

trên siêu âm cũng được Keckler và các cộng sự lo ngại [7]. Việc thiết lập các tiêu chí chẩn đoán hẹp phì đại cơ môn vị ở trẻ sơ sinh non cân cần có số lượng bệnh nhân nhiều hơn. Trẻ sơ sinh non cân với các đặc điểm lâm sàng tắc nghẽn dạ dày, dạ dày giãn lặp lại trên các phim X-Quang cần nghi ngờ đến bệnh lý hiếm gặp này. Khi có các dấu hiệu ủng hộ trên siêu âm, việc phẫu thuật được đặt ra ngay thời điểm đó chứ không nên trì hoãn mặc dù các thông số cơ môn vị có thể thay đổi đối với trẻ non cân.

Phẫu thuật mở cơ môn vị vẫn là điều trị tiêu chuẩn cho hẹp phì đại cơ môn vị, tùy từng case bệnh cũng như tùy điều kiện từng nơi mà có thể làm nội soi hoặc mổ mở [4]. Trường hợp của chúng tôi bệnh nhân non tháng, nhẹ cân nên chúng tôi chọn phương án mổ mở, không gặp biến chứng trong và sau mổ.

## V. KẾT LUẬN

Hẹp phì đại cơ môn vị có thể gặp ở trẻ non tháng, nhẹ cân trong lứa tuổi sơ sinh ngay cả khi triệu chứng lâm sàng không điển hình như đã nêu trong y văn. Điều này có thể sẽ làm chậm quá trình chẩn đoán và điều trị khiến tăng thời gian nằm viện, dễ gặp biến chứng như mất nước, rối loạn điện giải, không tăng cân. Do đó việc xây dựng tiêu chuẩn chẩn đoán riêng cho nhóm

bệnh này bao gồm triệu chứng lâm sàng, siêu âm ổ bụng và chụp lưu thông ruột để có chiến lược điều trị cụ thể, tránh các biến chứng là cần thiết.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Mitchell L.E., Risch N. (1993) The genetics of infantile hypertrophic pyloric stenosis. A reanalysis. *Am J Dis Child*;147:1203-11
2. Taylor N.D., Cass D.T., and Holland A.J.A. (2013). Infantile hypertrophic pyloric stenosis: has anything changed?. *J Paediatr Child Health*, 49(1), 33–37.
3. Zenn M.R. and Frank Redo S. (1993). Hypertrophic pyloric stenosis in the newborn. *Journal of Pediatric Surgery*, 28(12), 1577–1578.
4. Chan S.M., Chan E.K.W., Chu W.C.W., et al. (2011). Hypertrophic pyloric stenosis in a newborn: a diagnostic dilemma. *Hong Kong Med J*, 17(3), 245–247.
5. Calle-Toro J.S., Kaplan S.L., and Andronikou S. (2020). Are we performing ultrasound measurements of the wall thickness in hypertrophic pyloric stenosis studies the same way?. *Pediatr Surg Int*, 36(3), 399–405.
6. Demian M., Nguyen S., and Emil S. (2009). Early pyloric stenosis: a case control study. *Pediatr Surg Int*, 25(12), 1053–1057.
7. Keckler S.J., Ostlie D.J., Holcomb Iii G.W., et al. (2008). The progressive development of pyloric stenosis: a role for repeat ultrasound. *Eur J Pediatr Surg*, 18(3), 168–170.

# NGHIÊN CỨU SỰ THAY ĐỔI NỒNG ĐỘ MỘT SỐ CYTOKINE TRONG HUYẾT TƯƠNG CỦA BỆNH NHÂN BỆNH PHỔI TẮC NGHẼN MẠN TÍNH ĐƯỢC ĐIỀU TRỊ BẰNG GHÉP TẾ BÀO GỐC TRUNG MÔ ĐỒNG LOÀI TỪ MÔ DÂY RỖN

Lê Thị Bích Phượng<sup>1</sup>, Đỗ Quyết<sup>2</sup>, Lê Văn Đông<sup>3</sup>,  
Cần Văn Mão<sup>4</sup>, Nguyễn Linh Toàn<sup>4</sup>, Nguyễn Việt Nhung<sup>5</sup>,  
Đông Khắc Hưng<sup>2</sup>, Đỗ Minh Trung<sup>2</sup>

## TÓM TẮT

**Mục tiêu:** Xác định nồng độ và đánh giá sự thay đổi nồng độ một số cytokine trong huyết tương của bệnh nhân (BN) bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính

<sup>1</sup>Bệnh viện Đa khoa Vạn Hạnh

<sup>2</sup>Viện Nghiên cứu Y Dược học Quân sự, Học viện Quân y

<sup>3</sup>Viện Y học Dự phòng Quân đội

<sup>4</sup>Học viện Quân y

<sup>5</sup>Bệnh viện Phổi Trung ương

Chịu trách nhiệm chính: Lê Thị Bích Phượng

Email: drbphuong@gmail.com

Ngày nhận bài: 14.9.2021

Ngày phản biện khoa học: 11.11.2021

Ngày duyệt bài: 18.11.2021

(BPTNMT) được ghép bằng tế bào gốc trung mô (TBGTM) đồng loài từ mô dây rốn và huyết tương giàu tiểu cầu. **Đối tượng và phương pháp:** Các mẫu huyết tương của 10 bệnh nhân BPTNMT được điều trị bằng phương pháp nội khoa và 18 BN được ghép bằng tế bào gốc trung mô (TBGTM) đồng loài từ mô dây rốn và huyết tương giàu tiểu cầu, được thu nhận tại Bệnh viện Phổi Trung ương và Bệnh viện đa khoa Vạn Hạnh ở các thời điểm trước khi ghép tế bào gốc (0) và sau 1, 3, 7 và 12 tháng ghép tế bào gốc và được xét nghiệm định lượng nồng độ các cytokine IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-10, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  và VEGF trong huyết tương bằng phương pháp ELISA. **Kết quả:** Nồng độ cytokine trước khi điều trị của nhóm chứng cao hơn nhưng không đáng kể so với nhóm điều trị ( $p>0,05$ ), trừ TNF- $\alpha$  ( $p<0,05$ ). Sau khi điều trị, ở

nhóm chứng, IL-8, IL-1 $\beta$ , IL-6, IFN- $\gamma$  và IL-10 có xu hướng tăng, trong khi TNF- $\alpha$  và VEGF giảm ( $p > 0,05$ ); ở nhóm điều trị, các cytokine đều giảm biểu hiện riêng IL-10 và VEGF tăng ( $p < 0,05$ ). **Kết luận:** Nồng độ cytokine viêm của bệnh nhân TBGTM được ghép bằng TBGTM dây rốn và huyết tương giàu tiểu cầu giảm và yếu tố tăng trưởng nội mô tăng sau khi điều trị có thể giúp cải thiện tình trạng viêm và tăng phục hồi mô bị tổn thương.

