

- Luận văn thạc sỹ y học, trường đại học Y Hà Nội. 2004;1-23
- Bipat S, Glas AS, Slors FJ, Zwinderman AH, Bossuyt PM, Stoker J. Rectal cancer:** local staging and assessment of lymph node involvement with endoluminal US, CT, and MR imaging--a meta-analysis. *Radiology*. Sep 2004; 232(3):773-83. doi:10.1148/radiol.2323031368
 - Filippone A, Ambrosini R, Fuschi M, Marinelli T, Genovesi D, Bonomol. Preoperative T and N staging of colorectal cancer:** accuracy of contrast-enhanced multi-detector row CT colonography--initial experience. *Radiology*. Apr 2004, doi:10.1148/radiol.2311021152 .
 - Ippolito D, Drago SG, Talei Franzesi C, Casiraghi A, Sironi SJAR.** Diagnostic value of fourth-generation iterative reconstruction algorithm with low-dose CT protocol in assessment of mesorectal fascia invasion in rectal cancer: comparison with magnetic resonance. *Radiographics* 2017;42(9):2251-2260.
 - Vliegen R, Dresen R, Beets G, et al.** The accuracy of Multi-detector row CT for the assessment of tumor invasion of the mesorectal fascia in primary rectal cancer. *Abdominal imaging*. 2008;33(5):604-610.
 - Paparo F, Puppo C, Montale A, et al.** Comparison between magnetic resonance imaging and rigid rectoscopy in the preoperative identification of intra-and extraperitoneal rectal cancer. 2014;:O379-O385. *Colorectal Disease*.
 - Maupoey Ibanez J, Pamies Guilbert J, Frasson M, Bosca Robledo A, Giner Segura F, Garcia-Granero Ximénez EJCD.** Accuracy of CT colonography in the preoperative staging of colon cancer: a prospective study of 217 patients. 2019; *Colorectal Disease*
 - Sibileau E, Ridereau-Zins C, Vanel D, et al.** Accuracy of water-enema multidetector computed tomography (WE-MDCT) in colon cancer staging: a prospective study. 2014;39(5): *Abdominal Radiology*
 - Gollub M, Maas M, Weiser M, et al.** Recognition of the anterior peritoneal reflection at rectal MRI. 2013; *American journal of roentgenology*
 - Ramanan RV, Munikrishnan V, Venkataramanan A, et al.** Accuracy of High Resolution Multidetector Computed Tomography in the Local Staging of Rectal Cancer. 2022; *Journal of Gastrointestinal and Abdominal*.
 - Shida D, Iinuma G, Komono A, et al.** Preoperative T staging using CT colonography with multiplanar reconstruction for very low rectal cancer. 2017; *Journal of Gastrointestinal and Abdominal*

DỰ ĐOÁN KHẢ NĂNG HOÀ TAN VÀ THIẾT KẾ VECTOR BIỂU HIỆN PROTEIN KOJA TRONG CON ĐƯỜNG SINH TỔNG HỢP ACID KOJIC

Nguyễn Quốc Thái¹, Nguyễn Duy Thạch¹

với gen kojA được tối ưu hoá codon để biểu hiện trên E. coli.

Từ khoá: acid kojic, gen kojA, khả năng hoà tan

SUMMARY

SOLUBILITY PREDICTION AND VECTOR DESIGN FOR THE EXPRESSION OF PROTEIN KOJA FROM THE BIOSYNTHETIC PATHWAY OF KOJIC ACID

Background: Kojic acid is a skin-whitening agent widely used in cosmetics. It is a secondary metabolite produced by a few *Aspergillus* species. Recent studies have identified that gene kojA played an important role in the biosynthetic pathway of kojic acid in *Aspergillus oryzae*. **Objectives:** This study aims to predict the solubility of protein KojA, and design the recombinant plasmid thereof to express KojA as soluble protein in *Escherichia coli*. **Methods:** A homology model of KojA was built using SWISS-MODEL server. Three tools including Protein-Sol, SOLart và SoDoPE were applied to predict the solubility of KojA and its fusion with tags. **Results:** All three tools predicted a poor solubility of KojA; the solubility can be improved with tags MBP and SUMO as suggested by SoDoPE. **Conclusions:** The study has predicted the solubility of protein KojA and proposed a recombinant plasmid in which kojA is fused with SUMO and condons optimized for expression in E. coli.

