

V. KẾT LUẬN

Kết hợp thuốc chống trầm cảm với an thần kinh và bình thần (chiếm 91,74%) là công thức điều trị hoá dược phổ biến nhất ở nhóm đối tượng nghiên cứu.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Gabriel FC, de Melo DO, Fráguas R, Leite-Santos NC, Mantovani da Silva RA, Ribeiro E.** Pharmacological treatment of depression: A systematic review comparing clinical practice guideline recommendations. *PLoS ONE*. 2020; 15(4): e0231700. doi:10.1371/journal.pone.0231700
2. **Stahl SM.** Stahl's Essential Psychopharmacology Neuroscientific Basis and Practical Application. 4th ed. Cambridge University Press; 2013.
3. **Karroui R, Hammani Z, Benjelloun R, Otheman Y.** Major depressive disorder: Validated treatments and future challenges. *World J Clin Cases*. 2021;9(31):9350-9367. doi:10.12998/wjcc.v9.i31.9350
4. **Rohan KJ, Rough JN, Evans M, et al.** A Protocol for the Hamilton Rating Scale for Depression: Item Scoring Rules, Rater Training, and Outcome Accuracy with Data on its Application in a Clinical Trial. *J Affect Disord*. 2016;200:111-118. doi:10.1016/j.jad.2016.01.051
5. **Zu S, Wang D, Fang J, et al.** Comparison of Residual Depressive Symptoms, Functioning, and Quality of Life Between Patients with Recurrent Depression and First Episode Depression After Acute Treatment in China. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2021;17:3039-3051. doi:10.2147/NDT.S317770
6. **Nuggerud-Galeas S, Sáez-Benito Suescun L, Berenguer Torrijo N, et al.** Analysis of depressive episodes, their recurrence and pharmacologic treatment in primary care patients: A retrospective descriptive study. *PLoS ONE*. 2020;15(5): e0233454. doi:10.1371/journal.pone.0233454
7. **Lam RW, Kennedy SH, Adams C, et al.** Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2023 Update on Clinical Guidelines for Management of Major Depressive Disorder in Adults: Réseau canadien pour les traitements de l'humeur et de l'anxiété (CANMAT) 2023: Mise à jour des lignes directrices cliniques pour la prise en charge du trouble dépressif majeur chez les adultes. *Can J Psychiatry Rev Can Psychiatr*. 2024;69(9): 641-687. doi:10.1177/07067437241245384
8. **Alenko A, Markos Y, Fikru C, Tadesse E, Gedefaw L.** Association of serum cortisol level with severity of depression and improvement in newly diagnosed patients with major depressive disorder in Jimma medical center, Southwest Ethiopia. *PLoS ONE*. 2020;15(10):e0240668. doi:10.1371/journal.pone.0240668

XÂY DỰNG QUY TRÌNH GÂY KÍCH THÍCH Ứ MỠ TRÊN DÒNG TẾ BÀO HEPG2 BẰNG AXIT VALPROIC

Nguyễn Hưng Thịnh¹, Nguyễn Thanh Ngân¹, Nguyễn Hữu Ngọc Tuấn¹

TÓM TẮT

Giới thiệu: Mô hình in vitro là phương pháp hữu hiệu nhằm nghiên cứu sinh lý bệnh học tại gan, đồng thời được áp dụng như một công cụ trong đánh giá việc sử dụng thuốc trên gan. Đề tài nghiên cứu này nhằm xây dựng mô hình tế bào gan ứ mỡ in vitro dựa trên dòng tế bào HepG2 được kích thích ứ mỡ bằng axit valproic. Mô hình này có thể được ứng dụng cho các nghiên cứu chuyên liên quan đến bệnh gan ứ mỡ không do rượu. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu thực nghiệm trên dòng tế bào HepG2 từ hãng sản xuất thương mại ATCC mã số HB-8065TM. Tiến hành tối ưu hóa số lượng tế bào khi kích thích, xác định nồng độ và thời điểm thu hoạch tế bào với tiêu chí ứ mỡ hiệu quả và không ảnh hưởng đến hoạt động tế bào. **Kết quả:** Mô hình in vitro gây ứ mỡ trên dòng tế bào HepG2 trong DMEM-no glucose với 10% FBS có nồng độ kháng sinh Gentamicin

50µg/mL với số lượng tế bào ban đầu 4.10^4 tế bào/ml, được kích thích bởi axit valproic 5mM trong 48 giờ. **Kết luận:** Nghiên cứu đã xây dựng thành công mô hình in vitro gây ứ mỡ trên dòng tế bào HepG2 có hiệu quả và độ tái lập cao.

