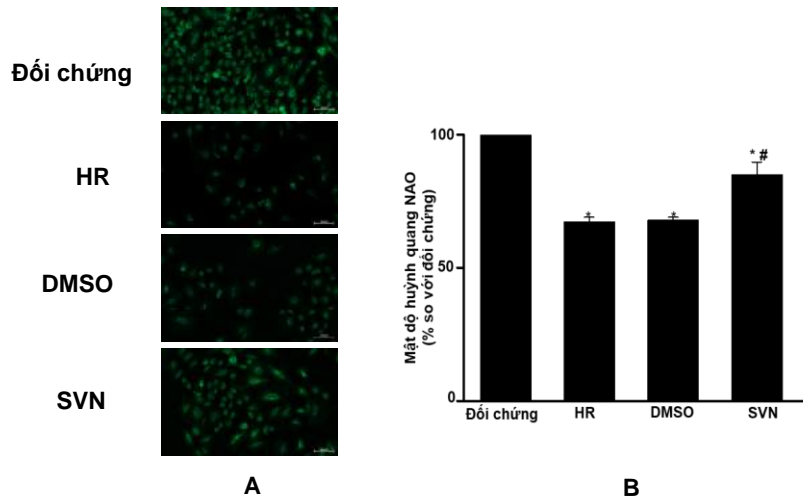
Ty thể là bào quan đóng vai trò quan trọng trong cơ chế phát sinh của bệnh lý HR [10]. Do vậy, để tìm hiểu cơ chế bảo vệ của cao SVN đối với tế bào cơ tim trong mô hình HR-CoCl₂, nhóm nghiên cứu tiếp tục đánh giá ảnh hưởng của thảo dược này lên cấu trúc và chức năng ty thể của tế bào H9C2 thông qua hai chỉ số: hàm lượng cardiolipin và điện thế màng trong ty thể.

*** Cao SVN bảo vệ cấu trúc màng trong ty thể trong tổn thương HR**

Cardiolipin là phospholipid đặc trưng của màng trong ty thể có vai trò thiết yếu đối với nhiều chức năng ty thể [3]. Trong sinh lý bệnh HR, sự sản sinh quá mức gốc các gốc oxy tự do dẫn đến sự oxy hóa cardiolipin. Điều này ảnh hưởng tới hoạt động của chuỗi vận chuyển điện tử I, III, IV và qua đó làm rối loạn hoạt động chức năng ty thể và có thể gây chết tế bào [3]. Do vậy, việc duy trì ổn định cấu trúc và hàm lượng cardiolipin có vai trò quan trọng nhằm hạn chế những tổn thương ty thể và tế bào gây nên bởi điều kiện HR.

Tác dụng của cao SVN lên cấu trúc ty thể tế bào H9C2 được đánh giá thông qua sự biến đổi hàm lượng cardiolipin màng

trong ty thể. Sự thay đổi hàm lượng lipid này được xác định bằng việc đo mức độ thay đổi mật độ huỳnh quang NAO (Hình 3).



Hình 3. Mật độ cardiolipin của ty thể tế bào H9C2 trong các điều kiện khác nhau

A) Hình ảnh huỳnh quang NAO; B) Phần trăm mật độ huỳnh quang NAO. Màu xanh: màu huỳnh quang NAO chỉ thị cho cardiolipin màng trong ty thể; Vật kính 20X; Thước đo 100 μ m; Đối chứng: nhóm tế bào được nuôi trong điều kiện thường; HR, DMSO, SVN: các nhóm tế bào được nuôi trong điều kiện HR-CoCl₂ và được bổ sung DMEM, DMSO 0,1% hoặc SVN 31,25 μ g/ml tại thời điểm tái cung cấp oxy. *: sự khác biệt so với đối chứng; #: sự khác biệt so với HR ($p < 0,05$).

Hình 3A cho thấy các nhóm tế bào HR và DMSO có sự suy giảm đáng kể tín hiệu huỳnh quang NAO so với nhóm đối chứng, thể hiện ở màu xanh mờ dần, số lượng tế bào mang màu xanh ít hơn so với đối chứng. Bổ sung cao SVN nồng độ 31,25 μ g/ml tại thời điểm tái cung cấp oxy làm tăng tín hiệu NAO (màu xanh đậm hơn, số lượng tế bào mang màu xanh nhiều hơn) so với nhóm HR và DMSO. Tương ứng với hình ảnh huỳnh quang, sự giảm mật độ huỳnh quang NAO được thể hiện rõ trên Hình 3B. Trong đó, điều kiện HR làm giảm mật độ huỳnh quang NAO của tế bào H9C2 xuống còn 67,40 ± 1,54% (nhóm HR) và 67,93 ± 1,01% (nhóm DMSO) so với

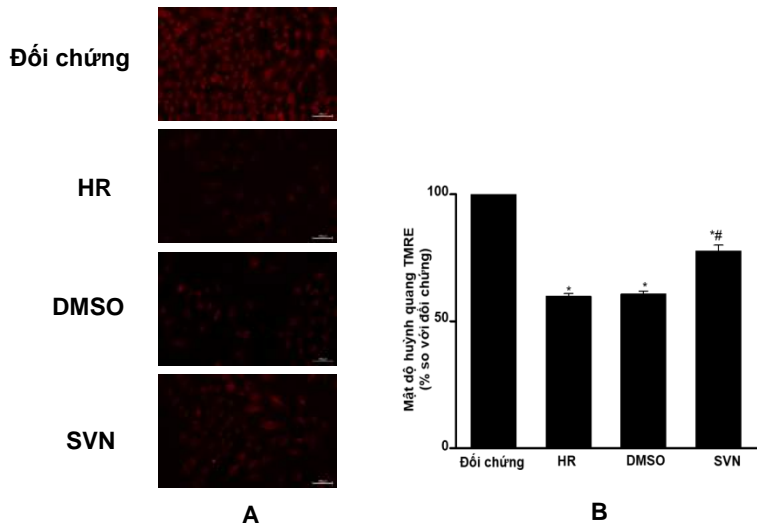
100% đối chứng. Tuy nhiên, khi bổ sung cao SVN 31,25 μ g/ml tại thời điểm tái cung cấp oxy, mật độ huỳnh quang NAO của nhóm tế bào SVN tăng lên 84,52 ± 4,14%. Điều này thể hiện cao SVN ở nồng độ 31,25 μ g/ml có khả năng bảo tồn cardiolipin màng ty thể trong tổn thương gây ra do HR, qua đó làm tăng khả năng chống stress oxy hóa và hiệu quả hoạt động của chuỗi vận chuyển điện tử [10]. Tác dụng bảo vệ cardiolipin của SVN có thể do thảo dược này chứa một số saponin có hoạt tính chống oxy hóa như Majonoside R2, Vina-ginsenoside R2 [2]. Mặc dù vậy, cơ chế tác động chính xác của cao SVN tới cardiolipin vẫn chưa

được làm sáng tỏ.

*** Cao SVN làm tăng cường chức năng ty thể trong tổn thương HR**

Điện thế màng ty thể là tham số quan trọng để đánh giá chức năng của ty thể. Sự sụt giảm điện thế màng do nhiều

nguyên nhân, có thể gây tổn thương ty thể và gây chết tế bào [13]. Trong nghiên cứu này, sự biến đổi điện thế màng ty thể tế bào H9C2 được thể hiện qua tín hiệu (màu đỏ) và mật độ huỳnh quang của TMRE (Hình 4).



Hình 4. Điện thế màng ty thể tế bào H9C2 trong các điều kiện khác nhau

A) Hình ảnh huỳnh quang TMRE. B) Phần trăm mật độ huỳnh quang TMRE. Màu đỏ: màu của TMRE, vật kính 20X, thước đo 100 μ m; ĐỐI CHỨNG: nhóm tế bào được nuôi trong điều kiện thường; HR, DMSO, SVN: các nhóm tế bào được nuôi trong điều kiện HR-CoCl₂ và được bổ sung DMEM, DMSO 0,1% hoặc SVN 31,25 μ g/ml tại thời điểm tái cung cấp oxy. *: sự khác biệt so với đối chứng; #: sự khác biệt so với HR ($p < 0,05$).

Hình ảnh huỳnh quang trên Hình 4A thể hiện sự giảm mạnh tín hiệu của TMRE (màu đỏ) ở nhóm tế bào HR và DMSO, đồng thời số lượng tế bào có màu đỏ ít hơn so với nhóm đối chứng. So với đối chứng (100%), mật độ huỳnh quang TRME ở nhóm HR và DMSO lần lượt là $59,78 \pm 1,15\%$ và $61,16 \pm 0,56\%$ (Hình 4B). Sự sụt giảm điện thế màng có thể giải thích do trong giai đoạn tái cung cấp oxy, pH nội bào tăng trở lại kích thích mở lỗ màng trong ty thể, làm các ion ồ ạt đi vào chất nền dẫn đến sự khử cực màng [10].

Kết quả ghi nhận trong nghiên cứu của chúng tôi khá tương đồng với các nghiên cứu sử dụng CoCl₂ gây mô hình HR đã được công bố trước đây [15].

Bên cạnh đó, kết quả được thể hiện ở Hình 4 cũng cho thấy nhóm tế bào bị gây mô hình HR được bổ sung SVN ở nồng độ 31,25 μ g/ml có tín hiệu màu đỏ cũng như mật độ huỳnh quang TMRE tăng đáng kể ($77,67 \pm 2,29\%$) so với nhóm HR-CoCl₂ ($p < 0,05$). Điều đó cho thấy, cao SVN có khả năng bảo tồn điện thế màng ty thể tế bào H9C2 chống lại tổn thương do HR.

Điện thế màng ty thể được giữ ổn định sẽ làm giảm sự rối loạn chức năng ty thể và tăng khả năng sống của tế bào [13]. Sự biến đổi điện thế màng ty thể tế bào H9C2 dưới tác dụng của SVN tương đối phù hợp với kết quả về tỷ lệ sống của tế bào và thành phần cardiolipin màng ty thể đã nêu ở trên. Tác dụng bảo toàn chức năng ty thể của cao SVN cũng khá tương đồng với tác dụng của một số tinh chất như ginsenoside Rg1 [8] và polysaccharid [14] tách từ *Panax ginseng*. Đây cũng là gợi ý cho các nghiên cứu tiếp theo về tác dụng bảo vệ ty thể tế bào cơ tim trong bệnh lý HR của SVN đặc biệt là đối với các saponin có trong loại cây này.

Như vậy, các dữ liệu thu được chứng tỏ rằng SVN với độc tính thấp, có khả năng bảo vệ tế bào cơ tim chuột H9C2 trước tổn thương HR gây bởi CoCl_2 theo con đường ty thể. Mặc dù kết quả nghiên cứu cho thấy cao SVN có tiềm năng trong việc chống lại tổn thương do HR nhưng con đường tác động cũng như thành phần tác động chính của thảo dược này vẫn cần tiếp tục được triển khai. Vì vậy, các nghiên cứu sâu hơn là cần thiết.

4. KẾT LUẬN

Đây là nghiên cứu đầu tiên cung cấp số liệu về ảnh hưởng của cao SVN lên khả năng sống, cũng như cấu trúc và chức năng ty thể của tế bào cơ tim chuột H9C2 trong mô hình HR- CoCl_2 . Kết quả cho thấy tác dụng bảo vệ của cao SVN ở dải nồng độ 10÷500 $\mu\text{g/ml}$ đối với tế bào cơ tim trong mô hình bệnh lý nghiên cứu. Đặc biệt, ở nồng độ 31,25 $\mu\text{g/ml}$, cao SVN thể hiện hiệu quả bảo vệ tốt nhất đối với tế bào H9C2 trong tổn thương gây bởi CoCl_2 thông qua con đường ty thể. Kết quả này là tiền đề cho các nghiên cứu tiếp theo nhằm tìm ra con đường tác động lên tế

bào của cao SVN cũng như tác dụng của các tinh chất được tách chiết từ loại thảo dược này.