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Acid kojic là một tác nhân được sử dụng phổ biến trong mỹ phẩm làm trắng da. Acid kojic là một chất chuyển hóa thứ cấp có trong một số loài nấm thuộc chi *Aspergillus*. Nghiên cứu gần đây đã xác định kojA là một gen đóng vai trò quan trọng trong con đường sinh tổng hợp acid kojic ở *Aspergillus oryzae*. **Mục đích:** Dự đoán độ tan của protein KojA nhằm thiết kế plasmid mang gen tái tổ hợp phù hợp có khả năng tạo protein dạng tan trong *Escherichia coli*. **Phương pháp:** Xây dựng mô hình tương đồng mô phỏng cấu trúc của KojA bằng SWISS-MODEL. Tiếp theo sử dụng ba công cụ Protein-Sol, SOLart và SoDoPE để dự đoán khả năng tan in silico của KojA, bao gồm khả năng tan khi dung hợp với các tag. **Kết quả:** Cả ba công cụ đều cho kết quả dự đoán KojA kém tan. Theo SoDoPE độ tan có thể cải thiện khi gắn thêm các tag như MBP, SUMO. **Kết luận:** Nghiên cứu đã dự đoán khả năng hoà tan của KojA và đề xuất thiết kế gen tái tổ hợp ở dạng dung hợp với tag SUMO

¹Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Quốc Thái

Email: nqthai@ump.edu.vn

Ngày nhận bài: 3.3.2023

Ngày phản biện khoa học: 21.4.2023

Ngày duyệt bài: 8.5.2023

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Nhu cầu sử dụng các sản phẩm làm trắng da có nguồn gốc tự nhiên đã tăng lên rất nhanh trong những năm gần đây. Trong số những tác nhân làm trắng da có nguồn gốc tự nhiên, tác nhân được sử dụng phổ biến là acid kojic. Acid kojic là một chất chuyển hóa thứ cấp trong một số loài nấm thuộc chi *Aspergillus* nhờ khả năng ức chế tyrosinase, một enzym quan trọng trong quá trình tổng hợp sắc tố da melanin. Ngoài ra, acid kojic và các dẫn xuất của acid kojic còn có nhiều ứng dụng trong y học, thực phẩm, nông nghiệp và môi trường.

Việc khám phá ngày càng nhiều ứng dụng của acid kojic cùng với sự phát triển nhanh chóng của nền công nghiệp dược và mỹ phẩm đã tạo ra một nhu cầu to lớn trong sản xuất acid kojic [1]. Bên cạnh đó, acid kojic cũng là một cơ chất quan trọng trong nghiên cứu chuyển hóa thứ cấp ở chi *Aspergillus* [2]. Mong muốn giải quyết hai vấn đề này đã thúc đẩy nhiều nhà khoa học nghiên cứu làm sáng tỏ con đường sinh tổng hợp acid kojic.

Năm 2010, từ bộ gen của *Aspergillus oryzae*, Terabayashi và các cộng sự đã xác định được 3 gen có vai trò quan trọng trong quá trình tổng hợp acid kojic. Trong đó, gen *kojA* được dự đoán là gen mã hóa cho một enzym có khả năng oxy hóa nhóm hydroxyl ở vị trí C3 của glucose thành nhóm ceton [2].