**Từ khóa:** Bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính, tế bào gốc trung mô, Interleukin

## SUMMARY

### THE CHANGES OF CYTOKINE LEVEL IN THE BLOOD OF COPD PATIENTS AFTER ALLOGENEIC UMBILICAL CORD-DERIVED MESENCHYMAL STEM CELL TRANSPLANTATION WITH PLATELET RICH PLASMA

**Objective:** To study the changes of cytokine level in the blood of COPD patients after allogeneic umbilical cord-derived mesenchymal stem cell (UC-MSC) transplantation with platelets rich protein. **Subjects and methods:** Plasma of 10 COPD patients treated by internal medicine and 18 ones by UC-MSC transplantation were collected at the National Lung Hospital and Van Hanh Hospital at the time points before transplantation (0) and after 1, 3, 7 and 12 months of transplantation. The quantitative concentrations of cytokines were measured by ELISA. **Results:** Before the treatment, the cytokine levels of the control group were not significantly higher than that of the treated group ( $p > 0,05$ ). After the treatment, in the control group, IL-8, IL-1 $\beta$ , IL-6, IFN- $\gamma$  and IL-10 levels tended to increase, while TNF- $\alpha$  and VEGF decreased ( $p > 0,05$ ). In contrast, the cytokine levels of the treated group decreased; IL-10 and VEGF expression increased ( $p < 0,05$ ). **Conclusion:** The inflammatory cytokine levels of UC-MSC transplantation with platelets rich protein patients decreased and VEGF increased after treatment, which may limit the inflammation and enhanced the tissue regeneration.

**Key word:** COPD, Mesenchymal stem cell, Interleukin

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Theo ước tính của WHO đến năm 2030, BPTNMT xếp hàng thứ ba trong các nguyên nhân gây tử vong trên toàn thế giới, và Việt Nam là quốc gia có tỷ lệ mắc cao nhất châu Á. Tế bào gốc trung mô là tế bào đa tiềm năng có thể biệt hóa thành các mô trong cơ thể. Trong điều trị BPTNMT, TBGTM có vai trò giảm viêm, tái tạo và phục hồi chức năng phổi thông qua việc hạn chế giải phóng các cytokine liên quan đến giới hạn dòng khí, quá trình viêm bạch cầu trung tính và có khả năng tái tạo mô phổi bị tổn thương [1].

Các cytokine có vai trò quan trọng của trong sinh bệnh học BPTMNT. IL-8 là cytokine liên quan đến tải lượng vi khuẩn có mặt nhiều trong

các đợt cấp, IFN- $\gamma$  (Interferon gamma), TNF- $\alpha$  (yếu tố hoại tử u) là cytokine viêm kích thích đại thực bào, tế bào NK và tế bào T CD8+ gây viêm bạch cầu trung tính, kích thích sản xuất các cytokine gây viêm khác đồng thời tạo các chất collagenase, prostalandin và GM-CSF gây phá hủy mô. IL-6 và IL-1 $\beta$  cần thiết cho quá trình biệt hóa và chức năng của tế bào Th17, liên quan đến tần số các đợt cấp, điều hòa tế bào lympho B và tăng sinh tế bào T điều hòa [2]. Ngoài ra, TBGTM còn có khả năng làm tăng biểu hiện IL-10 được giải phóng từ tế bào T điều hòa, có vai trò ức chế tế bào đơn nhân, ức chế sản xuất TNF- $\alpha$ , IL-1, liên quan đến tăng chức năng phổi [3]. TBGTM cũng có khả năng tăng biểu hiện yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu (VEGF), có tác dụng tăng sinh tế bào nội mô cũng như tái tạo và phục hồi chức năng phổi bị tổn thương thông qua giảm quá trình tế bào chết theo chương trình [3].

Hiện nay cấy ghép TBGTM phân lập từ dây rốn trẻ sơ sinh đã được ứng dụng trong một số nghiên cứu tiền lâm sàng và lâm sàng để điều trị nhiều bệnh lý khác nhau. Bên cạnh đó, một số nghiên cứu về sự thay đổi nồng độ các cytokine sau khi điều trị nhằm đánh giá hiệu quả phương pháp cấy ghép TBGTM ở bệnh nhân BPTNMT đã được thực hiện, chủ yếu tập trung ở TBGTM phân lập từ mô mỡ và tủy xương. Tuy nhiên, cấy ghép TBGTM dây rốn chưa được nghiên cứu nhiều, đặc biệt là tại Việt Nam. Do vậy, nghiên cứu này được thực hiện nhằm mục tiêu:

1. Xác định một số đặc điểm chung và nồng độ cytokine trong huyết tương của bệnh nhân BPTNMT trước khi điều trị.

2. Đánh giá sự thay đổi nồng độ cytokine trong huyết tương của bệnh nhân BPTNMT sau khi ghép TBGTM đồng loài từ mô dây rốn.

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

**2.1. Đối tượng nghiên cứu.** Các mẫu huyết tương của 28 bệnh nhân BPTNMT nhóm C và D, gồm gồm 10 BN nhóm chứng được điều trị bằng phương pháp nội khoa thông thường và 18 BN nhóm điều trị (ĐT) được ghép tế bào gốc trung mô (TBGTM) đồng loài từ mô dây rốn và huyết tương giàu tiểu.