Lời cảm ơn

Chúng tôi cảm ơn đề tài cơ sở mã số **C.2020.07** đã hỗ trợ kinh phí; Trung tâm Khoa học sự sống, Khoa Sinh học, Trường Đại học Khoa học Tự nhiên - ĐHQG Hà Nội đã tạo điều kiện cho chúng tôi thực hiện nghiên cứu; chân thành cảm ơn các giáo sư Han Jin và Kim Hyoung Kyu (CMDM, Inje, Hàn Quốc) đã tặng nhóm nghiên cứu mẫu tế bào H9C2; cảm ơn PGS.TS. Nguyễn Hữu Tùng, Trường Đại học Phenikaa, Việt Nam đã cung cấp nguyên liệu cao sâm.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Ngô Thị Hải Yến, Đoàn Thị Dịu, Phạm Thị Bích, Vũ Thị Thu (2019)**, Thiết kế và đánh giá hiệu quả bù đắp thiếu oxy (bù đắp hypoxia) ứng dụng trong mô hình bệnh thiếu máu cục bộ - tái tưới máu cơ tim in vitro, Tạp chí Sinh lý học Việt Nam, 23(3):1-8.
2. **Jeong JJ, Van Le TH, Lee SY, Eun SH, Nguyen MD, Park JH and Kim DH (2015)**, Anti-inflammatory effects of vina-ginsenoside R2 and majonoside R2 isolated from *Panax vietnamensis* and their metabolites in lipopolysaccharide- stimulated macrophages, *Int Immunopharmacol*,28(1):700-6.
3. **Dudek J (2017)**, Role of Cardiolipin in Mitochondrial Signaling Pathways, *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 5:90.
4. **Federico F (2010)**, Regulation of human metabolism by hypoxia-inducible factor, *Proc Natl Acad Sci USA*, 107(28):12722-7.

5. **He H, Xu J, Xu Y, Zhang C, Wang H, He Y, Wang T, Yuan D (2012)**, Cardioprotective effects of saponins from *Panax japonicus* on acute myocardial ischemia against oxidative stress-triggered damage and cardiac cell death in rats, *J Ethnopharmacol*, 140(1):73-82.
6. **Kalogeris T, Baines Christopher P, Krenz Maike, Korthuis Ronald J (2016)**, Ischemia/Reperfusion, *Comprehensive Physiology*, 7(1):113-170.
7. **Lan A, Liao X, Mo L, Yang C, Yang Z, Wang X, Hu F, Chen P, Feng J, Zheng D et al (2011)**, Hydrogen sulfide protects against chemical hypoxia-induced injury by inhibiting ROS-activated ERK1/2 and p38MAPK signaling pathways in PC12 cells, *PLoS One*, 6(10):e25921.
8. **Li Q, Xiang Y, Chen Y, Tang Y, Zhang Y (2017)**, Ginsenoside Rg1 Protects Cardiomyocytes Against Hypoxia/ Reoxygenation Injury via Activation of Nrf2/HO-1 Signaling and Inhibition of JNK, *Cellular Physiology and Biochemistry*, 44(1):21-37.
9. **Lim KH, Ko D, Kim JH (2013)**, Cardioprotective potential of Korean Red Ginseng extract on isoproterenol-induced cardiac injury in rats, *J Ginseng Res*, 37(3): 273-82.
10. **Ramachandra CJA, Hernandez-Resendiz S, Crespo-Avilan GE, Lin Ying-His, Hausenloy Derek J (2020)**, Mitochondria in acute myocardial infarction and cardioprotection, *EBioMedicine*, 57:102884.
11. **Thu VT, Kim HK, Long LT, Nyamaa B, In-Sung Song, To Thanh Thuy, Nguyen Quang Huy, Jubert Marquez, Soon Ha Kim et al (2016)**, NecroX-5 protects mitochondrial oxidative phosphorylation capacity and preserves PGC1alpha expression levels during hypoxia/ reoxygenation injury, *Korean J Physiol Pharmacol*, 20(2):201-11.
12. **Yamasaki K (2000)**, Bioactive saponins in vietnamese ginseng, *panax vietnamensis*, *Pharm Biol*, 38(1):16-24.
13. **Zorova LD, Popkov VA, Plotnikov EY, Silachev DN, Pevzner IB, Jankauskas SS, Babenko VA, Zorov SD, Balakireva AV, Juhaszova M et al (2018)**, Mitochondrial membrane potential, *Analytical biochemistry*, 552:50-59.
14. **Zuo YH, Han QB, Dong GT, Yue RQ, Ren XC, Liu JX, Liu L, Luo P, Zhou H (2018)**, Panax ginseng Polysaccharide Protected H9c2 Cardiomyocyte From Hypoxia/Reoxygenation Injury Through Regulating Mitochondrial Metabolism and RISK Pathway, *Front Physiol*, 9:699.
15. **Niu N, Li Z, Zhu M, Sun H, Yang J, Xu S, Zhao W, Song R (2019)**, Effects of nuclear respiratory factor-1 on apoptosis and mitochondrial dysfunction induced by cobalt chloride in H9C2 cells, *Mol Med Rep*, 19(3): 2153-2163.

SUMMARY**STUDYING THE PROTECTIVE EFFECTS OF VIETNAMESE GINSENG EXTRACT ON H9C2 CARDIOMYOCYTES IN HYPOXIA-REOXYGENATION MODEL *IN VITRO***Vu Thi Thu^{1*}, Ngo Thi Hai Yen¹, Pham Thi Bich¹¹ *VNU University of Science*

Objective: Vietnamese Ginseng (*Panax vietnamensis*, SVN) or Sam Ngoc Linh is a potential herbal drug and is widely used in Viet Nam. However, the effects of SVN on cardiomyocytes in hypoxia-reperfusion injury have not been elucidated yet. This study aimed to evaluate the protective effects of SVN extract on H9C2 cardiomyocytes in CoCl₂-induced hypoxia-reperfusion model *in vitro*. **Methods:** H9C2 cells were cultured under normal (control) and subjected to HR conditions. The cell viability, the cardiolipin contents and the mitochondrial membrane potential were analyzed. **Results:** The results showed that, SVN extract at doses of 10÷500 µg/ml significantly increased the survival rate of H9C2 cells against HR. Especially at the dose of 31.25 µg/ml, SVN extract strongly preserved the cardiolipin contents and the mitochondrial membrane potential of H9C2 cells under HR condition. **Conclusion:** These obtained results demonstrated that SVN extract effectively protected cardiomyocytes against HR injury targeting mitochondria.

Keywords: H9C2, Vietnamese Ginseng, cardiolipin, mitochondria, CoCl₂.

ĐÁNH GIÁ TÁC DỤNG GIẢM NHU ĐỘNG RUỘT CỦA BÀI THUỐC “ĐẠI TRÀNG - HV” TRÊN ĐỘNG VẬT THỰC NGHIỆM

Phạm Ngọc Linh^{1*}, Trần Anh Tuấn^{2,**}, Nguyễn Trọng Nghĩa³, Nguyễn Hoàng Ngân⁴

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá tác dụng giảm nhu động ruột của cao chiết nước bài thuốc “Đại tràng HV” trên động vật thực nghiệm. **Phương pháp:** Đánh giá tác dụng giảm nhu động ruột thông qua thử nghiệm đo biên độ và tần số co bóp của ruột thô cô lập theo phương pháp Magnus, và phương pháp đo độ di động của chất chỉ thị màu trong lòng ruột chuột nhắt trắng theo phương pháp của Dobrescu. **Kết quả:** Cao chiết nước bài thuốc “Đại tràng - HV” khi thử trên ruột thô cô lập làm giảm tần số co bóp khi thử ở nồng độ 2% ($p < 0,05$) và 3% ($p < 0,01$), giảm biên độ co bóp khi thử ở nồng độ 1%, 2% ($p < 0,05$) và 3% ($p < 0,01$) so với trước khi dùng thuốc. Khi cho chuột nhắt trắng uống liều 22g/kg/ngày và 44g/kg/ngày làm giảm nhu động ruột thông qua giảm độ di động của chất chỉ thị màu (than hoạt tính) trong lòng ruột ($p < 0,05$ so với lô chứng). Tác dụng này của “Đại tràng - HV” tương đương với Duspatalin 80 mg/kg/ngày. **Kết luận:** cao chiết nước bài thuốc “Đại tràng HV” có tác dụng làm giảm nhu động ruột trên động vật thực nghiệm.

Từ khóa: “Đại tràng HV”, nhu động ruột, động vật thực nghiệm.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Hội chứng ruột kích thích là một rối loạn chức năng mạn tính của hệ thống tiêu hóa [1]. Bệnh nhân thường biểu hiện bằng đau bụng và thay đổi thói quen đại tiện (hoặc tiêu chảy, hoặc táo bón, hoặc cả hai) [2]. Triệu chứng của hội chứng ruột kích thích thường gặp trong cộng đồng, tuy nhiên, biểu hiện bệnh thường dễ bị bỏ qua bởi diễn biến âm thầm và đặc biệt là bởi không nhất định cần đến một chăm sóc y

tế bắt buộc. Điều này dẫn đến sự khác biệt về tần suất mắc bệnh giữa cộng đồng và trong bệnh viện [3]. Tỷ lệ này tại Pháp là 1,123-4,724; Singapore là 2,336-11,037; Nhật là 6,145-14,406; Đài Loan là 17,556-22,156; Hồng Kong là 3,727-6,628 [3]. Tại Việt Nam, con số này được ghi nhận qua một số nghiên cứu là khoảng 7,2% - năm 2006 [4]; 10,3% (trên sinh viên) - năm 2016 [5].

Trong những năm gần đây, xu hướng sử dụng thảo mộc trong điều trị đang ngày càng phổ biến, đặc biệt là trong một số bệnh lý mạn tính. Xuất phát từ nền tảng các bài thuốc cổ phương, nghiệm phương được gia giảm phù hợp với tình hình lâm sàng của từng bệnh nhân theo hướng cá thể hóa trong điều trị nhằm giảm thiểu triệu chứng lâm sàng, giải quyết một số căn nguyên và nâng cao chất lượng cuộc sống.

“Hương sa lục quân” là một trong số

¹ Bệnh viện Châm cứu trung ương

² Học viện Y dược học cổ truyền Việt Nam

³ Bệnh viện Trung Ương Quân đội 108

⁴ Học viện Quân y

* Tác giả thực hiện chính:

Phạm Ngọc Linh

** Tác giả chịu trách nhiệm khoa học:

Trần Anh Tuấn

Email: trananhluan1983123@gmail.com

Ngày tiếp nhận: 18/2/2021

Ngày phản biện: 22/2/2021

Ngày chấp nhận đăng: 25/3/2021

những bài thuốc được chỉ định đầu tay trong điều trị các chứng bệnh liên quan đến tiêu hóa nói chung và rối loạn chức năng đại tràng – hay còn gọi là hội chứng ruột kích thích nói riêng đem lại hiệu quả cao. Toàn phương có tác dụng kiện tỳ ích khí, dưỡng trung, điều lý khí cơ, chủ trị chứng tỳ vị suy yếu, đau bụng lâm râm. Dựa trên nền tảng đó, nhóm nghiên cứu xây dựng “Đại tràng - HV” với thành phần là “Hương sa lục quân” gia thêm bạch thực 20gam (dưỡng huyết, chỉ thống và thần khúc 12gam (tiêu thực hòa vị) [6] giúp hỗ trợ tăng tác dụng của “Hương sa lục quân” trong điều trị hội chứng ruột kích thích trên lâm sàng. Để có cơ sở khoa học về tác dụng của bài thuốc, nghiên cứu được tiến hành để *đánh giá tác dụng làm giảm nhu động ruột của dịch chiết nước bài thuốc “Đại tràng - HV” trên động vật thực nghiệm.*

2. CHẤT LIỆU, ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Chất liệu, đối tượng và thiết bị nghiên cứu

2.1.1. Thuốc nghiên cứu: dịch chiết nước bài thuốc “Đại tràng - HV”.

- Công thức bài thuốc: Trần bì (*Pericarpium Citri reticulatae perenne*) 06g, Bán hạ (*Rhizoma Typhonii*) 09g, Sa nhân (*Frutus Amomi*) 03g, Mộc hương (*Radix Saussureae lappae*) 06g, Bạch truật (*Rhizoma Atractylodis macrocephalae*) 09g, Cam thảo (*Herba et Radix Scopariae*) 06g, Đảng sâm (*Radix Codonopsis javanicae*) 09g, Phục linh (*Poria*) 12g, Bạch thực (*Radix Paeoniae lactiflorae*) 20g, Thần khúc (*Massa medicata fermentata*) 12g. Tất cả các vị thuốc trong bài thuốc đều đạt tiêu chuẩn trong Dược điển Việt Nam V [7]. Thuốc được chiết với dung môi là nước, bằng máy sắc thuốc tự

động Hàn Quốc, tại khoa dược bệnh viện Tuệ Tĩnh. Dịch chiết thu được sau khi sắc có tỷ lệ 1:1 (100ml dịch chiết tương đương 100g dược liệu). Cao lỏng này sau đó được cô đặc đến các tỷ lệ thích hợp để cho chuột uống với liều lượng và thể tích thích hợp. Liều dùng của thuốc được tính theo gam dược liệu. Một thang thuốc 92g dự kiến dùng cho 1 người trong 1 ngày, quy đổi ra liều tương đương trên chuột nhất trắng (hệ số 12) là 22,08g/kg/ngày (làm tròn là 22g/kg/ngày).