Với mong muốn làm sáng tỏ vai trò của *KojA* trong con đường sinh tổng hợp acid kojic từ glucose, đồng thời nghiên cứu ứng dụng *KojA* làm xúc tác sinh học, nhóm nghiên cứu hướng đến mục tiêu biểu hiện gen *kojA* tái tổ hợp trên *Escherichia coli*. Một trong những khó khăn chính khi biểu hiện protein nấm ở *E. coli* là protein thường được sản xuất dưới dạng thể vùi không tan. Do đó, trong nghiên cứu này chúng tôi tiến hành dự đoán khả năng tan in silico của *KojA*. Đầu tiên chúng tôi xây dựng mô hình tương đồng mô phỏng cấu trúc 3D của *KojA* bằng công cụ SWISS-MODEL. Sau đó ba công cụ Protein-Sol, SOLart và SoDoPE được dùng để dự đoán khả năng tan in silico của *KojA*, bao gồm khả năng tan khi dung hợp với các tag để tăng độ tan như MBP, SUMO, GST, Trx. Từ đó chúng tôi đề xuất thiết kế plasmid mang gen *kojA* tái tổ hợp có khả năng biểu hiện protein ở dạng tan trên *E. coli*.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Xây dựng mô hình tương đồng mô phỏng cấu trúc *KojA*. Truy cập trang web của

SWISS-MODEL [3] theo địa chỉ: <https://swissmodel.expasy.org/>. Chọn Start Modelling. Nhập trình tự acid amin của *KojA* (UniProtKB/Swiss-Prot: Q2U5I0, ở định dạng FASTA) vào khung Target Sequence. Trong số các protein mẫu được xếp hạng từ cao đến thấp, chọn hai mẫu đầu tiên là 2rgh (alpha-glycerophosphat oxidase) và 3da1 (glycerol-3-phosphate dehydrogenase). Nhấn Build Models. Lưu và phân tích kết quả.

Dự đoán khả năng tan của *KojA* bằng công cụ Protein-Sol. Protein-Sol là một web server với công cụ sequence solubility có chức năng dự đoán khả năng tan của protein dựa trên trình tự acid amin [4].

Truy cập trang web Protein-Sol theo địa chỉ: <https://protein-sol.manchester.ac.uk/>. Chọn công cụ Sequence Prediction, nhập trình tự acid amin của *KojA* (định dạng FASTA) vào khung Submit protein sequence.

Kết quả dự đoán khả năng tan của protein được trình bày bằng một biểu đồ gồm có 2 cột biểu thị giá trị của 2 đại lượng gồm QuerySol (khả năng tan của protein cần dự đoán) và PopAvrSol (The population average for the experimental dataset tức khả năng tan trung bình của các protein của *E. coli* trong tập dữ liệu eSOL). PopAvrSol có giá trị là 0,45.

Dự đoán khả năng tan của *KojA* bằng công cụ SOLart. SOLart là một công cụ dự đoán khả năng tan của protein đã có sẵn cấu trúc tinh thể hoặc mô hình tương đồng [5].

Truy cập trang web theo địa chỉ: <http://babylone.ulb.ac.be/SOLART/>. Sau khi chọn thẻ Query, upload file mô hình tương đồng của *KojA* (định dạng .pdb) vào khung upload your own PDB file. Chọn *Aspergillus oryzae* RIB40 trong khung organism. Lưu và phân tích kết quả.

Kết quả dự đoán khả năng tan của SOLart được thể hiện trong một biểu đồ bao gồm giá trị dự đoán khả năng tan tính theo tỉ lệ phần trăm trên thang đo 0–130%. Protein có khả năng tan lớn hơn 70% được định nghĩa là protein tan và protein có khả năng tan nhỏ hơn 30% được định nghĩa là protein không tan

Dự đoán khả năng tan của *KojA* bằng công cụ SoDoPE. SoDoPE là một công cụ dự đoán khả năng tan của protein dựa vào chỉ số SWI (Solubility-Weighted Index). Chỉ số SWI được tính toán từ 20 đặc điểm của các amino acid chuẩn trong cấu trúc bậc 1 của protein [6].

Truy cập trang web theo địa chỉ: <https://tisigner.com/>, chọn công cụ SoDoPE, nhập trình tự acid amin của *KojA* vào khung

(định dạng FASTA). Chọn thẻ Add solubility tags và thẻ Show profile plot để xem thêm kết quả dự đoán khả năng tan của KojA khi gắn thêm các tag và biểu đồ thể hiện chi tiết tính kỵ nước và độ linh động của từng acid amin trong trình tự của KojA. Lưu và phân tích kết quả.