**Tiêu chuẩn chọn mẫu:** BN được chẩn đoán xác định BPTNMT nhóm C và D theo GOLD 2017 và đồng ý điều trị bằng phương pháp ghép TBGTM [1]. Tiêu chuẩn chọn dây rốn: tiêu chuẩn chọn sản phụ, thu nhận dây rốn theo tiêu chuẩn của Ngân hàng máu dây rốn của Thế giới và Việt Nam.

### 2.2. Phương pháp nghiên cứu

**2.2.1. Thu thập mẫu.** Các mẫu máu được thu thập vào năm thời điểm bao gồm (1) trước và bốn lần tái khám theo lịch trình tại (2) một, (3) ba, (4) bảy, (5) mười hai tháng sau khi ghép tế bào gốc. Các mẫu máu sẽ được tiến hành tách huyết tương và lưu ở -80°C cho đến khi tiến hành thí nghiệm. Các mẫu này được sử dụng để đo nồng độ 8 loại cytokine: IL-1 $\beta$ , IL6, IL8, IL10, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  và VEGF trong huyết tương. Đọc kết quả ở bước sóng 450nm trên hệ thống Luminex 200 (Thermo Fisher Scientific, Mỹ).

**2.2.2. Xét nghiệm định lượng nồng độ một số interleukine huyết tương của bệnh nhân BPTNMT**

Nồng độ IL-1 $\beta$ , IL6, IL8, IL10, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  và VEGF trong huyết tương được đo bằng bộ xét nghiệm miễn dịch ProcartaPlex™ (Thermo Fisher Scientific, Mỹ), qui trình sử dụng theo hướng dẫn của nhà sản xuất. Xét nghiệm này tương tự như ELISA sandwich và có thể được sử dụng để phát hiện đồng thời 7 dấu ấn cần phân tích. Kết quả được đọc trên máy Luminex® 200™ (Thermo Fisher Scientific, Mỹ).

Phân tích kết quả: Nồng độ của các mẫu có

thể được tính toán bằng cách vẽ biểu đồ nồng độ dự kiến của các tiêu chuẩn dựa trên MFI tạo ra bởi mỗi tiêu chuẩn. Thuật toán 4PL hoặc 5PL được khuyến nghị để xây dựng đường chuẩn. Phân tích các mẫu thử nghiệm theo hướng dẫn vận hành cho thiết bị Luminex™ (MAGPIX™, Luminex™ 200™, FLEXMAP 3D™).

**2.2.3. Phân tích và xử lý số liệu.** Các số liệu sau khi thu thập được phân tích trên máy vi tính bằng phần mềm Excel, phần mềm thống kê y học theo chương trình SPSS 20.0 (IBM, Armonk, NY, Hoa Kỳ) và biểu đồ được biểu diễn bởi phần mềm GraphPad Prism 8. Dữ liệu được hiển thị dưới dạng giá trị trung bình  $\pm$  độ lệch chuẩn (SD) và tỉ lệ được dùng để mô tả đặc điểm của đối tượng nghiên cứu.

Khoảng tin cậy 95% được áp dụng cho toàn bộ các test. Nhận định sự khác biệt khi giá trị  $p < 0,05$ .

**2.3. Đạo đức nghiên cứu.** Nghiên cứu được thông qua Hội đồng đạo đức trong nghiên cứu Y sinh của Học viện Quân y; Bệnh viện phổi Trung ương và Bệnh viện Đa khoa Vạn Hạnh trước khi các hoạt động nghiên cứu được tiến hành.

### III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

#### 3.1. Đặc điểm chung của bệnh nhân nghiên cứu

**Bảng 3.1. Đặc điểm chung của bệnh nhân nghiên cứu**

| Các chỉ số theo dõi     | BN nhóm chứng (n=10)<br>X $\pm$ SD (min-max) | BN nhóm điều trị (n=18)<br>X $\pm$ SD (min-max) | P value* |
|-------------------------|--|---|----------|
| BN nam, n (%)           | 10 (100%)                                    | 18 (100%)                                       |          |
| Tuổi (năm)              | 65,12 $\pm$ 7,6 (43 – 77)                    | 67,7 $\pm$ 7,2 (55 – 81)                        | p = 0,42 |
| Thời gian mắc bệnh(năm) | 7,3 $\pm$ 4,7 (3 – 20)                       | 7,8 $\pm$ 7,03 (1-25)                           | p = 0,39 |

BN: Bệnh nhân SD: Độ lệch chuẩn Min-Max: Thấp nhất-Cao nhất

100% BN nghiên cứu đều là nam giới, với độ tuổi trung bình lần lượt ở nhóm chứng và nhóm ĐT là 65,12  $\pm$  7,6 và 67,7  $\pm$  7,2 tuổi, thời gian mắc bệnh lần lượt là 7,3  $\pm$  4,7 và 7,8  $\pm$  7,03 năm. Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ở các đặc điểm chung giữa hai nhóm nghiên cứu ( $p > 0,05$ ).

#### 3.2. Nồng độ cytokine trong huyết tương của bệnh nhân nghiên cứu

**Bảng 3.2. Nồng độ các cytokine trong huyết tương của bệnh nhân trước khi điều trị**

| Các loại cytokine | BN nhóm chứng (n=10)<br>X $\pm$ SD (pg/mL) (Min-Max) | BN nhóm điều trị (n=18)<br>X $\pm$ SD (pg/mL) (Min-Max) | P value*      |
|-------------------|--|---|---------------|
| IL-8              | 17,7 $\pm$ 8,6 (6,6 - 29,4)                          | 15,5 $\pm$ 11,9 (1,4 - 47,6)                            | p=0,29        |
| IFN- $\gamma$     | 17,82 $\pm$ 14,5 (0,15 - 39,8)                       | 15,45 $\pm$ 5,2 (8,3 - 26,5)                            | p=0,3         |
| TNF- $\alpha$     | 6,16 $\pm$ 3,8 (0,6 - 11,5)                          | 2,5 $\pm$ 1,5 (0,3 - 4,39)                              | <b>p=0,01</b> |
| IL-1 $\beta$      | 12,7 $\pm$ 8,6 (1,6 - 24,4)                          | 7,6 $\pm$ 3,6 (2,2 - 15,38)                             | p=0,06        |
| IL-6              | 124,5 $\pm$ 71,9 (16,2 – 224,5)                      | 94,9 $\pm$ 50,2 (1,4 - 176,5)                           | p=0,13        |
| IL-10             | 7,01 $\pm$ 5,2 (0,34 - 13,9)                         | 5,06 $\pm$ 2,5 (1,8 - 10,5)                             | p=0,14        |
| VEGF              | 156,4 $\pm$ 104,8 (68,4 - 362,5)                     | 223,8 $\pm$ 96 (59,5 – 394)                             | p=0,056       |