Từ khóa: in vitro, ứ mỡ, HepG2, axit valproic.

SUMMARY

ESTABLISHING A MODEL OF EXPERIMENTAL STEATOSIS IN VITRO IN HEPG2 CELL BY VALPROIC ACID

Introduction: The in vitro model is an effective method for studying liver pathophysiology and is also applied as a tool for evaluating drug use on the liver. This research aims to establish an in vitro hepatic steatosis cell model based on the HepG2 cell line stimulated with valproic acid. This model can be applied to studies related to non-alcoholic fatty liver disease. **Methods:** This research involved an experimental investigation of the HepG2 cell line (obtained from the American Type Culture Collection, catalog number HB-8065TM). The study focused on optimizing cell seeding density for stimulation, as well as determining the ideal concentration and harvest time to achieve efficient lipid accumulation while maintaining cell viability. **Results:** The in vitro model

¹Trường Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch
Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Hữu Ngọc Tuấn
Email: nhntuan@pnt.edu.vn
Ngày nhận bài: 20.12.2024
Ngày phản biện khoa học: 23.01.2025
Ngày duyệt bài: 25.2.2025

of steatosis induction on the HepG2 cell line in DMEM-no glucose with 10% FBS and 50µg/mL Gentamicin was established with an initial cell density of 4.10^4 cells/mL, stimulated by 5mM valproic acid for 48 hours. **Conclusion:** The study has successfully established a highly efficient and reproducible in vitro model of steatosis using HepG2 cells. **Keywords:** in vitro, steatosis, HepG2, valproic acid.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu (NAFLD) là bệnh gan mãn tính phổ biến, có tỉ lệ lưu hành trên toàn thế giới của bệnh dao động 25%, trong đó khoảng 41% bệnh nhân sẽ diễn tiến đến xơ gan [8]. Trong nhiều phương thức nhằm nghiên cứu cơ chế sinh lý bệnh NAFLD, mô hình in vitro là giải pháp hữu hiệu, do có khả năng mô phỏng và tóm tắt lại các con đường đặc trưng của bệnh. Ngoài việc hỗ trợ hiểu rõ hơn về bệnh, những mô hình này có thể được sử dụng làm nền tảng sàng lọc thuốc đáng tin cậy. HepG2 là dòng tế bào thường được sử dụng nhất trong các nghiên cứu in vitro của bệnh lý NAFLD, với một số ưu điểm cụ thể như sau: (i) kinh phí rẻ; (ii) dễ dàng duy trì; (iii) tế bào có khả năng hấp thụ và dự trữ dưới sự tác động của các axit béo ngoại sinh. Hiện nay, mặc dù có rất nhiều hóa chất có khả năng kích thích sự ứ mỡ ở dòng tế bào gan, tuy nhiên axit valproic là chất tham thiếu hay thử nghiệm thành thạo ở mô hình in vitro ở mô hình gan nhiễm mỡ [4], với vai trò mô tả con đường tác động thuốc lên gan. Các quy trình được thực hiện ở các nghiên cứu trước đây trên thế giới có sự khác biệt với nhau về một số đặc điểm quan trọng trong quy trình như: (i) về mật độ tế bào ban đầu trước khi kích thích; (ii) nồng độ axit valproic được sử dụng phù hợp để có thể tạo được sự ứ mỡ nhưng vẫn đảm bảo không gây chết tế bào; và (iii) thời gian tối ưu để thu hoạch tế bào [1, 3, 5, 7].