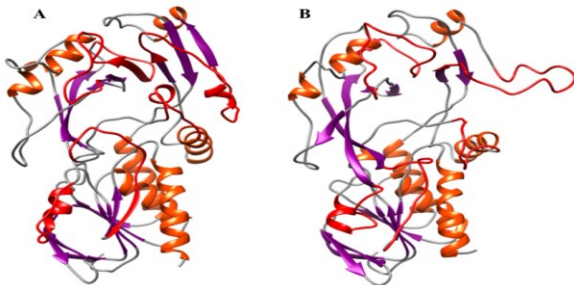
Tối ưu hoá codon gen kojA cho biểu hiện trên E. Coli. Khung đọc mở (Open reading frame) mã hoá cho KojA từ A. oryzae RIB40 (GeneID: 5995965). Các codon được tối ưu hoá cho biểu hiện trên E. coli bằng phần mềm OptimumGene™ Optimization Analysis của công ty GeneScript.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 1: Độ tương đồng và độ che phủ của một số protein mẫu tiềm năng.

Protein mẫu tiềm năng	Độ tương đồng trình tự (%)	Độ che phủ trình tự (%)
4bk1 (probable salicylate monooxygenase)	26,56	15
5mzc (kynurenin 3-monooxygenase)	25,40	15
2gmj (electron transfer flavoprotein-ubiquinon oxidoreductase)	23,81	15
4ysh (glycin oxidase)	18,09	46
2rgh (alpha-glycerophosphat oxidase)	17,98	83
3da1 (glycerol-3-phosphat dehydrogenase)	16,67	83
6p9d (FAD-dependent catabolic D-arginin dehydrogenase DauA)	13,71	46

Kết quả xây dựng mô hình tương đồng mô phỏng cấu trúc 3D của KojA. Từ 2 protein mẫu được lựa chọn là 2rgh và 3da1, SWISS-MODEL đã xây dựng được 2 mô hình tương đồng với KojA. Nhìn chung, 2 mô hình này có cấu trúc tương đối giống nhau. Chỉ có một vài vùng, chẳng hạn như vùng acid amin trong khoảng từ 90 đến 110 là có sự khác biệt rõ rệt. Đa số các vùng có sự khác nhau đều là các cấu trúc coil (Ảnh 1). Một số tiêu chí đánh giá chất lượng của 2 mô hình được liệt kê trong bảng 2. Đa phần các tiêu chí đều có ưu thế nghiêng về mô hình tương đồng được xây dựng từ 2rgh. Do đó, mô hình này sẽ được lựa chọn để sử dụng cho phần dự đoán khả năng tan của KojA.



Ảnh 1: Mô hình tương đồng của KojA được xây dựng từ 2rgh (A) và 3da1 (B)

Màu đỏ là những vùng có sự khác nhau giữa 2 cấu trúc.

3.1. Mô hình tương đồng của kojA

Kết quả giống hàng và lựa chọn protein mẫu dùng để xây dựng mô hình tương đồng. Tất cả 50 protein mẫu tiềm năng được SWISS-MODEL đề nghị có độ tương đồng trình tự cao nhất là 26,56%, thấp nhất là 13,71%. Độ che phủ trình tự cao nhất là 83%, thấp nhất là 14% (bảng 3.14). Hai protein mẫu tiềm năng 2rgh và 3da1 là hai protein có điểm GMQE cao nhất và cách biệt nhất (độ che phủ 83%, GMQE tương ứng là 0,46 và 0,42) và có độ tương đồng trình tự không quá thấp. Do đó, hai protein này sẽ được chọn làm protein mẫu để xây dựng mô hình tương đồng của KojA.