2.1.2. Đối tượng nghiên cứu: Chuột nhất trắng chủng Swiss trưởng thành, cả hai giống, cân nặng 18-22g. Thỏ chủng Newzealand White, cả 2 giống, khỏe mạnh, trọng lượng 2,2 – 2,5 kg. Động vật do Ban động vật Học viện Quân y cấp, nuôi dưỡng theo tiêu chuẩn động vật nghiên cứu.

2.1.3. Thiết bị sử dụng trong nghiên cứu: Bể nuôi cơ quan cô lập có ổn nhiệt (Two chambers Isolated organ bath 4050) của hãng Ugo Basile (Italia). Máy ghi tần số và biên độ (The 2-Channei Recorder GEMINI Cat.7070) của hãng Ugo Basile (Italia). Cốc chia vạch, bơm tiêm các loại, dụng cụ phẫu thuật động vật nhỏ.

2.1.4. Hoá chất sử dụng trong nghiên cứu: Dung dịch Tyrod A và dung dịch Tyrod B.

- Thành phần và cách pha:

+ Tyrod A: NaCl:18g; KCl: 8,4g; CaCl₂: 2,4g; MgCl₂: 0,1g; Nước cất vừa đủ 1000ml.

+ Tyrod B: NaHCO₃: 50g; Nước cất vừa đủ 1000ml

Dung dịch Tyrod = Dung dịch A 50 ml + Dung dịch B 10ml + 0,5g glucose + 940 ml nước cất vừa đủ.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Đánh giá tác dụng giảm nhu động ruột trên ruột thỏ cô lập theo

phương pháp Magnus [9]

* **Nguyên tắc:** Ghi nhu động ruột theo nguyên tắc đòn bẩy qua bút ghi của máy photography 2 pha tốc độ 20cm/phút tại thời điểm trước và sau khi dùng thuốc thử. Dung dịch nuôi ruột non luôn được thay mới sau mỗi lần tiêm thuốc thử. Nghiên cứu sự co bóp ruột thô trên giấy ghi chuyên dụng, tần số co bóp thể hiện bằng số lần nhu động của ruột trong thời gian 1 phút (tương ứng với 20cm chiều dài) và biên độ co bóp của ruột (được xác định thông qua biên độ trên bản ghi nhu động ruột).

***Các bước tiến hành**

- Gây chết thỏ: Thỏ được gây chết đột ngột bằng phương pháp bơm khí vào tĩnh mạch tai thỏ, ngay sau đó lấy đoạn ruột làm thí nghiệm.

- Lấy đoạn ruột nghiên cứu: Bộc lộ ruột thô qua đường giữa bụng, lấy đoạn ruột nghiên cứu. Các đoạn ruột dùng cho thí nghiệm nằm dưới môn vị 5cm có chiều dài 2cm, được cắt bỏ mạc treo thành ruột. Ruột được nuôi trong bể nuôi cơ quan cô lập chứa dung dịch Tyrode có thông khí, luôn được duy trì ở nhiệt độ 37°C nhờ một bộ ổn nhiệt. Một đầu đoạn ruột được cố định bằng chỉ ở đáy bể nuôi, một đầu nối với cần máy ghi. Thời gian ghi nhu động từng đoạn có chu kỳ 3 – 5 phút.

- Ghi nhu động ruột: Bật máy ghi hoạt động của ruột ở điều kiện bình thường (30 giây). Ghi hoạt động của ruột ở điều kiện bình thường trước dùng thuốc (30 giây). Nhỏ thuốc nghiên cứu lần lượt ở ba mức nồng độ 1%, 2% và 3%. Ghi lại hoạt động co bóp (biên độ và tần số) của đoạn ruột trong 30 giây tại các thời điểm trước và sau khi cho thuốc “Đại tràng - HV”. Đánh giá biên độ và tần số nhu động ruột ở mỗi mức nồng độ, so sánh với trước khi cho thuốc.

2.2.2. Nghiên cứu tác dụng giảm nhu động ruột thông qua đo độ di động của chất chỉ thị màu trong lòng ruột: theo phương pháp của Dobrescu trên chuột nhắt trắng [9]

***Nguyên tắc:** Đo độ di động của chất chỉ thị màu tại các thời điểm 20 phút, 40 phút sau khi cho chuột uống than hoạt. Đánh giá nhu động ruột qua tỷ lệ % chiều dài đoạn ruột có than hoạt và toàn bộ chiều dài đoạn ruột. So sánh giữa các lô với nhau.

***Các bước tiến hành:** Chuột nhắt trắng được chia ngẫu nhiên thành 4 lô (mỗi lô 20 con). Lô 1: uống nước muối sinh lý 0,9%. Lô 2: uống Duspatalin (mebeverin) 80 mg/kg/ngày. Lô 3: uống “Đại tràng - HV” liều 22g/kg/ngày. Lô 4: uống “Đại tràng - HV” liều 44g/kg/ngày. Chuột được nhịn đói 20 giờ trước khi làm thí nghiệm, cho uống nước bình thường. Chuột được cho uống thuốc theo phân lô trong 5 ngày. Ngày cuối cùng, sau khi uống thuốc 1 giờ, cho chuột uống 0,2 ml than hoạt 10% (10g than hoạt treo trong 100ml CMC 3%). Lấy ngẫu nhiên 10 chuột/mỗi lô/mỗi thời điểm (20 phút, 40 phút sau khi cho chuột uống than hoạt). Giết chuột, đo khoảng cách di chuyển của than hoạt bằng cách đo độ dài đoạn ruột có vết màu đen (màu than hoạt) bắt đầu từ môn vị. Nhu động ruột của chuột được tính bằng tỷ lệ phần trăm chiều dài đoạn ruột có than hoạt so với chiều dài ruột tính từ môn vị tới manh tràng.

2.3. Xử lý số liệu

Số liệu được trình bày dưới dạng MEAN ± SD. Xử lý số liệu bằng phần mềm SPSS 16.0, sử dụng thuật toán ONE - WAY ANOVA hậu kiểm bằng LSD test để so sánh giá trị trung bình. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU**3.1. Đánh giá tác dụng làm giảm nhu****động ruột của “Đại tràng - HV” trên ruột thỏ cô lập**

Kết quả được trình bày ở bảng 1 và 2

Bảng 1. Ảnh hưởng của các nồng độ thuốc “Đại tràng - HV” tới tần số co bóp của ruột thỏ cô lập

Nồng độ thuốc (%)	Tần số co bóp (lần/phút)		p
	Trước dùng thuốc	Sau dùng thuốc	
1,0	8,64 ± 2,46	6,93 ± 2,58	> 0,05
2,0	8,96 ± 2,15	6,29 ± 1,82	< 0,05
3,0	9,08 ± 2,62	6,05 ± 1,69	< 0,01

Nhận xét: Ở nồng độ 1% thuốc “Đại tràng - HV”, tần số co bóp của ruột thỏ cô lập giảm so với trước dùng thuốc nhưng chưa đạt ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Ở nồng độ 2% của thuốc “Đại tràng - HV” trong dung dịch tyrode, tần số co bóp của

ruột thỏ cô lập giảm so với trước dùng thuốc, đạt ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Ở nồng độ 3% của thuốc “Đại tràng - HV” trong dung dịch tyrode, tần số co bóp của ruột thỏ cô lập giảm so với trước dùng thuốc, đạt ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$.

Bảng 2. Ảnh hưởng của các nồng độ thuốc “Đại tràng - HV” tới biên độ co bóp của ruột thỏ cô lập (Mean ± SD, n = 8)

Nồng độ thuốc (%)	Biên độ co bóp (mm)		p
	Trước khi có thuốc	Sau khi có thuốc	
1,0	33,62 ± 8,29	26,31 ± 6,45	< 0,05
2,0	32,95 ± 7,64	22,93 ± 7,26	< 0,05
3,0	33,49 ± 8,12	20,86 ± 6,26	< 0,01

Nhận xét: Ở nồng độ 1% và nồng độ 2% của thuốc “Đại tràng - HV” trong dung dịch tyrode, tần số co bóp của ruột thỏ cô lập đều giảm so với trước dùng thuốc, có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Ở nồng độ 3% của thuốc “Đại tràng - HV” trong dung dịch tyrode, tần số co bóp của ruột thỏ cô

lập giảm so với trước dùng thuốc, đạt ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$.

3.2. Tác dụng của “Đại tràng - HV” lên nhu động ruột thông qua độ di động của chất chỉ thị màu trong lòng ruột của chuột nhắt trắng

Kết quả được trình bày ở bảng 3 và 4

Bảng 3. Ảnh hưởng của “Đại tràng - HV” lên % chiều dài đoạn ruột có than hoạt tại thời điểm sau 20 phút (Mean \pm SD, n = 10)

Lô nghiên cứu	% chiều dài	Giá trị p
Lô 1 (1) Chứng sinh học	72,16 \pm 12,31	p ₋₁ < 0,05 p _{3,4-2} > 0,05 p ₃₋₄ > 0,05
Lô 2 (2) Duspatalin 80 mg/kg	58,96 \pm 10,83	
Lô 3 (3) “Đại tràng - HV” 22g/kg/ngày	62,05 \pm 10,56	
Lô 4 (4) “Đại tràng - HV” 44g/kg/ngày	59,64 \pm 11,25	

Bảng 4. Ảnh hưởng của “Đại tràng - HV” lên % chiều dài đoạn ruột có than hoạt tại thời điểm sau 40 phút (Mean \pm SD, n = 10)

Lô nghiên cứu	% chiều dài	Giá trị p
Lô 1 (1) Chứng sinh học	85,92 \pm 11,54	> 0,05
Lô 2 (2) Duspatalin 80 mg/kg	79,36 \pm 10,72	
Lô 3 (3) “Đại tràng - HV” 22g/kg/ngày	77,95 \pm 10,14	
Lô 4 (4) “Đại tràng - HV” 44g/kg/ngày	79,63 \pm 11,29	

Nhận xét bảng 3: So với lô chứng sinh học, lô dùng Duspatalin và hai lô dùng “Đại tràng - HV” đều có % chiều dài đoạn ruột có than hoạt so với chiều dài đoạn ruột từ môn vị đến manh tràng giảm có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. So sánh giữa các lô dùng Duspatalin và “Đại tràng - HV” (cả hai mức liều), % chiều dài đoạn ruột có than hoạt so với chiều dài đoạn ruột từ môn vị đến manh tràng ở các lô này là tương đương ($p > 0,05$).

Nhận xét bảng 4: Tại thời điểm sau 40 phút, % chiều dài đoạn ruột có than hoạt so với chiều dài đoạn ruột từ môn vị đến manh tràng ở các lô chuột nghiên cứu là tương đương ($p > 0,05$).

4. BÀN LUẬN

Hội chứng ruột kích thích là một hội chứng bệnh lý được biểu hiện bằng đau bụng và rối loạn phân, thường không kèm tổn thương thực thể tại đại tràng. Các biểu

hiện đi kèm là đi ngoài nhiều lần trong ngày, trướng bụng, đầy hơi nguyên nhân do tình trạng rối loạn vận động đại tràng dẫn đến tiêu chảy/táo bón hoặc đại tràng quá mẫn cảm. Các rối loạn bất thường của ruột có thể xảy ra ở các đoạn khác nhau của ruột khi đói hoặc sau khi ăn. Ở bệnh nhân bị hội chứng ruột kích thích, sự đáp ứng của đại tràng với thức ăn thay đổi tùy theo thể bệnh nhưng thường là đáp ứng thái quá và kéo dài [2]. Mebeverine (Duspatalin) dẫn xuất từ papaverine, có tác dụng chống co thắt cơ trơn, làm giảm nhu động ruột, nhưng không làm giảm trương lực cơ. Thuốc có tác dụng bình thường hoá các vận động của ruột (táo, lỏng) và bình thường hoá sự tăng nhạy cảm của ruột [1].