Nhằm xây dựng mô hình in vitro tạo tiền đề cho các nghiên cứu chuyên sâu về NAFLD, chúng tôi quyết định thực hiện đề tài: "*Xây dựng quy trình gây ứ mỡ tế bào HepG2 bằng valproic acid*". Kết quả của nghiên cứu sẽ cung cấp quy trình cụ thể về các bước thực hiện việc kích thích ứ mỡ trên dòng tế bào bằng axit valproic đạt hiệu quả cao, độ tái lập tốt và không ảnh hưởng đến sự sống của tế bào.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Dòng tế bào: Dòng tế bào HepG2 từ hãng sản xuất thương mại ATCC với mã số HB-8065™.

Hóa chất: DMEM (Gibco, Mỹ); Gentamicin (Gibco, Mỹ), Fetal Bovine Serum, qualified (Gibco, Mỹ), Trypsin-EDTA 0.25% (Gibco, Mỹ),

phenol red (Gibco, Mỹ); axit valproic 98% (Sigma-Aldrich, Mỹ), Oil Red O (Sigma-Aldrich, Mỹ), Paraformaldehyde (Sigma-Aldrich, Mỹ), đệm phosphat (Sigma-Aldrich, Mỹ), isopropanol (Sigma-Aldrich, Mỹ); kit Vi-CELL XR Single Reagent Pack (Beckman Coulter, Mỹ).

Nuôi cấy sơ cấp: Tế bào HepG2 được tiến hành cấy chuyển sơ cấp trong dung dịch DMEM-high glucose với 10% FBS có nồng độ kháng sinh Gentamicin 50µg/mL ở điều kiện 37 độ C và nồng độ khí CO₂ là 5% đến khi đạt mật độ 80%.

Tối ưu hóa số lượng tế bào cấy vào đĩa 96 giếng: Đếm số lượng tế bào khi thu hoạch bằng hệ thống máy Vi-Cell™ XR, sau đó tiến hành cấy thứ cấp vào đĩa 96 giếng với các số lượng tế bào ban đầu khác nhau. Sau 24 giờ, đánh giá độ phủ kín tương ứng ở quang trường vật kính 10x với tiêu chí đạt là chiếm 60 -70% diện tích và không có hiện tượng chồng lấp tế bào.

Chuẩn bị môi trường chứa axit valproic: Hòa tan axit valproic trong DMEM-no glucose với 10% FBS có nồng độ kháng sinh Gentamicin 50µg/mL ở các mức nồng độ 1mM, 2,5mM, 5mM, 7,5mM và 10mM.

Đánh giá tỉ lệ tế bào sống sau kích thích bằng axit valproic: Sau các mức thời gian kích thích trong môi trường chứa axit béo 24-48-72 giờ, tế bào sẽ được thu hoạch để đánh giá bằng máy Vi-Cell™ XR, tiêu chí đạt khi tỉ lệ tế bào sống khi so với nhóm chứng từ 70%.

Đánh giá định tính mức độ ứ mỡ nội bào bằng phương pháp nhuộm Oil Red O: ghi nhận mức độ ứ mỡ nội bào bằng cách quan sát dưới kính hiển vi soi ngược. Các hình ảnh được ghi nhận ở vật kính 40x và lựa chọn hình ảnh báo cáo với mỗi hình có số lượng tế bào từ 20 – 30 tế bào.

Định lượng tương đối sự ứ mỡ trong tế bào bằng phương pháp đo quang: phần chất nhuộm màu Oil Red O còn sót sau khi rửa được hòa tan bởi isopropanol, đo ở bước sóng OD 510 nm.

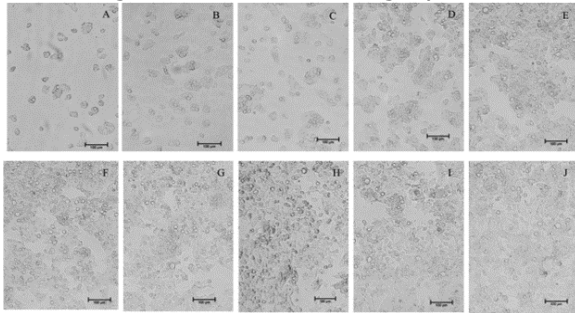
Xử lý kết quả: Mỗi thí nghiệm được lặp lại tối thiểu 3 lần. Kết quả trình bày dưới dạng trung bình ± sai số chuẩn. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$ với phép kiểm Mann-Whitney trên phần mềm MedCalc 22.017.