BN: Bệnh nhân \* Giá trị p được tính bằng kiểm định T-test paired, so sánh giữa hai nhóm

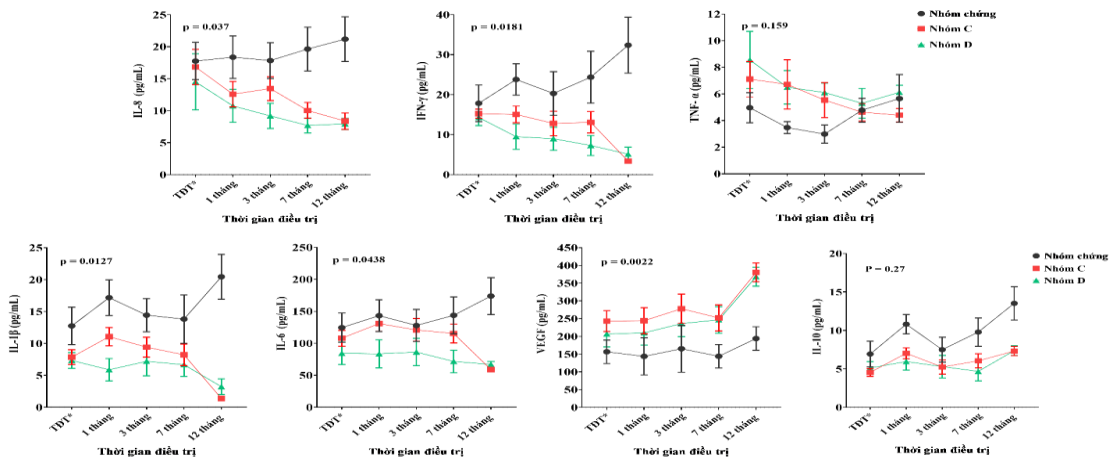
Trước điều trị, nồng độ tất cả các cytokine ở nhóm chứng đều biểu hiện cao hơn so với nhóm điều trị, ngoại trừ VEGF của nhóm chứng thấp hơn so với nhóm ĐT. Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về nồng độ cytokine giữa hai nhóm nghiên cứu trước khi điều trị ( $p > 0,05$ ), ngoại trừ TNF- $\alpha$  ( $p < 0,05$ ) (Bảng 2).

**3.3. Sự thay đổi nồng độ cytokine trong huyết tương của bệnh nhân sau khi điều trị**  
**Bảng 3.3. Sự thay đổi nồng độ cytokine sau khi điều trị của bệnh nhân nhóm chứng**

| Các loại cyto-kine             | TĐT(1)                      | 1 tháng (2)                 |                  |                         | 3 tháng (3)                 |                       |                        | 7 tháng (4)                 |                       |                         | 12 tháng (5)                |                       |                          |
|--------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|------------------|-------------------------|-----------------------------|-----------------------|------------------------|-----------------------------|-----------------------|-------------------------|-----------------------------|-----------------------|--------------------------|
|                                | $\bar{X} \pm SD$<br>(pg/mL) | $\bar{X} \pm SD$<br>(pg/mL) | Giá trị<br>(1,2) | Thay đổi<br>$\pm SD$    | $\bar{X} \pm SD$<br>(pg/mL) | Giá trị<br>p<br>(1,3) | Thay đổi<br>$\pm SD$   | $\bar{X} \pm SD$<br>(pg/mL) | Giá trị<br>p<br>(1,4) | Thay đổi<br>$\pm SD$    | $\bar{X} \pm SD$<br>(pg/mL) | Giá trị<br>p<br>(1,5) | Thay đổi<br>$\pm SD$     |
| <b>IL-8</b>                    | 17,74<br>$\pm$<br>8,76      | 18,36<br>$\pm$<br>9,92      | 0,44             | 0,61<br>$\pm$<br>12,66  | 17,83<br>$\pm$<br>8,419     | 0,49                  | 0,08<br>$\pm$<br>11,69 | 19,62<br>$\pm$<br>10,258    | 0,30                  | 1,87<br>$\pm$<br>10,49  | 21,17<br>$\pm$<br>10,444    | 0,052                 | 3,43<br>$\pm$<br>5,61    |
| <b>IFN-<math>\gamma</math></b> | 17,82<br>$\pm$<br>14,49     | 23,78<br>$\pm$<br>11,10     | 0,13             | 6,05<br>$\pm$<br>18,29  | 20,30<br>$\pm$<br>17,19     | 0,36                  | 2,48<br>$\pm$<br>21,65 | 24,37<br>$\pm$<br>20,54     | 0,15                  | 6,54<br>$\pm$<br>19,65  | 32,37<br>$\pm$<br>22,06     | <b>0,02</b>           | 14,54<br>$\pm$<br>19,65  |
| <b>TNF-<math>\alpha</math></b> | 4,96<br>$\pm$<br>3,39       | 3,47<br>$\pm$<br>1,35       | 0,13             | -1,49<br>$\pm$<br>3,25  | 2,98<br>$\pm$<br>2,04       | 0,36                  | -1,98<br>$\pm$<br>4,07 | 4,78<br>$\pm$<br>2,71       | 0,16                  | -0,18<br>$\pm$<br>5,39  | 5,65<br>$\pm$<br>5,38       | <b>0,02</b>           | 0,69<br>$\pm$<br>6,15    |
| <b>IL-1<math>\beta</math></b>  | 12,74<br>$\pm$<br>8,76      | 17,17<br>$\pm$<br>7,39      | 0,057            | 5,72<br>$\pm$<br>8,23   | 14,43<br>$\pm$<br>7,39      | 0,39                  | 1,21<br>$\pm$<br>11,96 | 13,81<br>$\pm$<br>11,35     | 0,38                  | 1,07<br>$\pm$<br>10,99  | 20,43<br>$\pm$<br>9,89      | <b>0,002</b>          | 7,69<br>$\pm$<br>4,51    |
| <b>IL-6</b>                    | 124,51<br>$\pm$<br>71,96    | 143,17<br>$\pm$<br>73,95    | 0,21             | 18,66<br>$\pm$<br>90,98 | 127,88<br>$\pm$<br>79,15    | 0,45                  | 3,37<br>$\pm$<br>101,7 | 143,72<br>$\pm$<br>91,30    | 0,27                  | 19,21<br>$\pm$<br>99,99 | 173,80<br>$\pm$<br>91,23    | 0,07                  | 49,30<br>$\pm$<br>100,02 |
| <b>IL-10</b>                   | 6,93<br>$\pm$<br>5,30       | 10,80<br>$\pm$<br>3,58      | <b>0,01</b>      | 4,81<br>$\pm$<br>4,58   | 7,49<br>$\pm$<br>5,14       | 0,39                  | 0,56<br>$\pm$<br>6,40  | 9,78<br>$\pm$<br>5,82       | 0,11                  | 2,85<br>$\pm$<br>7,10   | 13,52<br>$\pm$<br>6,85      | <b>0,008</b>          | 6,59<br>$\pm$<br>7,11    |
| <b>VEGF</b>                    | 156,46<br>$\pm$<br>104,84   | 143,70<br>$\pm$<br>157,35   | 0,35             | -12,7<br>$\pm$<br>115,7 | 165,18<br>$\pm$<br>209,18   | 0,43                  | 8,72<br>$\pm$<br>156,9 | 144,0<br>$\pm$<br>104,91    | 0,3                   | -12,5<br>$\pm$<br>72,5  | 194,0<br>$\pm$<br>104,90    | 0,068                 | 37,54<br>$\pm$<br>72,5   |