“Đại tràng - HV” gồm 10 vị dược liệu, được xây dựng trên cơ sở bài thuốc “Hương sa lục quân” để điều trị hội chứng ruột kích thích. Đánh giá tác dụng làm

giảm nhu động ruột nhằm chứng minh cho một trong những tác dụng điều trị hội chứng ruột kích thích của bài thuốc này. Kết quả nghiên cứu cho thấy thuốc làm giảm cả biên độ và tần số co bóp của ruột thỏ cô lập, đồng thời làm giảm nhu động ruột khi cho chuột uống thông qua làm giảm độ di động của chất chỉ thị màu (than hoạt tính) trong lòng ruột của chuột nhắt trắng. Các vị thuốc trong bài thuốc đều có tác dụng trong điều trị các triệu chứng rối loạn tiêu hóa, cho thấy sự phù hợp của kết quả nghiên cứu tác dụng của bài thuốc với đặc điểm tác dụng dược lý của các dược liệu thành phần. Tinh dầu trần bì có công dụng kích thích đường tiêu hóa, giúp ruột bài khí tích trệ ra ngoài một cách dễ dàng. Bán hạ có tác dụng chống nôn. Sa nhân có tác dụng hành khí hóa thấp kiện tỳ, kháng khuẩn, kích thích tiêu hóa, giảm co thắt đường ruột, thường được dùng trong đau bụng, đầy bụng, ăn không tiêu, tả lỵ. Mộc hương có tác dụng chống co thắt cơ ruột, làm giảm nhu động ruột, kháng Histamin và Acetylcholin, thường dùng trị bụng đầy trướng, bụng đau, nôn mửa, tiêu chảy. Bạch truật có tác dụng điều hòa nhu động ruột. Cam thảo có tính kháng viêm, kháng khuẩn, chống oxy hóa, hiệu quả trong điều trị viêm loét dạ dày, đường ruột. Đẳng sâm với thành phần giàu vitamin và khoáng chất, tăng cường miễn dịch, cung cấp nhiều năng lượng cho cơ thể, giúp bồi bổ sức khỏe, hỗ trợ tích cực cho hệ tiêu hóa, giúp hệ tiêu hóa khỏe mạnh. Nước sắc từ bạch thực có tác dụng ức chế cơ trơn của dạ dày, ruột. Thần khúc là chế phẩm từ bột mì và các vị thuốc khác (khoảng 40 – 50 vị) được ép thành khuôn, lên men tự nhiên. Dược liệu được dùng chủ yếu trong điều trị chứng bụng đầy, thực tích, ăn kém, sôi bụng tiết tả...[1], [8].

Sự phối hợp các vị thuốc theo nguyên lý của y học cổ truyền, là cơ sở lý luận khoa học để tạo nên tác dụng hiệp đồng của toàn bài thuốc, giúp cho tác dụng của bài thuốc được tăng cường và hạn chế các tác dụng phụ [6]. Tác dụng của bài thuốc được so sánh với Duspatalin cho thấy tương đương, là cơ sở cho việc nghiên cứu sâu hơn về các tác dụng của bài thuốc trong điều trị hội chứng ruột kích thích cả trên thực nghiệm và lâm sàng.

5. KẾT LUẬN

- Cao chiết nước bài thuốc “Đại tràng - HV” có tác dụng làm giảm nhu động ruột trên ruột thỏ cô lập theo phương pháp Magnus, cụ thể làm giảm tần số co bóp khi thử ở nồng độ 2% ($p < 0,05$) và 3% ($p < 0,01$), giảm biên độ co bóp khi thử ở nồng độ 1%, 2% ($p < 0,05$) và 3% ($p < 0,01$) so với trước khi dùng thuốc.

- Cao chiết nước bài thuốc “Đại tràng - HV” liều 22g/kg/ngày và 44g/kg/ngày có tác dụng làm giảm nhu động ruột thông qua đo độ di động của chất chỉ thị màu (than hoạt tính) trong lòng ruột nhắt trắng ($p < 0,05$ so với lô chứng). Tác dụng này của “Đại tràng - HV” tương đương với Duspatalin 80 mg/kg/ngày.

Lời cảm ơn

Chúng tôi xin chân thành cảm ơn Học viện Y dược học cổ truyền Việt Nam; Bộ môn Dược lý học, Học viện Quân y đã giúp đỡ chúng tôi hoàn thành nghiên cứu này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Các bộ môn nội (2004)**, Điều trị bệnh đại tràng cơ năng, Điều trị học nội khoa, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.

2. **Basnayake C (2018)**, Treatment of irritable bowel syndrome, Australian prescriber, 41(5):145–149.
3. **Canavan C, West J, Card T (2014)**, The epidemiology of irritable bowel syndrome, Clin Epidemiol, 6:71-80.
4. **Zuckerman MJ, Nguyen G, Ho H et al (2006)**, A survey of irritable bowel syndrome in Vietnam using the Rome criteria, Dig Dis Sci, 51:946-951.
5. **Vo Thi Thuy Kieu, Bui Thi Huong Quynh, Vo Duy Thong (2016)**, Prevalence and dietary risk factors of irritable bowel syndrome in Vietnamese pharmacy students, Vietnam Journal of Medicine and Pharmacy (VJMP). 8(2):44-51.
6. **Trần Quốc Bảo (2010)**, Lý luận cơ bản Y học cổ truyền, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, tr. 52 - 86.
7. **Bộ Y tế (2018)**, Dược điển Việt Nam V, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, tr. 223 - 789.
8. **Học viện Y Dược học cổ truyền Việt Nam (2012)**, Đông dược, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, tr. 23 - 92.
9. **Hans Gerhard Vogel (2008)**, Chapter J: Activity on the Gastrointestinal Tract, Drug discovery and evaluation: Pharmacological Assays, 1246-1252.

SUMMARY

INVESTIGATION ON EFFECTS OF REDUCING PERISTALSIS OF THE WATER EXTRACT OF “DAI TRANG HV” REMEDY ON EXPERIMENTAL ANIMALS

Pham Ngoc Linh¹, Tran Anh Tuan², Nguyen Trong Nghia³, Nguyen Hoang Ngan⁴

¹National Hospital of Acupuncture

²Vietnam University of Traditional Medicine

³108 Military Central Hospital

⁴Vietnam Military Medical University

Objective: To evaluate the effect of reducing peristalsis of the water extract of "Dai trang HV" remedy on experimental animals. **Methods:** Evaluate the effect of reducing peristalsis by measuring the amplitude and frequency of contraction of rabbit intestines isolated by Magnus method, and measuring the mobility of color indicator in the in the intestines of the Swiss mice according to Dobrescu's method. **Results:** The water extract of "Dai trang HV" remedy when tested on isolated rabbit intestines reduced the frequency of contractions at concentrations of 2% ($p < 0.05$) and 3% ($p < 0.01$), decreased amplitude of contractility at concentrations of 1%, 2% ($p < 0.05$) and 3% ($p < 0.01$) compared to before using the drug. When giving Swiss mice at dose of 22g/kg/day and 44g/kg/day reduces peristalsis by reducing the mobility of color indicator (activated carbon) in the intestine ($p < 0.05$ compared to the control group). This effect of "Dai trang HV" is equivalent to Duspatalin 80 mg/kg/day. **Conclusions:** The water extract of "Dai trang HV" remedy had a effect on reducing peristalsis in experimental animals.

Key words: "Dai trang HV", peristalsis, experimental animals.

TÁC DỤNG CHỐNG VIÊM CỦA VIÊN NANG THÔNG XOANG VƯƠNG HV TRÊN ĐỘNG VẬT THỰC NGHIỆM

Bùi Tú^{2*}, Lê Thị Thanh Nhạn^{1**}, Phạm Ngọc Thảo³, Nguyễn Hoàng Ngân³

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá tác dụng chống viêm cấp và mạn của viên nang Thông xoang vương HV trên động vật thực nghiệm. **Phương pháp:** Tác dụng chống viêm cấp được đánh giá trên mô hình gây viêm màng bụng ở chuột nhắt trắng. Tác dụng chống viêm mạn được đánh giá trên mô hình gây u hạt ở chuột cống trắng. **Kết quả:** Thông xoang vương HV liều 960 mg/kg/24h và 1920 mg/kg/24h uống trong 5 ngày thể hiện tác dụng chống viêm cấp trên mô hình gây viêm màng bụng ở chuột nhắt trắng, làm giảm thể tích dịch rỉ viêm, giảm hàm lượng protein và số lượng bạch cầu trong dịch rỉ viêm ($p < 0,05$ so với lô chứng bệnh lý), tương đương so với diclofenac 15mg/kg/24h. Viên nang Thông xoang vương HV liều 560mg/kg/ngày và liều 1120mg/kg/ngày uống trong 7 ngày thể hiện tác dụng chống viêm mạn trên mô hình gây u hạt ở chuột cống trắng, làm giảm trọng lượng u hạt tươi (sau bóc tách) và trọng lượng u hạt khô (sau sấy khô), với $p < 0,05$ so với lô chứng bệnh lý, tương đương so với prednisolon liều 15mg/kg/24h. **Kết luận:** Viên nang Thông xoang vương HV có tác dụng chống viêm cấp và chống viêm mạn trên động vật thực nghiệm.

Từ khóa: chống viêm, Thông xoang vương HV, động vật thực nghiệm.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Viêm mũi xoang mạn tính là một bệnh lý mạn tính phổ biến không chỉ các nước đang phát triển như Việt Nam mà ngay cả ở các nước có nền y tế phát triển thì tỉ lệ viêm mũi xoang mạn tính của người dân vẫn còn cao. Bệnh lý viêm mũi xoang mạn tính xảy ra bao gồm quá trình viêm, phù nề, xuất tiết dịch,

làm cản trở sinh lý bình thường của niêm mạc mũi xoang, làm xuất hiện các triệu chứng khó chịu cho người bệnh: ngạt mũi, tắc mũi, chảy mũi, đau đầu... quá trình này kéo dài làm thay đổi cấu trúc và sinh lý mũi xoang, ảnh hưởng đến sức khỏe và tinh thần người bệnh [1].

Từ xưa đến nay, Y học cổ truyền đã có nhiều phương pháp điều trị viêm mũi xoang mạn tính như dùng thuốc uống trong, xông hơi, châm cứu ... và đã đạt được những hiệu quả nhất định [2]. Bài thuốc Thông xoang vương HV được xây dựng dựa trên kinh nghiệm sử dụng thuốc của Lương y Nguyễn Kiều được ghi chép trong sách "Những bài thuốc nghiệm phương Nguyễn Kiều" [3], sử dụng điều trị cho bệnh nhân viêm mũi xoang mạn tính tại bệnh viện Tuệ Tĩnh cho thấy có tác

¹ Học viện Y Dược học Cổ truyền Việt Nam

² Bệnh viện Y học Cổ truyền Đà Nẵng

³ Học viện Quân Y

* Tác giả thực hiện chính:

Bùi Tú

** Tác giả chịu trách nhiệm khoa học:

Lê Thị Thanh Nhạn

Email: tinhtam102@gmail.com

Ngày tiếp nhận: 22/2/2021

Ngày phản biện: 23/2/2021

Ngày chấp nhận: 25/3/2021

dụng cải thiện tốt các triệu chứng lâm sàng. Để thuận tiện cho sử dụng, viên nang Thông xoang vương HV đã được nghiên cứu bào chế từ bài thuốc Thông xoang vương HV. Việc bào chế chế phẩm mới đòi hỏi các nghiên cứu đánh giá về tính an toàn, hiệu quả trên thực nghiệm và lâm sàng, làm cơ sở khoa học cho việc sử dụng trên lâm sàng. Nghiên cứu này được tiến hành nhằm *đánh giá tác dụng chống viêm cấp và mạn của viên nang Thông xoang vương HV trên động vật thực nghiệm.*

2. CHẤT LIỆU, ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Chất liệu, đối tượng và thiết bị nghiên cứu

2.1.1. Thuốc nghiên cứu: viên nang Thông xoang vương HV hàm lượng 500mg, do Học viện Y Dược học cổ truyền Việt Nam bào chế và cung cấp, đạt tiêu chuẩn cơ sở. Thành phần cao dược liệu trong 01 viên nang Thông xoang vương HV được bào chế từ 15 vị dược liệu bao gồm: Tế tân (*Herba Asari*) 14mg, Tân di (*Flos Magnoliae*) 28mg, Cam thảo (*Radix Glycyrrhizae*) 14mg, Hoàng cầm (*Radix Scutellariae*) 42mg, Thương nhĩ tử (*Fructus Xanthii*) 28 mg, Cát căn (*Radix Puerariae*) 84 mg, Sài hồ (*Radix Bupleuri*) 42mg, Đẳng sâm (*Radix Codonopsis*) 42mg, Thông thảo (*Medulla Tetrapanacis*) 14mg, Cát cánh (*Radix Platycodi*) 28mg, Bạch chỉ (*Radix Angelica*) 28 mg, Đại hoàng (*Radix et Rhizoma Rhei*) 17 mg, Bò công anh (*Herba Taraxaci*) 56 mg, Đại táo (*Fructus Zizyphi*) 28 mg, Tô tử (*Fructus Perillae*) 37 mg. Liều dùng được tính theo mg bột thuốc trong viên nang. Liều sử dụng trên người mỗi ngày 08 viên (4000 mg), hay 4000mg/50kg/24h = 80mg/kg/24h. Bột thuốc được phân tán đều trong nước cất thành dung dịch thuốc

thử, với các nồng độ khác nhau tùy theo mức liều dùng, và cho chuột uống bằng kim cong đầu tù chuyên dụng. Quy đổi liều từ người sang động vật, liều trên chuột nhắt (hệ số quy đổi 12) là 960mg/kg/ngày, liều trên chuột cống (hệ số quy đổi 7) là 560mg/kg/ngày.