Nghiên cứu đã được chấp thuận đạo đức trong nghiên cứu y sinh học bởi Hội đồng đạo đức Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch, số 1076/TĐHYKPNT-HĐĐĐ ngày 12 tháng 03 năm 2024.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Tối ưu hóa số lượng tế bào ban đầu kích thích ứ mỡ: Cấy chuyển với số lượng từ 4.10^4 tế bào/mL trở lên có mật độ tế bào đạt 60% trở lên sau 24 giờ. Tuy nhiên, các điều kiện

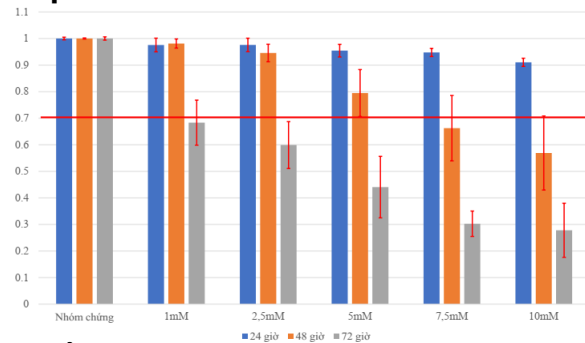
từ 5.10^4 tế bào/mL đến 10^5 tế bào/mL ghi nhận hiện tượng các tế bào nằm chồng lấp lên nhau.



Hình 1. Mật độ tế bào sau khi cấy chuyển thứ cấp 24 giờ quan sát ở vật kính 10x

(Chú thích: Các hình A, B, C, D, E, F, G, H, I, J lần lượt tương ứng với số lượng tế bào ban đầu kích thích là 10^4 , 2.10^4 , 3.10^4 , 4.10^4 , 5.10^4 , 6.10^4 , 7.10^4 , 8.10^4 , 9.10^4 , và 10^5 tế bào/mL. Mỗi hình có đính kèm thước 100 μm .)

Tỉ lệ tế bào sống sau kích thích bởi axit valproic:



Biểu đồ 1. Tỉ lệ tế bào sống sau khi bị kích thích bởi axit valproic ở các mức thời gian và nồng độ khác nhau

(Chú thích: Biểu đồ cột biểu diễn tỉ lệ tế bào sống sau khi bị kích thích được trình bày dưới dạng số trung bình và độ lệch chuẩn. Nhóm chứng là mẫu tế bào HepG2 được kích thích bằng DMEM – no glucose – FBS 10% với nồng độ kháng sinh Gentamicin $50\mu\text{g/mL}$ không có axit valproic.)

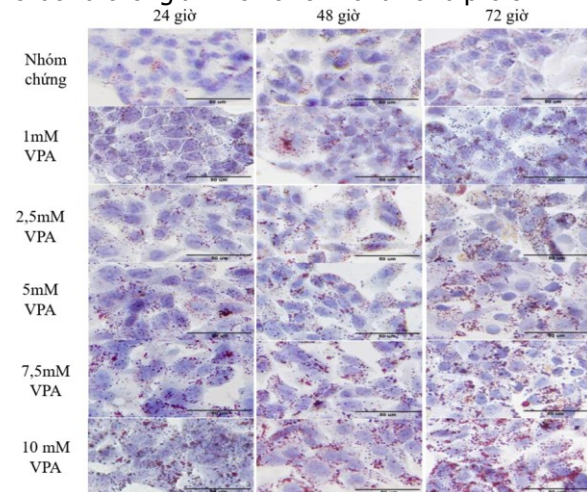
Bảng 1. Tác dụng ứ mỡ nội bào của axit valproic ở các điều kiện khác nhau