Ở nhóm chứng, nồng độ IL-8, IL-1 $\beta$ , IL-6, IFN- $\gamma$  và IL-10 tăng trong suốt thời gian theo dõi so với trước khi điều trị. Sự khác biệt về nồng độ cytokine ở các thời điểm theo dõi sau khi điều trị so với trước điều trị là không có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ); ngoại trừ IL-1 $\beta$  và IFN- $\gamma$  ở thời điểm 12 tháng và IL-10 ở thời điểm 1 và 12 tháng sau

khí điều trị ( $p < 0,05$ ). Nồng độ TNF- $\alpha$  và VEGF giảm trong thời gian theo dõi đến 7 tháng sau khi điều trị và tăng ở thời điểm sau 12 tháng điều trị; sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ở các thời điểm ( $p > 0,05$ ), ngoại trừ TNF- $\alpha$  sau khi điều trị 12 tháng ( $p < 0,05$ ) (Bảng 3).



**Hình 1. Sự thay đổi nồng độ các cytokine trong thời gian theo dõi sau khi điều trị**  
 (Giá trị p được tính bằng kiểm định Two-way ANOVA, so sánh sự khác biệt giữa các nhóm nghiên cứu). Không có sự khác biệt về sự thay đổi nồng độ các cytokine ở nhóm C và D ( $p < 0,05$ , giá trị p

được tính bằng kiểm định T-test paired). Khác biệt giữa nhóm chứng, nhóm C và nhóm D là có ý nghĩa thống kê đối với đa số các cytokine ( $p < 0,05$ ), ngoại trừ TNF- $\alpha$  và IL-10 ( $p > 0,05$ ) (Hình 1).

**Bảng 3.4. Sự thay đổi nồng độ cytokine sau khi điều trị của bệnh nhân nhóm điều trị**

| Các loại cytokine | ĐT (1)             |                     |         | 1 tháng (2)       |                    |                     | 3 tháng (3)       |                    |                   | 7 tháng (4)         |                    |                   | 12 tháng (5)      |                    |                  |
|-------------------|--------------------|---------------------|---------|-------------------|--------------------|---------------------|-------------------|--------------------|-------------------|---------------------|--------------------|-------------------|-------------------|--------------------|------------------|
|                   | X $\pm$ SD (pg/mL) | X $\pm$ SD (pg/mL)  | P (1,2) | Thay đổi $\pm$ SD | X $\pm$ SD (pg/mL) | P (1,3)             | Thay đổi $\pm$ SD | X $\pm$ SD (pg/mL) | P (1,4)           | Thay đổi $\pm$ SD   | X $\pm$ SD (pg/mL) | P (1,5)           | Thay đổi $\pm$ SD |                    |                  |
| IL-8              | 15,48 $\pm$ 11,921 | 11,510 $\pm$ 7,304  | 0,10    | -3,97 $\pm$ 13,61 | 10,98 $\pm$ 6,278  | 0,07                | -4,5 $\pm$ 13,05  | 8,67 $\pm$ 6,28    | 0,008             | -6,80 $\pm$ 11,34   | 8,15 $\pm$ 6,28    | 0,002             | -7,33 $\pm$ 11,67 |                    |                  |
|                   | IFN- $\gamma$      | 14,69 $\pm$ 5,44    |         | 11,83 $\pm$ 9,05  | 0,10               |                     | -2,86 $\pm$ 9,76  | 10,59 $\pm$ 9,16   |                   | 0,03                | -4,09 $\pm$ 9,16   |                   | 9,86 $\pm$ 8,06   | 0,03               | -4,83 $\pm$ 9,13 |
| TNF- $\alpha$     | 7,90 $\pm$ 5,82    | 6,59 $\pm$ 4,71     | 0,10    | -1,31 $\pm$ 7,43  |                    | 5,85 $\pm$ 3,07     | 0,03              | -2,05 $\pm$ 51,77  | 4,99 $\pm$ 2,98   |                     | 0,03               | -2,91 $\pm$ 45,04 | 5,26 $\pm$ 1,76   |                    | 0,0001           |
| IL-1 $\beta$      | 7,58 $\pm$ 3,61    | 8,33 $\pm$ 5,67     |         | 0,28              | 1,61 $\pm$ 4,22    | 8,25 $\pm$ 6,03     |                   | 0,31               | 0,67 $\pm$ 5,91   | 7,44 $\pm$ 5,20     |                    | 0,38              | -0,52 $\pm$ 5,33  | 2,24 $\pm$ 2,53    |                  |
| IL-6              | 94,94 $\pm$ 50,20  | 104,78 $\pm$ 62,66  | 0,20    |                   | 9,84 $\pm$ 51,63   | 101,85 $\pm$ 64,64  | 0,25              |                    | 6,90 $\pm$ 46,56  | 91,30 $\pm$ 56,02   | 0,36               |                   | -3,63 $\pm$ 43,27 | 62,70 $\pm$ 10,04  | 0,0001           |
| IL-10             | 4,83 $\pm$ 2,01    | 6,49 $\pm$ 2,75     |         | 0,013             | 1,66 $\pm$ 2,91    | 5,26 $\pm$ 3,57     |                   | 0,31               | 0,44 $\pm$ 3,85   | 5,40 $\pm$ 3,07     |                    | 0,10              | 0,88 $\pm$ 2,73   | 7,34 $\pm$ 1,79    |                  |
| VEGF              | 223,81 $\pm$ 96,01 | 226,07 $\pm$ 101,52 | 0,47    |                   | 2,26 $\pm$ 118,6   | 255,79 $\pm$ 111,64 | 0,16              |                    | 31,98 $\pm$ 128,5 | 249,40 $\pm$ 101,69 | 0,30               |                   | 15,26 $\pm$ 120,4 | 372,83 $\pm$ 75,53 | 0,0001           |