Thuốc tham chiếu: Prednisolon viên nén hàm lượng 5mg (Hà Nội Pharma JSC). Diclofenac sodium viên nén 50mg (công ty cổ phần dược phẩm Trung ương 2 - Dopharma.JSC).

2.1.2. Đối tượng nghiên cứu: Chuột nhắt trắng trưởng thành, chủng *Swiss*, số lượng 40 con, không phân biệt giống, cân nặng 18 - 22g, dùng cho đánh giá tác dụng chống viêm cấp. Chuột cống trắng trưởng thành, chủng *Wistar*, số lượng 40 con, không phân biệt giống, cân nặng 160 - 180g, dùng cho đánh giá tác dụng chống viêm mạn. Động vật do Ban động vật Học viện Quân y cấp, nuôi dưỡng trong phòng nuôi động vật thí nghiệm ít nhất một tuần trước khi tiến hành thí nghiệm.

2.1.3. Thiết bị, hóa chất: Cân phân tích 10^{-4} g Sartorius (Đức); kim đầu tù cho chuột uống thuốc (Nhật Bản); Bộ dụng cụ mổ động vật cỡ nhỏ; Kit định lượng protein của hãng Hospitex Diagnostic (Italy), Carrageenan (Sigma); Formaldehyde (Sigma).

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Đánh giá tác dụng chống viêm cấp trên mô hình gây viêm màng bụng ở chuột nhắt trắng.

Chuột nhắt trắng được chia ngẫu nhiên thành 4 lô, mỗi lô 10 con:

- Lô 1 (chứng bệnh lý): Uống nước cất hàng ngày với thể tích 0,2 ml/10g chuột.
- Lô 2 (Diclofenac): Uống Diclofenac liều 15mg/kg/ngày.
- Lô 3 (trị 1): Uống Thông xoang vương HV liều 960mg/kg/ngày.

- Lô 4 (trị 2): Uống Thông xoang vương HV liều 1920mg/kg/ngày.

Chuột được uống nước cất hoặc thuốc thử 4 ngày liền trước khi gây viêm. Ngày thứ 5, sau khi uống thuốc thử 1 giờ, gây viêm màng bụng chuột bằng dung dịch Carrageenan 0,1g + formaldehyd 1,4 ml, pha vừa đủ trong 100ml nước muối sinh lý, với thể tích tiêm 0,1 ml/10g vào ổ bụng mỗi chuột. Sau gây viêm 48 giờ, mở ổ bụng chuột hút dịch rỉ viêm, đo thể tích, đếm số lượng bạch cầu và định lượng protein trong dịch rỉ viêm.

Các chỉ số đánh giá: Thể tích dịch rỉ viêm (ml); Số lượng bạch cầu trong dịch rỉ viêm (số bạch cầu/ml); Hàm lượng protein trong dịch rỉ viêm (mg/l).

2.2.2. Đánh giá tác dụng chống viêm mạn trên mô hình gây u hạt ở chuột cống trắng

Chuột cống trắng được chia ngẫu nhiên làm 4 lô, mỗi lô 10 con. Sau khi nhịn đói qua đêm, các chuột được cho uống thuốc hoặc nước cất với cùng thể tích 5 ml/kg/24h.

+ Lô 1 (chứng bệnh lý): uống nước cất.

+ Lô 2 (Prednisolon): uống Prednisolon liều 15mg/kg.

+ Lô 3 (trị 1): Uống Thông xoang vương HV 560 mg/kg/ngày.

+ Lô 4 (trị 2): Uống Thông xoang vương HV 1120 mg/kg/ngày.

Ba mươi phút sau khi dùng thuốc, chuột được gây mê nhẹ bằng Calypsol và được cấy hạt amian vô khuẩn ($30 \pm 0,1$ mg) vào dưới da lưng hai bên của chuột.

Tiếp tục cho chuột uống thuốc thêm 6 ngày, sang ngày thứ 7, chuột được phẫu tích bóc tách lấy u hạt bao bọc quanh hạt amian, cân bằng cân phân tích chính xác đến 10-4 g và xác khối lượng thực của u hạt sau khi trừ đi khối lượng của hạt amian (tính theo mg/100g cân nặng chuột). Sau đó sấy khô đến trọng lượng không đổi rồi cân lần 2 [4]. So sánh khối lượng trung bình tươi và khô của u hạt giữa các lô chuột để đánh giá tác dụng ức chế viêm mạn.

2.3. Xử lý số liệu

Số liệu được trình bày dưới dạng MEAN \pm SD. Xử lý số liệu bằng phần mềm SPSS 20.0, sử dụng thuật toán ONE - WAY ANOVA hậu kiểm bằng LSD test để so sánh giá trị trung bình. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Kết quả đánh giá tác dụng chống viêm cấp

Kết quả được trình bày ở các bảng 1, bảng 2 và bảng 3.

Bảng 1. Ảnh hưởng của Thông xoang vương HV đến thể tích dịch rỉ viêm (n = 10)

Lô chuột nghiên cứu		Thể tích dịch rỉ viêm (ml/10g)	Giá trị p
Lô 1 (chứng bệnh lý)	(1)	1,61 \pm 0,29	p-1 < 0,05
Lô 2 (Diclofenac)	(2)	1,03 \pm 0,16	
Lô 3 (trị 1)	(3)	1,22 \pm 0,25	p _{3,4-2} > 0,05
Lô 4 (trị 2)	(4)	1,08 \pm 0,22	

Nhận xét: So với lô chứng bệnh lý, thể tích dịch rỉ viêm ở 2 lô dùng Thông xoang vương HV và lô dùng Diclofenac giảm có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Sự giảm thể tích dịch rỉ viêm ở lô dùng Diclofenac so với 2 lô dùng Thông xoang vương HV khác biệt

không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). So sánh giữa 2 lô dùng Thông xoang vương HV, lô dùng liều cao có thể tích dịch rỉ viêm nhỏ hơn so với lô dùng liều thấp, tuy nhiên sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Bảng 2. Ảnh hưởng của Thông xoang vương HV đến số lượng bạch cầu trong dịch rỉ viêm (Mean \pm SD, n = 10)

Lô	Số lượng bạch cầu (G/l)	Giá trị p
Lô 1 (chứng bệnh lý)	(1) 14,02 \pm 4,53	$p_{-1} < 0,05$
Lô 2 (Diclofenac)	(2) 9,68 \pm 1,26	
Lô 3 (trị 1)	(3) 10,02 \pm 1,96	$p_{3,4-2} > 0,05$
Lô 4 (trị 2)	(4) 9,56 \pm 2,02	

Nhận xét: So với lô chứng bệnh lý, số lượng bạch cầu trong dịch rỉ viêm ở 2 lô dùng Thông xoang vương HV và lô dùng Diclofenac giảm có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Sự giảm số lượng bạch cầu trong dịch rỉ viêm ở lô dùng Diclofenac so với 2 lô dùng Thông xoang vương HV khác biệt

không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). So sánh giữa 2 lô dùng Thông xoang vương HV, lô dùng liều cao có số lượng bạch cầu trong dịch rỉ viêm nhỏ hơn so với lô dùng liều thấp, tuy nhiên sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Bảng 3. Ảnh hưởng của viên nang Thông xoang vương HV đến hàm lượng protein trong dịch rỉ viêm (n = 10)

Lô	Hàm lượng protein (mg/dl)	Giá trị p
Lô 1 (chứng bệnh lý)	(1) 36,46 \pm 3,82	$p_{-1} < 0,05$
Lô 2 (Diclofenac)	(2) 32,05 \pm 3,64	
Lô 3 (trị 1)	(3) 32,62 \pm 3,48	$p_{3,4-2} > 0,05$
Lô 4 (trị 2)	(4) 31,94 \pm 3,39	

Nhận xét: So với lô chứng sinh lý, hàm lượng protein trong dịch rỉ viêm ở 2 lô dùng Thông xoang vương HV và lô dùng Diclofenac giảm có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Sự giảm hàm lượng protein trong dịch rỉ viêm ở lô dùng Diclofenac so với 2 lô dùng Thông xoang vương HV khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). So

sánh giữa 2 lô dùng Thông xoang vương HV, lô dùng liều cao có hàm lượng protein trong dịch rỉ viêm nhỏ hơn so với lô dùng liều thấp, tuy nhiên sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

3.2. Kết quả đánh giá tác dụng chống viêm mạn

Kết quả được trình bày ở bảng 4, bảng 5.

Bảng 4. Tác dụng giảm trọng lượng u hạt tươi (mg/100g) của viên nang Thông xoang vương HV (n = 10)

Lô		Khối lượng u hạt tươi	Tỷ lệ giảm khối lượng u hạt	p
Lô 1 (chứng bệnh lý)	(1)	114,82 ± 13,12	0 %	p _{2,3,4-1} < 0,05
Lô 2 (Prednisolon)	(2)	89,44 ± 9,56	22,35 %	
Lô 3 (trị 1)	(3)	91,28 ± 10,29	20,50 %	
Lô 4 (trị 2)	(4)	88,52 ± 9,36	22,56 %	

Nhận xét: Cả prednisolon và Thông xoang vương HV ở 2 mức liều đều làm giảm khối lượng u hạt tươi (trước khi sấy khô) so với lô chứng bệnh lý (p < 0,05). Trọng lượng trung bình u hạt tươi ở lô dùng Thông xoang vương HV liều cao dường như giảm hơn so với ở lô dùng liều

thấp, tuy nhiên sự khác biệt này chưa có ý nghĩa thống kê (p > 0,05). So sánh giữa các lô dùng Thông xoang vương HV và prednisolon, tác dụng làm giảm khối lượng u hạt tươi ở các lô này khác biệt không có ý nghĩa thống kê (p > 0,05).

Bảng 5. Tác dụng giảm trọng lượng u hạt khô (mg/100g) của Thông xoang vương HV (n = 10).

Lô		Khối lượng u hạt khô	Tỷ lệ giảm khối lượng u hạt (%)	p
Lô 1 (chứng bệnh lý)	(1)	34,49 ± 3,65	0 %	p _{2,3,4-1} < 0,05
Lô 2 (Prednisolon)	(2)	26,81 ± 3,54	22,27 %	
Lô 3 (trị 1)	(3)	27,34 ± 2,61	20,73 %	
Lô 4 (trị 2)	(4)	26,72 ± 3,12	22,41 %	

Nhận xét: Cả prednisolon và Thông xoang vương HV ở 2 mức liều đều làm giảm khối lượng u hạt khô khi so với lô chứng bệnh lý (p < 0,05). Trọng lượng trung bình u hạt khô ở lô dùng Thông xoang vương HV liều cao dường như giảm hơn so với ở lô dùng liều thấp, tuy nhiên sự khác biệt này chưa có ý nghĩa thống kê (p > 0,05). So sánh giữa các lô dùng Thông xoang vương HV và prednisolon, tác dụng làm giảm khối lượng u hạt khô ở các lô này khác biệt không có ý nghĩa

thống kê (p > 0,05).