OD 510nm trung bình $\pm$ sai số chuẩn (SEM)			
	24 giờ	48 giờ	72 giờ
Mẫu chứng	$0,019 \pm 0,002$	$0,019 \pm 0,001$	$0,025 \pm 0,001$
1mM	$0,021 \pm 0,002$	$0,022 \pm 0,001$	$0,035 \pm 0,003^*$
2,5mM	$0,027 \pm 0,003$	$0,031 \pm 0,003^{**}$	$0,043 \pm 0,003^{**}$
5mM	$0,034 \pm 0,004^{**}$	$0,041 \pm 0,002^{**}$	$0,053 \pm 0,002^{**}$
7,5mM	$0,036 \pm 0,003^{**}$	$0,045 \pm 0,001^{**}$	$0,053 \pm 0,003^{**}$
10mM	$0,039 \pm 0,006^{**}$	$0,046 \pm 0,002^{**}$	$0,048 \pm 0,003^{**}$

(**Ghi chú:** test kiểm định được sử dụng để xác định có ý nghĩa thống kê giữa các điều kiện kích thích so với mẫu chứng là Mann-Whitney

ở điều kiện kích thích 24 giờ, với tiêu chí đạt 70% tế bào sống tất cả các nồng độ đều thỏa. Ở 48 giờ, ở mức nồng độ axit cao là 7,5mM và 10mM có tỉ lệ tế bào sống trung bình thấp hơn 70%. Ở 72 giờ, tất cả các mức nồng độ đều ghi nhận sự suy giảm mức độ sống của tế bào so sánh với mẫu chứng dưới 70%.

Đánh giá định tính mức độ ứ mỡ nội bào bằng phương pháp nhuộm Oil Red O: Ở điều kiện nồng độ chất kích thích axit oleic từ 5mM trở lên ở các mức thời gian đều đạt tiêu chí ứ mỡ được đặt ra. Đánh giá bằng quan sát cho thấy có sự gia tăng ứ mỡ tương ứng với nồng độ chất và thời gian kích thích với axit valproic.



Hình 2. Ứ mỡ nội bào được kích thích bằng axit valproic ở vật kính 40x

(Chú thích: Điều kiện nồng độ từ thấp đến cao theo thứ tự từ trên xuống dưới với các mức thời gian từ trái sang phải lần lượt là 24 giờ, 48 giờ và 72 giờ. Tiêu chí đạt ứ mỡ khi diện tích giọt mỡ nội bào chiếm $\geq 25\%$ tổng diện tích tế bào – đánh giá bằng quan sát trực tiếp trên 20-30 tế bào điển hình. Mỗi hình có đính kèm theo thước 50 μm .)

Định lượng tương đối mỡ nội bào HepG2 bằng phương pháp đo quang:

test với (*) $p < 0,05$ và (**) $p < 0,01$. Mẫu chứng là mẫu tế bào HepG2 được kích thích bằng DMEM – no glucose – FBS 10% với nồng độ

kháng sinh Gentamicin 50µg/mL không có axit valproic.)

Ở mức thời gian kích thích ứ mỡ 48 giờ, ngoại trừ nồng độ kích thích 1mM không có sự khác biệt, các trường hợp khác đều $p < 0,01$. Ghi nhận được gia tăng tình trạng ứ mỡ ở dòng tế bào được kích thích bởi axit valproic tương quan với nồng độ và thời gian.

IV. BÀN LUẬN

Đối với dòng tế bào HepG2, hiện nay không có một khuyến cáo tiêu chuẩn cho độ phủ kín tế bào cần đạt trong mô hình in vitro, việc xác định điều kiện tối ưu phụ thuộc vào nhu cầu nghiên cứu muốn thực hiện. Chúng tôi tiến hành cấy chuyển thứ cấp với số lượng khác nhau từ 10^4 đến 10^5 tế bào/giếng. Sau 24 giờ, điều kiện 4.10^4 tế bào/mL thì độ bao phủ đạt 60 – 70% diện tích bề mặt và không bị chồng lấp, phù hợp với dữ liệu từ các nghiên cứu trước [1, 5].