Bảng 2: So sánh một số tiêu chí đánh giá chất lượng mô hình tương đồng của KojA

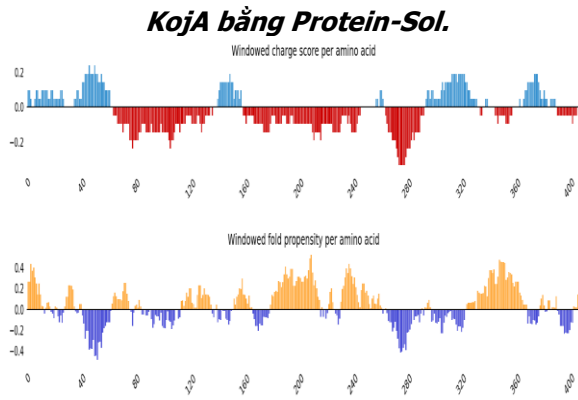
Đặc điểm	Mô hình tương đồng với 2rgh	Mô hình tương đồng với 3da1
Trùng khớp trình tự	17,98%	16,67%
Tương đồng trình tự	28%	27%
Vùng tương đồng	2 - 378	2 - 378
Chất lượng protein mẫu	X-ray, 2,30 Å	X-ray, 2,70 Å
GMQE	0,40	0,43
QMEANDisCo Global	0,51 ± 0,05	0,5 ± 0,05

3.2. Dự đoán khả năng tan in silico của kojA

Dự đoán khả năng tan của protein KojA bằng Protein-sol. QuerySol = 0,279. PopAvrSol = 0,45. Điểm đẳng điện dự đoán: pI = 6,440. KojA có điểm QuerySol thấp hơn điểm PopAvrSol (0,279 < 0,45) do đó KojA được dự đoán là một protein có khả năng tan thấp (ảnh 2).



Ảnh 2: Kết quả dự đoán khả năng tan của

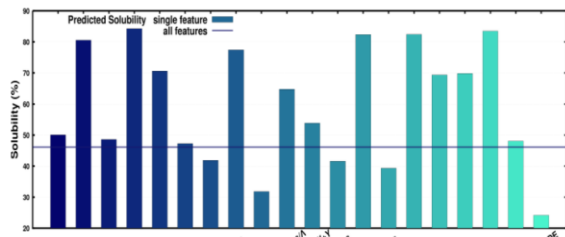


Ảnh 3: Biểu đồ điện tích và khuynh hướng gấp cuộn theo cụm của KojA dự đoán bằng Protein-Sol.

Biểu đồ điện tích theo cụm và biểu đồ khuynh hướng gấp cuộn theo cụm của KojA cho thấy KojA không có nhiều subdomain dài (subdomain dài nhất là 160 - 240, tương ứng với trình tự bảo tồn chứa motif gắn kết với FAD). Thay vào đó, KojA có nhiều vùng acid amin hẹp và điện tích của các vùng này thay đổi liên tục (Ảnh 3).

Dự đoán khả năng tan của protein KojA bằng SOLart. Khả năng tan dự đoán của mô hình tương đồng với protein KojA được dự đoán bằng SOLart là 46.1% (Ảnh 4). Kết quả này cho thấy mô hình tương đồng với protein KojA được dự đoán là khó tan.

Scaled solubility value = 46.1 %
The protein is likely to be poorly soluble

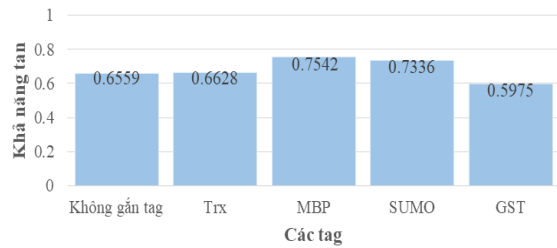


Ảnh 4: Kết quả dự đoán khả năng tan của mô hình tương đồng với KojA bằng SOLart

SOLart dự đoán khả năng tan dựa trên 3 nhóm tính chất: tương tác giữa các acid amin trong cấu trúc bậc 3, các đặc điểm có liên quan đến độ tan của trình tự bậc 1 và khả năng xâm nhập của dung môi. Nhưng do cấu trúc bậc 3 được sử dụng để dự đoán chỉ là mô hình tương đồng với KojA (mô hình tương đồng có độ tin cậy thấp) nên kết quả dự đoán tính chất tương tác giữa các acid amin trong cấu trúc bậc 3 chỉ mang tính tham khảo. Tuy vậy, cả 3 nhóm tính chất đều dự đoán KojA có khả năng tan thấp. Dự

đoán này tương tự với dự đoán của công cụ Protein-Sol.