4. BÀN LUẬN

Tác dụng chống viêm được xem là một trong những tác dụng chính trong điều trị viêm xoang. Trong viêm xoang mạn tính, có cả viêm mạn tính và viêm cấp tính, đặc biệt khi bùng phát đợt cấp của viêm xoang mạn. Vì vậy, đánh giá tác dụng chống viêm của viên nang Thông xoang vương HV được tiến hành với cả viêm cấp và viêm mạn. Mô hình được lựa chọn phù

hợp dùng cho nghiên cứu này là mô hình gây viêm màng bụng chuột nhất trắng để đánh giá tác dụng chống viêm cấp và mô hình gây u hạt trên chuột cống trắng để đánh giá tác dụng chống viêm mạn.

Mô hình gây viêm màng bụng trên chuột nhất trắng là một mô hình được lý kinh điển dùng để đánh giá tác dụng chống viêm cấp, tập trung đánh giá tác dụng ức chế quá trình tăng tiết dịch rỉ viêm, giảm tính thấm thành mạch, ức chế sự di chuyển bạch cầu tới ổ viêm [4]. Thông qua mô hình này đánh giá được thuốc nghiên cứu có tác dụng làm giảm tính thấm thành mạch, giảm dịch rỉ viêm, giảm sự xâm nhập bạch cầu vào ổ viêm hay không, từ đó làm giảm các triệu chứng phù nề sưng đau và tiết dịch. Kết quả nghiên cứu cho thấy Thông xoang vương HV liều 960mg/kg/ngày và 1920mg/kg/ngày đều thể hiện tác dụng làm giảm thể tích dịch rỉ viêm, giảm số lượng bạch cầu và hàm lượng protein trong dịch rỉ viêm ($p < 0,05$ so với lô chứng bệnh lý). Như vậy Thông xoang vương HV đã thể hiện tác dụng chống viêm cấp trên mô hình gây viêm màng bụng trên chuột nhất trắng. Diclofenac là một thuốc chống viêm không steroid, trên mô hình gây viêm màng bụng ở chuột nhất trắng luôn thể hiện tác dụng chống viêm tốt, được sử dụng làm thuốc tham chiếu trong nghiên cứu đánh giá tác dụng chống viêm cấp của Thông xoang vương HV. Tác dụng chống viêm của Thông xoang vương HV liều 960mg/kg/ngày và 1920mg/kg/ngày trên mô hình gây viêm màng bụng ở chuột nhất trắng là tương đương so với Diclofenac liều 15mg/kg, khẳng định thêm về tác dụng chống viêm cấp của Thông xoang vương HV.

Tác dụng chống viêm mạn được đánh giá trên mô hình gây u hạt ở chuột cống

trắng. Khi những triệu chứng xuất hiện sớm của phản ứng viêm đã giảm đi, ổ kích ứng bị xâm nhiễm bởi những tế bào di động từ máu và mô liên kết ở kề bên tới, như những tế bào của mô lưới. Chúng tạo thành một khối tế bào non rất hoạt động, làm nhiệm vụ thực bào và tập hợp xung quanh những vùng hoại tử và những vật lạ, rồi chúng gây nên sự tăng sinh nguyên bào sợi và sự tạo thành mô hạt. Toàn bộ các chuột được cấy hạt amiant vô khuẩn vào dưới da đều có hình thành tổ chức u hạt (granuloma tissue) bao quanh hạt aminant. Mô hình gây u hạt thực nghiệm được xem là một mô hình tin cậy để đánh giá tác dụng của thuốc ức chế chống lại sự hoạt hóa (activation), thâm nhiễm (infiltration) và kết tập (aggregation) của đại thực bào, chống lại quá trình hình thành các tổ chức u hạt trong viêm mạn [4]. Đây là những vấn đề có vai trò trung tâm trong việc hình thành, duy trì và phát triển u hạt trong nhiều tình trạng bệnh. Kết quả nghiên cứu cho thấy Thông xoang vương HV liều 560 mg/kg/ngày và liều 1120 mg/kg/ngày làm giảm cả trọng lượng u hạt tươi (sau bóc tách) và trọng lượng u hạt khô (sau sấy khô) ($p < 0,05$ so với lô chứng bệnh lý). Trọng lượng ướt của u hạt liên quan đến dịch rỉ viêm, trọng lượng khô của u hạt liên quan đến số lượng các mô của u hạt [4]. Prednisolon là thuốc chống viêm steroid kinh điển, tác dụng chống viêm mạn tính tốt do ức chế đáp ứng miễn dịch qua trung gian tế bào do các lympho bào T đảm nhận, nên được dùng làm thuốc tham chiếu trên mô hình gây viêm mạn tính. Tác dụng chống viêm của Thông xoang vương HV liều 560 mg/kg/ngày và 1120 mg/kg/ngày trên mô hình gây u hạt ở chuột cống trắng là tương đương so với Prednisolon liều 15mg/kg, khẳng định

thêm về tác dụng chống viêm mạn của Thông xoang vương HV.

Kết quả nghiên cứu về tác dụng chống viêm của Thông xoang vương HV hoàn toàn phù hợp với đặc điểm tác dụng của các dược liệu trong bài thuốc dùng bào chế Viên nang Thông xoang vương HV. Ngư tinh thảo hay diếp cá (*Houttuynia cordata* Thumb) được sử dụng trong y học cổ truyền với tác dụng tán nhiệt tiêu ung thũng. Y học hiện đại đã có nhiều nghiên cứu chứng minh tác dụng chống viêm của *Houttuynia cordata* Thumb [5], [6]. Kinh giới tuệ (*Schizonepeta tenuifolia* Briq) [7], Tô tử (*Perilla ocymoides* L.) [8], La bạc tử (*Raphanus sativus* L) [9], Kim ngân hoa (*Lonicera japonica* Thumb.) [10] đều là các dược liệu có tác dụng chống viêm tốt. Sự phối kết hợp bài thuốc theo nguyên lý y học cổ truyền là cơ sở khoa học để tạo ra tác dụng phối hợp đạt hiệu quả tốt. Tác dụng chống viêm tốt của viên nang Thông xoang vương HV là một trong những cơ sở khoa học cho việc sử dụng rộng rãi và phát triển sản phẩm chăm sóc sức khỏe.

5. KẾT LUẬN

Viên nang Thông xoang vương HV có tác dụng chống viêm cấp trên mô hình gây viêm màng bụng ở chuột nhắt trắng và chống viêm mạn trên mô hình gây u hạt ở chuột cống trắng.

Lời cảm ơn

Chúng tôi cảm ơn Học viện Y Dược học cổ truyền Việt Nam và Học viện Quân y đã giúp đỡ chúng tôi hoàn thành nghiên cứu này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Lương Sỹ Cần (1991), Viêm xoang cấp tính và mạn tính. Bách khoa thư bệnh

học, tập 1, Trung tâm quốc gia biên soạn từ điển Bách khoa Việt Nam, tr. 370-372.

2. Trần Thúy (2002), Bệnh ngũ quan Y học cổ truyền. Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, tr. 67-69.

3. Học viện Y dược học cổ truyền Việt Nam (2000), Những bài thuốc nghiệm phương Nguyễn Kiều. Nhà xuất bản Y học, tr. 17 - 40.

4. Vogel HG (2016), Drug Discovery and Evaluation: Pharmacological Assays, 4th edition, Springer, 983-1116.

5. Li J, Zhao F (2015), Anti-inflammatory functions of *Houttuynia cordata* Thunb. and its compounds: A perspective on its potential role in rheumatoid arthritis (Review). *Experimental and Therapeutic Medicine*, 10(1):3-6.

6. Sekita Y, Murakami K, Yumoto H, Hirao K, Amoh T, Fujiwara N et al. (2017), Antibiofilm and Anti-Inflammatory Activities of *Houttuynia cordata* Decoction for Oral Care, Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, Article ID 2850947, 10 pages.

7. Wang BS, Huang GJ, Tai HM, Huang MH (2012), Antioxidant and anti-inflammatory activities of aqueous extracts of *Schizonepeta tenuifolia* Briq. *Food Chem Toxicol*;50(3-4):526-31.

8. Wang XF, Li H, Jiang K et al (2018), Anti-inflammatory constituents from *Perilla frutescens* on lipopolysaccharide-stimulated RAW264.7 cells. *Fitoterapia*;130:61-65.

9. Park HJ, Song M (2017), Leaves of *Raphanus sativus* L. Shows Anti-Inflammatory Activity in LPS-Stimulated Macrophages via Suppression of COX-2 and iNOS Expression. *Preventive nutrition and food science*, 22(1):50-55.

10. Lee JH, Ko WS, Kim YH et al (2001), Anti-inflammatory effect of the aqueous extract from *Lonicera japonica* flower is related to inhibition of NF-kappaB activation through reducing I-kappaBalpha degradation in rat liver. *Int J Mol Med*;7(1):79-83.

SUMMARY

EVALUATION THE ACUTE AND CHRONIC ANTI-INFLAMMATORY EFFECTS OF THONG XOANG VUONG HV CAPSULES IN EXPERIMENTAL ANIMALS

Le Thi Thanh Nhan¹, Bui Tu², Pham Ngoc Thao³, Nguyen Hoang Ngan³

¹*Vienam University of Traditional Medicine*

²*Da Nang Traditional Medicine Hospital*

³*Vietnam Military Medical University*

Objective: Evaluating the acute and chronic anti-inflammatory effects of Thong xoang vuong HV capsules in experimental animals. **Methods:** Acute anti-inflammatory effect was evaluated on peritonitis model in Swiss mice. Chronic anti-inflammatory effect was evaluated on the granuloma model in Wistar rats. **Results:** Thong xoang vuong HV at dose 960 mg/kg/24h and 1920 mg/kg/24h orally for 5 days showed acute anti-inflammatory effect on the model of peritonitis in Swiss mice, reduced inflammatory fluid volume, decreased protein level and white blood cell count in inflammatory exudate ($p < 0.05$ compared to model group), equivalent to diclofenac 15 mg/kg/24h. Thong xoang vuong HV at dose 560mg/kg/day and dose of 1120mg/kg/day orally for 7 days showed chronic anti-inflammatory effect on the the granuloma model in Wistar rats, reducing the weight of wet granuloma (post-dissection) and weight of dry granuloma (after drying), with $p < 0.05$ compared to the pathology group, equivalent to Prednisolon at dose of 15mg/kg/24h. **Conclusion:** Thong xoang vuong HV capsule has acute and chronic anti-inflammatory in experimental animals.

Keywords: anti-inflammatory, Thong xoang vuong HV, experimental animals.

TÁC DỤNG CẢI THIỆN DÒNG TIỂU CỦA VIÊN NANG TIỀN LIỆT HV TRÊN CHUỘT CỔNG TRẮNG TĂNG SẢN LÀNH TÍNH TUYẾN TIỀN LIỆT

Nguyễn Văn Hùng^{1*}, Lưu Minh Châu², Nguyễn Hoàng Ngân³, Lê Thị Thanh Nhạn^{2,**}

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá tác dụng cải thiện dòng tiểu của viên nang Tiền liệt HV trên mô hình gây tăng sản lành tính tuyến tiền liệt ở chuột cống trắng bằng testosterone propionate (TP). **Phương pháp:** chuột cống trắng được tiêm dưới da TP liều 3mg/kg/24h hoặc dầu vừng (lô chứng sinh lý), đồng thời cho uống Tiền liệt HV (lô trị 1, trị 2), Dutasteride (lô tham chiếu) hoặc nước muối sinh lý (lô chứng và lô mô hình) trong 28 ngày liên tục. **Kết quả:** Tiền liệt HV liều 700mg/kg/24h và 1400mg/kg/24h làm giảm số lần tiểu tiện, tăng thể tích mỗi lần tiểu tiện ($p < 0,01$ so với chứng mô hình). **Kết luận:** Viên nang Tiền liệt HV có tác dụng cải thiện dòng tiểu trên chuột cống trắng gây tăng sản lành tính tuyến tiền liệt bằng testosterone propionate.

Từ khóa: tăng sản lành tính tuyến tiền liệt, chuột cống trắng, dòng tiểu.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Tăng sản lành tính tuyến tiền liệt (TSLT-TTL) là một trong những nguyên nhân hàng đầu gây ra tình trạng rối loạn tiểu tiện, ảnh hưởng đến chất lượng cuộc sống cho nam giới khi bước vào độ tuổi trung niên. Tại Hoa Kỳ mỗi năm có tới 1,2 triệu người đi khám về bệnh này, trong đó có tới 400.000 người phải can thiệp [1]. Ở Việt Nam, 63,8% nam giới trên 50 tuổi mắc bệnh này [2]. Hiện nay, tuổi thọ dân số ngày càng cao cũng là một trong những nguyên nhân khiến tỷ lệ nam

giới mắc tăng sản lành tính tuyến tiền liệt cũng tăng theo.