Axit valproic là một axit béo ngắn có mạch nhánh thường được sử dụng như một chất tá dược trong các loại thuốc điều trị, gây ứ mỡ thông qua ức chế một số enzym chuyển hóa của ty thể có liên quan đến quá trình oxy hóa chất béo cũng như tổng hợp và bài tiết các lipoprotein ở gan.

Để đánh giá sự tác động của axit valproic lên sự sống tế bào HepG2, chúng tôi thực hiện thí nghiệm ở dãy nồng độ rộng từ 1mM đến 10mM và mốc thời gian từ 24 đến 72 giờ. Ở thời điểm 24 giờ, các mốc nồng độ cao từ 5mM đến 10mM có sự khác biệt về tỉ lệ sống với mẫu chứng nhưng dao động ở trên 80%, chứng tỏ mức độ ảnh hưởng ít, tương đồng với các công bố nghiên cứu trước đây [3, 7]. Ở mốc 48 và 72 giờ, tình trạng suy giảm tỉ lệ sống tế bào ngày càng rõ rệt ở tất cả các mức nồng độ valproic và đặc biệt nghiêm trọng ở các mức nồng độ cao 7,5mM và 10mM với tỉ lệ lần trung bình dưới 70% ở 48 giờ và dưới 40% ở 72 giờ. Kết quả ghi nhận tương đồng nghiên cứu thực nghiệm công bố trước đây về việc ảnh hưởng đến hoạt động chức năng của tế bào khi gia tăng nồng độ chất kích thích và thời gian ứ [3].

Qua đó, điều kiện về thời gian kích thích là yếu tố ảnh hưởng chủ chốt đến sự sống tế bào hơn là sự thay đổi về nồng độ axit valproic. Ngược lại, các tác nhân gây ứ mỡ khác (axit oleic, tetracycline..) thì điều kiện về nồng độ chất kích thích đóng vai trò quan trọng hơn [6].

Với tiêu chí xác định đặc điểm về thời gian và nồng độ gây ứ mỡ bằng axit valproic không gây ảnh hưởng tiêu cực lớn lên trên quá trình hoạt động của tế bào, chúng tôi quyết định chọn mức nồng độ 5mM và thời gian ứ là 48 giờ với tỉ

lệ sống trung bình thông qua thực nghiệm ghi nhận là đạt trên 70%.

Trong thí nghiệm đánh giá định tính chất béo bằng phương pháp nhuộm ORO, kết quả chúng tôi ghi nhận có mối tương quan giữa nồng độ chất kích thích và thời gian với tình trạng ứ mỡ nội bào. Khi áp dụng tiêu chí đánh giá định tính với tổng diện tích giọt mỡ $\geq 25\%$ diện tích tế bào cho thấy hiệu quả kích thích ứ mỡ của axit valproic chỉ thấy rõ ở các mức nồng độ cao từ 5mM trở lên. Điều đó gợi ý rằng khả năng gây ứ mỡ trên dòng tế bào của axit valproic tương đối kém khi sử dụng kích thích trên mô hình một cách độc lập. Kết quả trên tương đồng với nghiên cứu của Chang và cộng sự [2] sử dụng axit valproic có nồng độ từ 0,02 đến 10mM trong 24 giờ cho thấy lượng chất béo nội bào không có sự khác biệt so với nhóm tế bào chứng.

Đối với việc đánh giá định lượng mức độ ứ mỡ của axit valproic, kết quả của chúng tôi cho thấy có sự tương xứng với kết quả định tính ghi nhận bởi kính hiển vi soi ngược. Đối với các mức nồng độ từ 5mM trở lên có sự khác biệt đáng kể với nhóm tế bào chứng với $p < 0,01$ ở tất cả thời điểm 24, 48 và 72 giờ. Trong khi đó với axit valproic 2,5mM, sự khác biệt chỉ được ghi nhận khi thời gian ứ đạt đến 48 giờ hoặc 72 giờ với $p < 0,01$. Từ đó, kết quả định lượng cung cấp thêm minh chứng rõ ràng về đặc tính gây ứ mỡ của axit valproic tương đối kém.