Ở nhóm điều trị, nồng độ IL-8, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 và IFN- $\gamma$  giảm; ngược lại, nồng độ IL-10 và VEGF tăng trong thời gian theo dõi. Sự khác biệt là có ý nghĩa thống kê ở thời điểm 12 tháng sau khi điều trị, riêng IFN- $\gamma$  sau 3, 7 và 12 tháng, TNF- $\alpha$  sau 3 và 12 tháng điều trị ( $p < 0,05$ ), và không có ý nghĩa thống kê ở các thời gian còn lại ( $p > 0,05$ ).

#### IV. BÀN LUẬN

**4.1. Đặc điểm chung của bệnh nhân nghiên cứu.** Tất cả BN tham gia nghiên cứu đều là nam, độ tuổi trung bình ở nhóm chứng và nhóm điều trị lần lượt là  $65,12 \pm 7,6$  và  $67,7 \pm 7,2$  tuổi, số năm mắc bệnh trung bình lần lượt là  $7,3 \pm 4,7$  và  $7,8 \pm 7,03$  năm. Kết quả này tương tự nghiên cứu của Đào Ngọc Bằng, với nhóm bệnh nhân nghiên cứu 100% là nam giới, tuổi trung bình là  $65,91 \pm 6,69$  và  $65,7 \pm 7,32$  tuổi đối với nhóm chứng và nhóm ĐT và thời gian mắc bệnh lần lượt là  $7,83 \pm 3,58$  và  $7,38 \pm 5,6$  năm [4]. Độ tuổi của bệnh nhân BPTMNT ở các quốc gia trên thế giới là tương tự với chúng tôi, tuy nhiên tỷ lệ nữ giới mắc bệnh cao hơn so với nam giới ở một số quốc gia khu vực Âu Mỹ. Sự khác biệt này được cho là do tại khu vực Âu Mỹ, tỷ lệ nữ hút thuốc cao nên tỷ lệ nữ mắc bệnh cao hơn.

Thời gian mắc bệnh của các nghiên cứu là khác nhau liên quan tiêu chuẩn lựa chọn BN vào nghiên cứu. BN trong nghiên cứu của chúng tôi là những bệnh nhân BPTNMT thuộc nhóm C và D.

**4.2. Nồng độ cytokine trong huyết tương của bệnh nhân nghiên cứu.** Ở thời điểm trước khi điều trị, đa số các cytokine đều biểu hiện cao hơn ở nhóm chứng so với nhóm ĐT nhưng không có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ), ngoại trừ nồng độ TNF- $\alpha$  của nhóm chứng cao hơn đáng kể so với nhóm điều trị ( $p < 0,05$ ). Ngược lại, nồng độ VEGF ở nhóm thấp hơn nhưng không có ý nghĩa thống kê so với nhóm ĐT ( $p > 0,05$ ). Kết quả này cao hơn đáng kể so với nghiên cứu của Chen và cộng sự [5] và thấp hơn kết quả của Wei và cộng sự [6]. Kết quả khác biệt này có thể giải thích là do bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi là bệnh nhân BPTNMT nặng ở giai đoạn III và IV, trong khi Chen và cộng sự nghiên cứu trên tất cả các bệnh nhân BPTNMT và bệnh nhân trong nghiên cứu của Wei và cộng sự là những bệnh nhân đang trong đợt cấp, do vậy biểu hiện các cytokine ở các nghiên cứu là khác nhau đáng kể. Không có báo cáo nào về biểu hiện các loại cytokine trong các thử nghiệm lâm sàng về ứng dụng cấy ghép TBGTM trong điều trị bệnh nhân mắc BPTNMT.

**4.3. Sự thay đổi nồng độ cytokine trong huyết tương của bệnh nhân sau khi điều trị.** BPTNMT là bệnh lý viêm mạn tính, trong đó sự thay đổi biểu hiện của các cytokine đóng vai trò rất quan trọng, liên quan đến quá trình viêm bạch cầu trung tính, tái tạo và phục hồi mô, cũng như các biểu hiện lâm sàng và cận lâm sàng gồm tần số đợt cấp, chỉ số FEV<sub>1</sub>, CRP.