Hiện nay, ngoại khoa là phương pháp điều trị tối ưu nhất, nhưng vẫn chưa thể kiểm soát được hoàn toàn biến chứng sau phẫu thuật và có bệnh nhân chống chỉ định với phẫu thuật. Nội y học hiện đại (YHHĐ) có nhiều tiến bộ nhưng vẫn để lại tác dụng không mong muốn, các thuốc điều trị nội khoa còn ít và phần lớn là nhập ngoại [3]. Thuốc có nguồn gốc thảo dược với tác dụng làm giảm triệu chứng, ít tác dụng phụ từ lâu đã góp phần điều trị, hỗ trợ điều trị bệnh lý TSLT-TTL một cách hiệu quả. Bài thuốc “Tỳ giải phân thanh ẩm gia giảm” đã được sử dụng điều trị tại Bệnh Viện Tuệ Tĩnh cho bệnh nhân tăng sản lành tính tuyến tiền liệt đạt kết quả tốt. Viên nang Tiền liệt HV được bào chế từ bài thuốc trên nhằm chuẩn hóa chất lượng sản phẩm và tiện lợi trong sử dụng. Để có cơ sở khoa học về hiệu quả của chế phẩm bào chế mới này, nghiên cứu được tiến hành nhằm mục tiêu *đánh giá tác dụng cải thiện dòng tiểu của viên nang Tiền*

¹ Bệnh viện Y học Cổ truyền Đà Nẵng

² Học viện Y Dược học Cổ truyền Việt Nam

³ Học viện Quân Y

* Tác giả thực hiện chính:

Nguyễn Văn Hùng

** Tác giả chịu trách nhiệm chính:

Lê Thị Thanh Nhạn

Email: tinhtam102@gmail.com

Ngày tiếp nhận: 22/2/2021

Ngày phản biện: 23/2/2021

Ngày chấp nhận đăng: 25/3/2021

liệt HV trên chuột cống trắng gây tăng sản lạnh tính tuyến tiền liệt.

2. CHẤT LIỆU, ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Chất liệu, đối tượng và thiết bị nghiên cứu

2.1.1. Thuốc nghiên cứu: viên nang Tiền liệt HV hàm lượng 500mg, do Viện nghiên cứu y dược Bách Thảo Dược sản xuất, đạt tiêu chuẩn cơ sở. Thành phần dược liệu tương đương (tính theo dược liệu khô) để bào chế 01 viên nang Tiền liệt HV bao gồm: Tỳ giải (*Rhizoma Dioscoreae*) 500mg, Ô dược (*Radix Linderae*) 350mg, Ích trí nhân (*Fructus Alpiniae oxyphyllae*) 350mg, Thạch xương bồ (*Rhizoma Acori gaminei macrospadici*) 350mg, Phục linh (*Poria*) 500mg, Cam thảo (*Radix Glycyrrhizae*) 100mg, Hoàng kỳ (*Radix Astragali membranacei*) 700mg, Bán hạ chế (*Rhizoma Typhonii trilobati*) 250mg, Trần bì (*Pericarpium Citri reticulatae perenne*) 100mg, Hoài sơn (*Tuber Dioscoreae persimilis*) 450mg, Kim anh (*Fructus Rosae laevigatae*) 450mg, Khiếm thực (*Semen Euryales*) 350mg, Viễn trí (*Radix Polygalae*) 150mg, Tiểu hồi hương (*Fructus Foeniculi*) 250mg. Liều dùng được tính theo mg bột thuốc trong viên nang. Liều sử dụng trên người mỗi ngày 10 viên (5000 mg), hay 5000mg/50kg/24h = 100mg/kg/24h. Quy đổi ra liều trên chuột cống (hệ số 7) là 700 mg/kg/24h.

Thuốc tham chiếu: Dutasteride viên nén 0,5mg của Glaxo Smith Kline. Lô sản xuất: 11618. Hạn dùng: 10.2022.

2.1.2. Đối tượng nghiên cứu: Chuột cống trắng chủng Wistar trưởng thành, khỏe mạnh, giống đực, cân nặng 180g-220g. Động vật do Ban động vật Học viện

Quân y cấp, nuôi dưỡng theo tiêu chuẩn động vật nghiên cứu.

2.1.3. Thiết bị, hóa chất: Cân phân tích 10⁻⁴g Sartorius (Đức); kim đầu tù cho chuột uống thuốc (Nhật Bản); Testosteron propionat (Sigma).

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Chuột cống trắng đực được chia ngẫu nhiên thành 5 lô (mỗi lô 10 con) gồm 4 lô gây tăng sản tiền liệt tuyến bằng cách tiêm dưới da testosterone propionate (TP) liều 3mg/kg/24h trong 28 ngày liên tục theo phương pháp được mô tả bởi Sik Shin và cs (2012) [4], và một lô chứng sinh lý (tiêm dầu thực vật thay cho TP). Các lô chuột được cho uống (Tiền liệt HV, Dutasteride, nước muối sinh lý) theo phân lô, uống cưỡng bức bằng kim cong đầu tù, với cùng thể tích 5mL/kg/24h và tiêm dưới da (TP, dầu thực vật) với cùng thể tích 1mL/kg/24h liên tục trong 28 ngày, cụ thể:

+ Lô 1 (lô chứng): tiêm dầu thực vật, uống nước muối sinh lý.

+ Lô 2 (mô hình): tiêm TP, uống nước muối sinh lý.

+ Lô 3 (Dutasteride): tiêm TP, uống Dutasteride liều 25µg/kg/24h.

+ Lô 4 (trị 1): tiêm TP, uống Tiền liệt HV liều 700mg/kg/24h.

+ Lô 5 (trị 2): tiêm TP, uống Tiền liệt HV liều 1400mg/kg/24h

Xác định Cân nặng tương đối của tuyến tiền liệt /100g khối lượng cơ thể. Tính phần trăm ức chế sự tăng cân nặng tuyến tiền liệt (hay phần trăm ức chế tăng sinh) theo công thức [4].

Tiến hành đánh giá tác dụng cải thiện rối loạn tiểu tiện trên chuột cống trắng gây tăng sản lạnh tính tuyến tiền liệt theo phương pháp mô tả bởi Jing Li và cs (2018)[5]. Chỉ tiêu nghiên cứu được đánh giá vào ngày thứ 28. 20 phút sau khi dùng thuốc lần cuối, các

chuột được cho uống nước cất 30ml/kg. Ngay sau khi uống nước, chuột được đặt vào vào một chuồng nuôi chuyên biệt đánh giá chuyển hóa (Ugo Basil), trong đó nước

tiểu được hứng trực tiếp vào cốc đo. Tần xuất tiểu tiện và lượng nước tiểu trung bình được đánh giá trong vòng 2 giờ kể từ khi cho chuột vào lồng.

$$I (\%) = \frac{B - T}{B - S} \times 100 \%$$

Trong đó $I (\%)$ là tỷ lệ phần trăm ức chế sự tăng cân nặng tuyến tiền liệt tuyến. B , T , S lần lượt là trung bình cân nặng tương đối tuyến tiền liệt lô chứng bệnh lý, lô dùng thuốc và lô chứng sinh lý.

2.3. Xử lý số liệu

Số liệu được trình bày dưới dạng MEAN \pm SD. Xử lý số liệu bằng phần mềm SPSS 16.0, sử dụng thuật toán ONE - WAY ANOVA hậu kiểm bằng LSD test để so sánh giá trị trung bình. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Kết quả cân nặng tương đối tuyến tiền liệt của các lô chuột nghiên cứu

Nhận xét bảng 1: So với lô chứng, cân nặng tuyến tiền liệt chuột ở lô mô hình tăng có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$; So với lô mô hình, cân nặng tuyến tiền liệt chuột ở lô dùng Dutasteride 25 μ g/kg/24h và 2 lô dùng tiền liệt HV giảm có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$. Cân nặng tuyến tiền liệt chuột ở lô dùng Dutasteride và 2 lô dùng tiền liệt HV cao hơn không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$) so với lô chứng.

3.2. Kết quả cải thiện dòng tiểu của viên nang Tiền liệt HV

Bảng 1. Kết quả cân nặng tương đối tuyến tiền liệt chuột nghiên cứu ($n = 10$)

Lô nghiên cứu	Cân nặng tương đối tuyến tiền liệt chuột nghiên cứu		
	Cân nặng tương đối (mg)	% ức chế tăng sinh	p
Lô chứng (1)	128,62 \pm 16,83	-	-
Lô mô hình (2)	188,59 \pm 21,65	-	$p_{2-1} < 0,01$
Lô Dutasteride (3)	138,34 \pm 16,12	83,79%	$p_{3-2} < 0,01$
Lô trị 1 (4)	143,91 \pm 18,84	74,50%	$p_{4-2} < 0,01$; $p_{4-3} > 0,05$
Lô trị 2 (5)	140,86 \pm 15,69	79,59%	$p_{5-2} < 0,01$; $p_{5-3,4} > 0,05$

Bảng 2. Số lần tiểu tiện của chuột trong 2 giờ đầu sau uống nước (30 ml/kg) ($n = 10$)

Lô nghiên cứu	Số lần tiểu tiện	p
Lô chứng (1)	4,30 \pm 1,15	-
Lô mô hình (2)	6,10 \pm 1,31	$p_{2-1} < 0,01$
Lô Dutasteride (3)	5,20 \pm 1,09	$p_{3-1} < 0,05$; $p_{3-2} < 0,05$
Lô trị 1 (4)	4,80 \pm 1,03	$p_{4-1,3} > 0,05$; $p_{4-2} < 0,01$
Lô trị 2 (5)	4,50 \pm 0,98	$p_{5-1,3,4} > 0,05$; $p_{5-2} < 0,01$

Nhận xét: Số lần tiểu tiện ở lô mô hình tăng có ý nghĩa thống kê so với lô chứng, với $p < 0,01$; Số lần tiểu tiện ở hai lô dùng Tiền liệt HV đều giảm có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình với $p < 0,01$, trở về tương đương so với lô chứng ($p > 0,05$). Số lần tiểu tiện ở lô dùng Dutasteride giảm có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình

($p < 0,05$), nhưng còn cao hơn so với lô chứng ($p < 0,05$); So sánh giữa các lô dùng thuốc (hai lô dùng Tiền liệt HV và lô dùng Dutasteride), số lần tiểu tiện ở lô dùng Dutasteride là cao nhất. Tuy nhiên sự khác biệt về số lần tiểu tiện giữa các lô này không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Bảng 3. Thể tích trung bình mỗi lần tiểu tiện của chuột ($n = 10$)

Lô nghiên cứu		Thể tích trung bình mỗi lần tiểu tiện (ml)	Giá trị p
Lô chứng	(1)	1,86 ± 0,43	-
Lô mô hình	(2)	1,21 ± 0,28	$p_{2-1} < 0,01$
Lô Dutasteride	(3)	1,46 ± 0,25	$p_{3-1} < 0,05$; $p_{3-2} < 0,05$
Lô trị 1	(4)	1,65 ± 0,37	$p_{4-3,1} > 0,05$; $p_{4-2} < 0,01$
Lô trị 2	(5)	1,61 ± 0,34	$p_{5-4,3,1} > 0,05$; $p_{5-2} < 0,01$

Nhận xét: Thể tích trung bình mỗi lần tiểu tiện ở lô mô hình giảm có ý nghĩa thống kê so với lô chứng với $p < 0,01$; Thể tích trung bình mỗi lần tiểu tiện ở hai lô dùng Tiền liệt HV đều giảm có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình

với $p < 0,01$, trở về tương đương so với lô chứng ($p > 0,05$). Thể tích trung bình mỗi lần tiểu tiện ở lô dùng Dutasteride giảm có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình ($p < 0,05$), nhưng còn cao hơn so với lô chứng ($p < 0,05$).

Bảng 4. Tổng số thể tích nước tiểu của chuột trong 2 giờ đầu sau uống nước (30 ml/kg) ($n = 10$).