Đối chiếu với các công bố nghiên cứu trước đây, Bai và cộng sự [1] tiến hành kích thích axit valproic từ 1, 2,5 và 5mM trong 24 và 48 giờ trên dòng tế bào HepG2 cho thấy sự tương quan giữa nồng độ và thời gian ứ với tình trạng ứ mỡ nội bào. Ở điều kiện nồng độ 5mM mức độ ứ mỡ tăng từ gấp 2 lần ở 24 giờ lên 2,5 lần ở 48 giờ khi so sánh với nhóm chứng, trong khi đó, tương đồng với kết quả chúng tôi là từ 1,8 lần đến 2,2 lần tương ứng. Tương tự, Pirozzi và cộng sự [5] đánh giá tác động ứ mỡ của axit valproic 2 mM ở thời điểm 48 giờ có sự khác biệt về mức độ ứ mỡ khoảng 1,2 lần với mẫu tế bào chứng. Trong khi đó, ở điều kiện 2,5mM trong thời gian 48 giờ của thí nghiệm chúng tôi là khoảng 1,5 lần cho thấy kết quả tương ứng với xu hướng đã được mô tả. Đối với các mức nồng độ thấp, Yan và cộng sự [7] định lượng nồng độ chất béo trung tính trên dòng tế bào HepG2 được kích thích bằng axit valproic ở nồng độ 0,5 – 1mM trong 24 giờ cho thấy không khác biệt so với nhóm chứng tương đồng với dữ liệu của chúng tôi khi thực hiện.

Phương pháp nhuộm đặc biệt ORO là kỹ thuật kinh điển để xác định sự ứ mỡ với ưu điểm quy trình đơn giản và dễ dàng thực hiện với số

lượng mẫu lớn. Tuy nhiên, cũng tồn tại một số khuyết điểm lớn. Đầu tiên, độ đặc hiệu ORO với các nhóm chất béo khác nhau kém, và khả năng cung cấp thông tin hạn chế về vị trí cũng như sự hình thành giọt mỡ nội bào. Thêm vào đó, ORO chỉ để định lượng tương đối sự ứ mỡ tế bào không thể chính xác được số lượng. Để khắc phục các hạn chế trên, cần thực hiện các kỹ thuật phức tạp hơn như nhuộm tế bào huỳnh quang để đánh giá đặc điểm sự hình thành và vị trí giọt mỡ bên trong tế bào. Đồng thời, áp dụng kỹ thuật sắc ký lỏng kết hợp đầu dò khối phổ để định danh và định lượng chính xác loại chất béo nội bào được tổng hợp dưới tác động của các chất kích thích ứ mỡ khác nhau. Các thông tin bổ sung từ kỹ thuật khác góp phần cung cấp thông tin toàn diện và cụ thể hơn về mô hình ứ mỡ in vitro.