Dự đoán khả năng tan của protein KojA bằng SoDoPE. Khả năng tan của KojA được dự đoán bằng web server SoDoPE là khoảng 65%, dự đoán KojA có thể là một protein hơi kém tan. Khi có gắn thêm tag SUMO, khả năng tan dự đoán của KojA tăng lên vào khoảng 73% (Ảnh 5). Khả năng tan dự đoán của KojA là 0,6559 và của KojA có gắn tag SUMO là 0,7336, tương đương với SWI là 0,7824 và 0,7869.



Ảnh 5: Kết quả dự đoán khả năng tan của KojA bằng SoDoPE

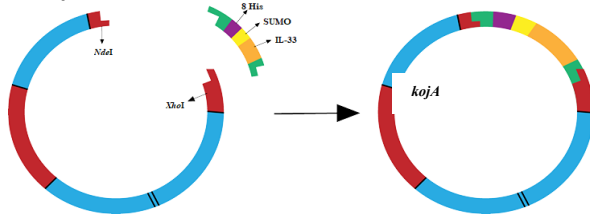
Tuy nhiên, khi gắn thêm các tag vào thì khả năng tan dự đoán của KojA được cải thiện hơn. Hai tag cho kết quả dự đoán tốt nhất và tương đương nhau là tag MBP và tag SUMO. Khi gắn thêm tag SUMO, khả năng tan dự đoán của KojA tăng lên vào khoảng 73%. Kết quả này tương ứng với giá trị của SWI là 0,7869. Dựa vào biểu đồ B, khả năng tan theo eSOL của KojA khi có tag SUMO vào khoảng 70–80%.

IV. BÀN LUẬN

Các đặc điểm trong trình tự của KojA có độ lệch không lớn (+ 1, - 1, - 2) so với trung bình của các protein trong E. coli. Các đặc điểm có độ lệch lớn hơn và quan trọng hơn các đặc điểm còn lại là độ dài trình tự, H, L và entropy trình tự. Độ dài trình tự và entropy trình tự của KojA có độ lệch dương so với trung bình của các protein trong E. coli cho thấy trình tự của KojA khá phức tạp. Điều này có thể làm giảm độ tan của KojA. Bên cạnh đó, các đặc điểm quan trọng khác như K - R, D + E, F+W+Y (aro), điện tích tuyệt đối (chr) và khuynh hướng gấp cuộn (fld) đều có độ lệch rất nhỏ hoặc ngược chiều so với trung bình các protein của E. coli (Ảnh 2).

Cả 3 công cụ Protein-Sol, SOLart và SoDOPE đều cho kết quả dự đoán khả năng tan của KojA là khá kém. Do đó, kết hợp với dự đoán theo SoDOPE nghiên cứu sẽ thiết kế plasmid mang gen kojA dung hợp với tag để tăng độ tan. Trong hai loại tag cho kết quả tốt nhất, nghiên cứu chọn SUMO do có một số ưu điểm so với MBP

[7]. Chúng tôi thiết kế plasmid pET24 mang gen biểu hiện protein tái tổ hợp theo trình tự sau: 8xHis-SUMO tag-gen kojA (Ảnh 6) với trình tự kojA được tối ưu hoá codon cho biểu hiện trên E. coli từ phần mềm OptimumGene™ Optimization Analysis.



Plasmid pET24a(+) Plasmid pET-SUMO-kojA

Ảnh 6: Plasmid tái tổ hợp pET-SUMO-kojA mang gen mã hoá cho protein KojA

V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu đã xây dựng mô hình tương đồng với KojA từ protein mẫu 2rgh bằng công cụ SWISS-MODEL. Kết quả xây dựng mô hình tương đồng của KojA cho thấy KojA có motif gắn kết với FAD. Sử dụng ba công cụ Protein-Sol, SOLart và SoDoPE để dự đoán khả năng tan của KojA cho kết quả dự đoán khả năng tan kém của KojA và việc cần thiết phải thiết kế biểu hiện gen ở dạng dung hợp với các thẻ để tăng độ tan. Kết quả này là bước đầu để tiến hành khảo sát biểu hiện của KojA dưới dạng dung hợp với tag SUMO trong nghiên cứu tiếp theo.