Lô nghiên cứu		Tổng số thể tích nước tiểu của chuột trong 2 giờ đầu sau uống nước (ml)	Giá trị p
Lô chứng	(1)	7,32 ± 0,29	> 0,05
Lô mô hình	(2)	7,36 ± 0,31	
Lô Dutasteride	(3)	7,35 ± 0,36	
Lô trị 1	(4)	7,34 ± 0,33	
Lô trị 2	(5)	7,37 ± 0,35	

Nhận xét: Tổng số thể tích nước tiểu của chuột trong 2 giờ đầu sau uống nước ở các lô chuột nghiên cứu không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

4. BÀN LUẬN

Tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt gây triệu chứng rối loạn tiểu tiện, là một trong

những vấn đề khó chịu mà thuốc điều trị bệnh lý này cần phải giải quyết được [3]. Vì vậy, cùng với đánh giá tác dụng làm giảm cân nặng tuyến tiền liệt, nghiên cứu đã tập trung vào đánh giá tác dụng làm cải thiện tình trạng rối loạn tiểu tiện.

Kết quả nghiên cứu cho thấy, tổng số thể tích nước tiểu của chuột trong 2 giờ đầu sau uống nước ở các lô chuột nghiên cứu không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$), chứng tỏ lượng nước tiểu chuột được tạo ra là bình thường. Triệu chứng rối loạn tiểu tiện ở chuột là do tăng sinh kích thích tuyến tiền liệt làm chèn ép đường niệu. Kết quả đánh giá tác dụng làm giảm cân nặng tuyến tiền liệt trên chuột gây tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt cho thấy viên nang tiền liệt HV ở cả 2 mức liều (700 mg/kg/ngày và 1400 mg/kg/ngày) có tác dụng tương đương so với Dutasteride 25 μ g/kg/24h (bảng 1). Dutasterid có tác dụng ức chế 5-alpha reductase mà 5-alpha reductase lại là một chất thiết yếu để biến đổi testosterone thành dihydrotestosteron (DHT), là hoạt chất chịu trách nhiệm chính cho sự phát triển của tuyến tiền liệt. Do làm giảm cân nặng (và kích thích) tuyến tiền liệt, do đó làm giảm chèn ép, từ đó Dutasteride cũng thể hiện tác dụng làm giảm rối loạn tiểu tiện (bảng 2, 3, 4). Kết quả nghiên cứu cho thấy viên nang tiền liệt HV tuy làm giảm cân nặng tuyến tiền liệt tương đương so với Dutasteride (bảng 1), nhưng lại thể hiện tác dụng cải thiện rối loạn tiểu tiện (làm giảm số lần tiểu tiện và tăng thể tích mỗi lần tiểu tiện) về tương đương so với lô chứng, trong khi Dutasteride có cải thiện rối loạn tiểu tiện nhưng chưa về mức tương đương so với lô chứng (bảng 2, 3). Điều này có thể do viên nang tiền liệt HV ngoài tác dụng làm giảm cân nặng tuyến

tiền liệt còn có những cơ chế khác như cơ cơ bàng quang, giãn cơ trơn cổ bàng quang...giúp làm tăng tác dụng cải thiện rối loạn tiểu tiện, và cần được nghiên cứu thêm. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng phù hợp với kết quả nghiên cứu về tác dụng cải thiện rối loạn tiểu tiện của một số dược liệu thành phần như Ô dược [6], Ích trí nhân [7], Phục linh [8], cũng như tác dụng cải thiện rối loạn tiểu tiện của một số bài thuốc y học cổ truyền có chứa một số thành phần dược liệu sử dụng trong bào chế viên nang tiền liệt HV [9], [10].

5. KẾT LUẬN

Viên nang tiền liệt HV liều 700 mg/kg/ngày và liều 1400 mg/kg/ngày có tác dụng có tác dụng cải thiện dòng tiểu trên chuột cống trắng gây tăng sản lành tính tuyến tiền liệt bằng testosterone propionate, làm giảm số lần tiểu tiện, tăng thể tích mỗi lần tiểu tiện ($p < 0,01$ so với lô mô hình).

Lời cảm ơn

Chúng tôi cảm ơn Học viện Y Dược học cổ truyền Việt Nam và Học viện Quân y đã giúp đỡ chúng tôi hoàn thành nghiên cứu này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Foster HE, Barry MJ, Dahm P, Gandhi MC et al, (2018), Surgical Management of Lower Urinary Tract Symptoms Attributed to Benign Prostatic Hyperplasia: AUA Guideline, J Urol, 200(3):612-619.
2. Đỗ Thị Khánh Hỷ, Trần Đức Thọ (2008), Tình hình u phì đại tuyến tiền liệt ở người Việt Nam, Tạp chí y học Việt Nam, tr. 47-52.
3. Hội tiết niệu thận học Việt Nam (2019), Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị

tăng sinh lạnh tính tuyến tiền liệt, Nhà xuất bản y học, tr. 9-38.

4. Shin IS, Lee MY, Ha HK, Seo CS, Shin HK (2012), Inhibitory effect of Yukmijihwang-tang, a traditional herbal formula against testosterone-induced benign prostatic hyperplasia in rats, *BMC Complement Altern Med*,12:48.

5. Li J, Tian Y, Guo S, Gu H, Yuan Q, Xie X (2018), Testosterone induced benign prostatic hyperplasia rat and dog as facile models to assess drugs targeting lower urinary tract symptoms, *Plos One*, 13(1):e0191469.

6. Yang X, Lian D, Fan P et al (2019), Effects of Radix Linderae extracts on a mouse model of diabetic bladder dysfunction in later decompensated phase, *BMC Complement Altern Med*,19(1):41.

7. Su MS, Xu L, Gu SG et al (2020),

Therapeutic effects and modulatory mechanism of *Alpiniae oxyphyllae* Fructus in chronic intermittent hypoxia induced enuresis in rats. *Sleep Breath*, 24(1):329-337.

8. Feng YL, Lei P, Tian T et al (2013), Diuretic activity of some fractions of the epidermis of *Poria cocos*, *J Ethnopharmacol*;150(3):1114-8.

9. Zhang C, Chen MJ, Tong ZQ (2018), Efficacy of Chinese herbal medicine in a case of geriatric urinary tract infections with pain of episiotomy scar inflammation, *Medicine*, 97(52): e13695.

10. Park T, Lee S (2016), Clinical Experiences of Korean Medicine Treatment against Urinary Bladder Cancer in General Practice, *Evid Based Complement Alternat Med*, 2016:3759069.

SUMMARY

EVALUATIONS THE URINARY FLOW IMPROVEMENT EFFECT OF “TIEN LIET HV” CAPSULES ON MODEL OF BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA IN WISTAR RATS

Nguyen Van Hung¹, Luu Minh Chau², Nguyen Hoang Ngan³, Le Thi Thanh Nhan²

¹*Da Nang Traditional Medicine Hospital*

²*Vietnam University of Traditional Medicine*

³*Vietnam Military Medical University*

Objective: *Evaluating the urinary flow improvement effect of Tien liet HV capsules on model of benign prostatic hyperplasia in Wistar rats using testosterone propionate (TP).*

Methods: *Wistar rats were injected subcutaneously with TP at a dose of 3mg/kg/24h or with sesame oil (physiological control group), and given Tien liet HV (treatment 1 and 2 groups), Dutasteride (reference group) or physiological saline (control and model groups) for 28 consecutive days. Results:* *Tien liet HV at dose 700mg/kg/24h and 1400mg/kg/24h reduced the number of urination times, increased volume per urination ($p < 0.01$ compared to the model groups). The effect of improving the urinary flow of Tien liet HV is better but not statistically significant compared with Dutasteride 25 μ g/kg/24h.*

Conclusions: *Tien liet HV capsules have the effect of improving urine flow on benign prostatic hyperplasia induced by testosterone propionate in Wistar rats.*

Key words: *benign prostatic hyperplasia, rats, urinary flow.*

CONTENTS

Page

Articles

- Investigation levels of DOPAC in the cerebrospinal fluid and associations with some symptoms in patients with Parkinson disease 6
Trinh Van Quynh, Nguyen Duc Thuan, Pham Ngoc Thao, Nguyen Viet Nam, Nguyen Trong Nghia
- Activity daily living and instrumental activity daily living in older patients were treated at Emergency Department, National Geriatric Hospital 13
Anh Trung Nguyen, Thu Thi Hoai Nguyen, Xuan Thi Dang, Thang Pham
- Association between Frailty Syndrome and physical function in older people with chronic kidney disease stage 3,4,5 19
Huyen Thi Thanh Vu , Huong Thi Thu Nguyen, Anh Trung Nguyen
- Associated factors with cognitive function in older diabetic patients 24
Tam Ngoc Nguyen, Huyen Thi Thanh Vu, Anh Trung Nguyen
- Characteristics of age, gender, human leukocyte antigen (HLA) matching, and relationship with the new-onset diabetes mellitus after renal transplantation 32
Nguyen Duc Thuan, Dang Thanh Chung
- Characteristics of early postoperative complications in kidney transplantation 38
Dang Thanh Chung, Nguyen Duc Thuan
- Impact of EBV on tumour microenvironment and mutations involved in NF-kB pathway in primary central nervous system lymphoma 46
Hoang Thi Mai Thanh, Colm Keane, Joshua Tobin, Dipti Talaulikar, Sanjiv Jain, Frank Vari, Clare Gould, Santiyagu Francis, Maher Gandhi
- Studying the protective effects of Vietnamese Ginseng extract on H9C2 cardiomyocytes in hypoxia-reoxygenation model in vitro 56
Vu Thi Thu, Ngo Thi Hai Yen, Pham Thi Bich
- Investigation on effects of reducing peristalsis of the water extract of “DAI TRANG HV” remedy on experimental animals 63
Pham Ngoc Linh, Tran Anh Tuan, Nguyen Trong Nghia, Nguyen Hoang Ngan
- Evaluation the acute and chronic anti-inflammatory effects of Thong Xoang Vuong HV capsules in experimental animals 71
Le Thi Thanh Nhan, Bui Tu, Pham Ngoc Thao, Nguyen Hoang Ngan
- Evaluations the urinary flow improvement effect of “Tien Liet HV” capsules on model of benign prostatic hyperplasia in wistar rats 78
Nguyen Van Hung , Luu Minh Chau, Nguyen Hoang Ngan, Le Thi Thanh Nhan

VIETNAM JOURNAL OF PHYSIOLOGY

Editor in Chief:

Prof. Pham Thi Minh Duc MD. PhD.

Deputy Editors:

Assoc.Prof. Tran Hai Anh MD. PhD.

Assoc.Prof. Nguyen Tung Linh MD. PhD.

Editor Board:

Assoc.Prof. Tran Hai Anh MD. PhD.

Assoc.Prof. Dang Quoc Bao MD. PhD.

Assoc.Prof. Ta Tuyet Binh MD. PhD.

Prof. Pham Thi Minh Duc MD. PhD.

Dr. Hoang Khanh Hang MD. PhD.

Assoc.Prof. Tran Minh Hau MD. PhD.

Prof. Do Cong Huynh MD. PhD.

Assoc.Prof. Nguyen Trung Kien MD. PhD.

Assoc.Prof. Le Thu Lien MD. PhD.

Assoc.Prof. Nguyen Tung Linh MD. PhD.

Assoc.Prof. Nguyen Bach Ngoc MD. PhD.

Assoc.Prof. Vu Dang Nguyen PhD.

Prof. Le Quy Phuong MD. PhD.

Assoc.Prof. Le Dinh Tung MD. PhD.

Editorial Secretaries:

Pham Ngoc Thao MD. PhD.

Vu Thi Thu PhD.

Editorial Office:

Fist Floor, B2 Building, Hanoi Medical University

N^o1 Ton That Tung street, Dong Da distric, Hanoi city.

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

Contact addresses:**1. Pham Ngoc Thao, MD. PhD.**

Department of Functional Diagnosis, Military Hospital No103

No261 Phung Hung street, Phuc La commune, Ha Dong district, Hanoi city, VN.

Cell phone: 0989 144 319

Email: tapchi@sinhlyhoc.com.vn

2. Vu Thi Thu, PhD.

Dept of Human Bio. and Physiol., Faculty of Biology, VNU University of Science.

No334 Nguyen Trai street, Thanh Xuan district, Hanoi city, VN.

Cell phone: 0903237808

Email: tapchi@sinhlyhoc.com.vn

3. Editorial Office of Vietnam Journal of Physiology

Fist Floor, B2 Building, Hanoi Medical University

N^o1 Ton That Tung street, Dong Da distric, Hanoi city.

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

Email: tapchi@sinhlyhoc.com.vn