V. KẾT LUẬN

Đề tài đã xây dựng thành công mô hình in vitro trên dòng tế bào HepG2 với các đặc điểm: số lượng tế bào ban đầu là 4.10^4 tế bào/mL, trong môi trường DMEM – no glucose – FBS 10% – nồng độ kháng sinh Gentamicin 50µg/mL chứa 5mM axit valproic trong 48 giờ gây ứ mỡ nội bào hiệu quả và độ tái lập cao. Mô hình tạo tiền đề cho các nghiên cứu chuyên sâu về bệnh lý NAFLD cũng như ứng dụng trong sàng lọc thuốc.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Bai, Xupeng và các cộng sự.** (2017), "Valproate induced hepatic steatosis by enhanced fatty acid uptake and triglyceride synthesis", *Toxicology Applied Pharmacology*. 324, tr. 12-25.
2. **Chang, Renin và các cộng sự.** (2016), "Study of valproic acid-enhanced hepatocyte steatosis", *BioMed Research International*. 2016.
3. **Komulainen, Tuomas và các cộng sự.** (2015), "Sodium valproate induces mitochondrial respiration dysfunction in HepG2 in vitro cell model", *Toxicology*. 331, tr. 47-56.
4. **Kubickova, Barbara và Jacobs, Miriam N** (2023), "Development of a reference and proficiency chemical list for human steatosis endpoints in vitro", *Frontiers in Endocrinology*. 14, tr. 1126880.
5. **Pirozzi, Claudio và các cộng sự.** (2020), "Butyrate prevents valproate-induced liver injury: in vitro and in vivo evidence", *The FASEB Journal*. 34(1), tr. 676-690.
6. **Rodrigues, Tatiana Lopes** (2017), Evaluation of chemically-induced steatosis in different human in vitro hepatic systems.
7. **Yan, Liang và các cộng sự.** (2021), "PXR-mediated expression of FABP4 promotes valproate-induced lipid accumulation in HepG2 cells", *Toxicology Letters*. 346, tr. 47-56.
8. **Younossi, Zobair M và các cộng sự.** (2016), "Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease—meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes", *Hepatology*. 64(1), tr. 73-84.

NGHIÊN CỨU VỀ TỈ LỆ, YẾU TỐ NGUY CƠ, ĐẶC ĐIỂM CHẨN ĐOÁN VÀ KẾT QUẢ XỬ TRÍ U BUỒNG TRỨNG XOẮN TẠI BỆNH VIỆN QUÂN Y 103 TRONG 5 NĂM (2019 - 2024)

Trịnh Hùng Dũng¹, Nguyễn Thị Phương Thảo¹, Hà Văn Huy²

TÓM TẮT

Mục tiêu: Tìm hiểu về tỉ lệ, yếu tố nguy cơ, đặc điểm chẩn đoán và xử trí u buồng trứng xoắn (UBTX). **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu tiền cứu trên 53 ca được chẩn đoán u nang buồng trứng xoắn và phẫu thuật trong 5 năm (2019-2024) tại Khoa Phụ sản, Bệnh viện Quân y 103. **Kết quả:** Tỉ lệ UBTX trên tổng số u buồng trứng là 8,6% hay gặp với u bì, u thanh dịch, kích thước u từ 5-10 cm (93,9%); 100% khối u không dính, không ác tính. Nghiên cứu của chúng tôi đã cho thấy một số yếu tố nguy cơ của UBTX là: đi lại, vận động nhiều (42,9%), quan hệ tình

dục (24,5%), có thai 3 tháng đầu (6,1%). Trước mổ, dựa vào lâm sàng và siêu âm cho phép chẩn đoán UBTX với độ chính xác khá cao (92,4%). Một số bệnh lý có thể chẩn đoán nhầm với UBTX là: u lạc nội mạc tử cung ở buồng trứng, áp xe phần phụ. Về xử trí: chúng tôi thực hiện phẫu thuật nội soi cho 93,8% an toàn không có tai biến, biến chứng; cắt phần phụ không tháo xoắn cho những trường hợp khối u đã bị hoại tử (61,2%), bóc u nang bảo tồn mô lành buồng trứng với khối u chưa hoại tử, bệnh nhân chưa mãn kinh (38,8%). **Kết luận:** u buồng trứng xoắn thường xảy ra với u bì, khối u có kích thước trung bình, phẫu thuật nội soi là phương pháp được lựa chọn tốt nhất để chẩn đoán và xử trí các trường hợp UBTX trong nghiên cứu này.

SUMMARY

TO STUDY THE INCIDENCE OF, THE RISK FACTORS OF, THE DIAGNOSTIC CHARACTERISTICS OF AND MANAGEMENT FOR OVARIAN TUMOUR TORSION WITHIN 5 YEARS

¹Bệnh viện Quân y 103, Học viện Quân y

²Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

Chịu trách nhiệm chính: Trịnh Hùng Dũng

Email: trinhhungdung103@gmail.com

Ngày nhận bài: 19.12.2024

Ngày phản biện khoa học: 23.01.2025

Ngày duyệt bài: 26.2.2025