Ở nhóm chứng, các cytokine IL-8, IL-1 $\beta$ , IL-6, IFN- $\gamma$  và IL-10 có xu hướng tăng trong suốt thời gian theo dõi sau khi điều trị trong khi TNF- $\alpha$  và VEGF giảm trong suốt 7 tháng đầu và tăng ở thời điểm sau 12 tháng. Khác với nhóm chứng, hầu hết các cytokine ở nhóm điều trị đều giảm biểu hiện trong thời gian theo dõi 12 tháng, riêng IL-10 và VEGF tăng sau khi điều trị.

Tần suất đợt cấp trong BPTNMT luôn được chú ý đặc biệt do bệnh nhân trong đợt cấp có tình trạng suy giảm sức khỏe, giảm hoạt động thể chất, tăng sự xâm nhập của vi khuẩn đường thở dưới, gây viêm và giảm nhanh chức năng phổi. Tình trạng viêm bạch cầu trong đợt cấp do số lượng vi khuẩn tăng cũng tương quan với sự thay đổi của chỉ số chỉ số giới hạn dòng khí FEV<sub>1</sub> và sự tăng nồng độ protein-C (CRP). Nhiều báo cáo cho thấy IL-8, IL-6 và TNF- $\alpha$  là là dấu hiệu của tình trạng viêm do bạch cầu trung tính và TNF- $\alpha$  cũng liên quan đến FEV<sub>1</sub>. IL-6 thường hoạt động phối hợp với các cytokine khác, tạo liên kết giữa miễn dịch bẩm sinh và miễn dịch đáp ứng, đồng thời IL-6 là yếu tố kích thích giải phóng protein C từ gan. IL-6 và IL-1 $\beta$  còn là những cytokine cần thiết cho sự biệt hóa và chức năng của tế bào (TB) Th17, được báo cáo là có liên quan đến các đợt cấp, điều hòa TB lympho B và tế bào T điều hòa [7]. Bên cạnh các TB miễn dịch tự nhiên, các TB miễn dịch đáp ứng cũng đóng vai trò quan trọng trong bệnh sinh BPTNMT. TB lympho T CD8 được báo cáo là liên quan đến quá trình viêm và sự phát triển của bệnh khí phế thũng bằng cách sản xuất IFN- $\gamma$ , sản phẩm này thúc đẩy bài tiết MMP-1 và IL-8, tác động lên tế bào nội mô dẫn đến quá trình sửa chữa màng, được cho có mối tương quan với mức độ phế nang bị phá hủy và mức độ nghiêm trọng của tắc nghẽn khí [2]. Bên cạnh đó, IL-10 có tác dụng chống viêm mạnh và việc giảm nồng độ được cho là liên quan đến giảm chức năng phổi [8].

Kết quả giảm sự biểu hiện của các cytokine viêm và duy trì biểu hiện của cytokine chống viêm đã cho thấy tiềm năng của phương pháp cấy ghép TBGTM dây rốn trong điều trị BPTNMT thông qua việc cải thiện các chỉ số lâm sàng,

giảm số đợt cấp, giảm mức độ nghiêm trọng của tình trạng tắc nghẽn khí.

Mặt khác, cho đến nay, không có lựa chọn điều trị nào để cải thiện tổn thương phổi do BPTNMT. Trong báo cáo trước đây, TBGTM đã được chứng minh là có khả năng phục hồi chức năng phổi bằng cách giảm thiểu quá trình apoptosis ở phổi khí phế thũng ở chuột thông qua một phần trung gian của VEGF [9]. VEGF còn được chứng minh là có vai trò quan trọng với sự tăng sinh tế bào nội mô trong BPTNMT, giúp tăng khả năng sửa chữa và tái tạo mô phổi [10]. Kết quả tăng nồng độ VEGF ở nhóm điều trị trong suốt thời gian theo dõi đã phần nào cho thấy khả năng sửa chữa mô tiềm năng của TBGTM dây rốn. Tuy nhiên cần có những nghiên cứu sâu về vấn đề này với cỡ mẫu lớn hơn để đánh giá hiệu quả của phương pháp cấy ghép TBGTM dây rốn trong điều trị BPTNMT.

## V. KẾT LUẬN

Nồng độ cytokine trước khi điều trị của nhóm chứng cao hơn nhưng không đáng kể so với nhóm điều trị ( $p>0,05$ ), trừ TNF- $\alpha$  ( $p<0,05$ ). Sau khi điều trị, ở nhóm chứng, IL-8, IL-1 $\beta$ , IL-6, IFN- $\gamma$  và IL-10 có xu hướng tăng, trong khi TNF- $\alpha$  và VEGF giảm ( $p>0,05$ ); ở nhóm điều trị, các cytokine đều giảm biểu hiện riêng IL-10 và VEGF tăng ( $p<0,05$ ). Sự thay đổi nồng độ cytokine ở BN BPTNMT sau khi điều trị bằng cấy ghép TBGTM dây rốn có thể giúp cải thiện tình trạng viêm và tăng phục hồi mô bị tổn thương.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Global initiative for Chronic obstructive lung disease** (2017), "Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease 2017 report".
2. **Barnes P.J.** (2009), "The cytokine network in chronic obstructive pulmonary disease.", *Am J Respir Cell Mol Biol*,41(6), pp. 631-638.
3. **Guan X., Song L., Han F., et al** (2013), "Mesenchymal stem cells protect cigarette smoke-damaged lung and pulmonary function partly via VEGF-VEGF receptors", *J Cell Biochem*, 114(2), pp. 323-335.
4. **Dao Ngoc Bang, Dong Khắc Hưng, Tạ Ba Thang, et al.** (2017), "Results of one-way bronchial valve placement in treatment of emphysema", *J Mil Pharmaco-Medicine*, 7, pp. 78-88.
5. **Chen J., Li X. and Huang C.L. et al** (2020), "Change of Serum Inflammatory Cytokines Levels in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Pneumonia and Lung Cancer", *Technol Cancer Res Treat*, 19.
6. **Wei B. and Sheng Li C.** (2018), "Changes in Th1/Th2-producing cytokines during acute exacerbation chronic obstructive pulmonary disease", *J Int Med Res*, 46(9), pp. 3890-3902.

7. Yu Y., Zhao L., Xie Y., et al (2020), "Th1/th17 cytokine profiles are associated with disease severity and exacerbation frequency in copd patients", Int J COPD, 15, pp. 1287-1299.
8. Silva B.S.A., Lira F.S., Ramos D., et al (2018), "Severity of COPD and its relationship with IL-10", Cytokine, 106(95-100).
9. Huh J.W., Kim S.Y., J.H. L. (2011), "Huh J.W., Kim S.Y., Lee J.H., et al. (2011). Bone marrow cells repair cigarette smoke-induced emphysema in rats", Am J Physiol - Lung Cell Mol Physiol, 301(3).
10. Voelkel N.F., Vandivier R.W., R.M. T. (2006), "Vascular endothelial growth factor in the lung", Am J Physiol - Lung Cell Mol Physiol, 290(2).

## ĐÁNH GIÁ HIỆU QUẢ ĐIỀU TRỊ KHÍ CỤ CHỨC NĂNG TWICARE Ở BỆNH NHÂN SAI KHỚP CĂN LOẠI II

Võ Thị Thuý Hồng<sup>1</sup>

### TÓM TẮT

**Mục tiêu** nghiên cứu nhằm xác định sự thay đổi khớp cắn và các chỉ số trên phim sọ nghiêng giữa trước và sau một thời gian đeo khí cụ Twicare. Đối tượng nghiên cứu là 34 bệnh nhân sai khớp cắn loại II, lùi hàm dưới còn trong độ tuổi tăng trưởng được điều trị với khí cụ Twicare. **Phương pháp nghiên cứu:** nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng so sánh trước và sau khi đeo khí cụ. **Kết quả:** góc SNB tăng  $1,88 \pm 1,2$ , góc ANB giảm  $1,47 \pm 1,35$  và Wits giảm  $2,24 \pm 1,59$ . Độ cắn chìa và cắn tràm giảm khác biệt có ý nghĩa thống kê sau một thời gian đeo khí cụ. **Kết luận:** Khí cụ Twicare có hiệu quả điều trị kích thích đưa xương hàm dưới ra trước và giảm độ cắn chìa và cắn tràm.

**Từ khóa:** Khí cụ chức năng Twicare, sai khớp cắn loại II, đang tăng trưởng, lùi hàm dưới.

### SUMMARY

#### THE TREATMENT EFFECTS OF TWICARE FUNCTIONAL APPLIANCE IN CLASS II MALOCCLUSION PATIENTS

**Objective:** The purpose of this study was to compare the change of occlusal and cephalometrics analysis in patients before and after treated with Twicare appliances. Subjects were 34 growing patients with class II malocclusion and mandibular retrusion. **Methods:** clinical trial study, comparing before and after using appliance. Results: SNB increased by  $1.88 \pm 1.2$ ; ANB increased by  $1.47 \pm 1.35$  and Wits decreased by  $2.24 \pm 1.59$ ; statistically significant differences of overjet and overbite between before and after treatment were found. **Conclusion:** Twicare appliance is effective in moving mandibular forward and decreasing overjet and overbite.

**Key words:** Mandibular retrusion, class II malocclusion, Twicare functional appliance, growing patient.

\*Bệnh viện Răng Hàm Mặt Trung Ương Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Võ Thị Thuý Hồng

Email: vothuyhong71@yahoo.com

Ngày nhận bài: 13.9.2021

Ngày phản biện khoa học: 10.11.2021

Ngày duyệt bài: 17.11.2021

### I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Điều trị sai khớp cắn ở lứa tuổi hàm răng hỗn hợp mang lại hiệu quả cao do xương hàm, cơ, mô mềm đang trong giai đoạn tăng trưởng, vì thế dễ dàng chỉnh sửa các sai lệch<sup>1</sup>. Có nhiều nguyên nhân gây ra sai khớp cắn vì thế cần chẩn đoán được nguyên nhân gây bệnh và điều trị loại bỏ các nguyên nhân này. Có nhiều khí cụ điều trị tùy theo nguyên nhân gây bệnh, tùy theo loại hình sai khớp cắn. Một trong các nguyên nhân gây ra sai khớp cắn loại II đó là thói quen xấu, gây kém phát triển xương hàm dưới. Và vì vậy trong lịch sử phát triển của chuyên ngành nắn chỉnh răng, đã có nhiều khí cụ điều trị sai khớp cắn loại II kết hợp loại bỏ thói quen xấu ra đời và liên tục cải tiến nhằm tạo sự thoải mái và dễ chịu cho bệnh nhân khi đeo khí cụ. Khí cụ Twicare điều trị sai khớp cắn loại II do kém phát triển xương hàm dưới được phát minh vào năm 2011<sup>1</sup>. Twicare là khí cụ được chế tạo sẵn, thiết kế có nhiều ưu điểm như vật liệu mềm giúp bệnh nhân thoải mái khi đeo khí cụ. Khí cụ gồm hai phần hàm trên và hàm dưới bằng cao su mềm, được khớp với nhau bằng một ốc vít do đó dễ dàng đẩy xương hàm dưới ra trước trong trường hợp bệnh nhân có xương hàm dưới kém phát triển. Với mục tiêu tạo sự thoải mái cho bệnh nhân đồng thời đáp ứng được yêu cầu điều trị, năm 2015 chúng tôi đã ứng dụng công nghệ mới khí cụ Twicare, điều trị sai khớp cắn loại II ở trẻ em. Các nghiên cứu khí cụ Twicare tạo ra sự thay đổi như thể nào trên răng và xương ở các bệnh nhân sai khớp cắn loại II trên thế giới chưa có nhiều. Vì thế, chúng tôi đã tiến hành nghiên cứu: "Đánh giá hiệu quả điều trị khí cụ chức năng Twicare ở bệnh nhân sai khớp cắn loại II". Mục tiêu nghiên cứu nhằm xác định sự thay đổi khớp cắn và các chỉ số trên phim sọ nghiêng giữa trước và sau một thời gian đeo khí cụ Twicare.