LỜI CẢM ƠN

Nhóm nghiên cứu cảm ơn Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh đã hỗ trợ kinh phí thực hiện đề tài này thông qua hợp đồng nghiên cứu khoa học số 227/2020/HĐ-ĐHYD ngày 15/10/2020.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Saeedi M., Eslamifar M., Khezri K. (2019), "Kojic acid applications in cosmetic and pharmaceutical preparations", Biomedicine & Pharmacotherapy. **110**, pp. 582-593.
2. Terabayashi Y., Sano M., Yamane N. et al. (2010), "Identification and characterization of genes responsible for biosynthesis of kojic acid, an industrially important compound from *Aspergillus oryzae*", Fungal Genetics and Biology. **47** (12), pp. 953-961.
3. Waterhouse A., Bertoni M., Bienert S. et al. (2018), "SWISS-MODEL: homology modelling of protein structures and complexes", Nucleic acids research. **46** (W1), pp. W296-W303.
4. Hebditch M., Carballo-Amador M. A., Charonis S. et al. (2017), "Protein-Sol: a web tool for predicting protein solubility from sequence", Bioinformatics. **33** (19), pp. 3098-3100.
5. Hou Q., Kwasigroch J. M., Rومان M. et al. (2020), "SOLart: a structure-based method to predict protein solubility and aggregation", Bioinformatics. **36** (5), pp. 1445-1452.
6. Bhandari B.K., Lim C.S., Gardner P.P. (2021) "TISIGNER.com: web services for improving recombinant protein production", Nucleic Acids Research. **49** (W1), pp. W654-W661.
7. Costa S. J., Almeida A., Castro A., Domingues L., Besir H. (2012), "The novel Fh8 and H fusion partners for soluble protein expression in *Escherichia coli*: a comparison with the traditional gene fusion technology", Applied Microbiology and Biotechnology, **97**(15), 6779-6791.

ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG Ở BỆNH NHÂN BỆNH NẤM ASPERGILLUS PHỔI MẠN TÍNH

Trần Văn Long¹, Tạ Bá Thắng¹, Nguyễn Thị Bích Ngọc²,
Đào Ngọc Bằng¹, Nguyễn Lam¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Mô tả đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng ở bệnh nhân nấm *Aspergillus* phổi mạn tính. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu hồi cứu kết hợp với tiền cứu, mô tả cắt ngang trên 50 bệnh nhân nấm *Aspergillus* phổi mạn tính được chẩn

đoán và điều trị tại Bệnh viện phổi trung ương từ tháng 01/2022 đến 11/2022. **Kết quả:** Tuổi mắc bệnh trung bình là 57 ± 11 , nam giới chiếm 78%. Tiền sử lao phổi chiếm tỉ lệ cao nhất với 76%, đái tháo đường chiếm 20%. Thời gian phát hiện bệnh muộn, trung bình từ $8,22 \pm 10,4$ tháng. Triệu chứng lâm sàng thường gặp là ho, khạc đờm (72%) và ho máu (56%). Tổn thương trên CLVT lồng ngực chủ yếu ở thùy trên 94%, tổn thương hang 86%, hình ảnh u nấm 76%. Cây nấm *Aspergillus* (+) 26,7% - 36,4% trong đó *Aspergillus fumigatus* chiếm 95%; xét nghiệm *Aspergillus* Galactomannan dương tính 80% - 97,1%. **Kết luận:** Bệnh thường gặp ở nam giới, độ tuổi trung niên, có tiền sử lao phổi và được phát hiện muộn. Ho khạc đờm và ho máu là biểu hiện lâm sàng chính. Tổn thương Xquang chủ yếu ở thùy trên với hình ảnh hang

¹Bệnh viện Quân y 103

²Bệnh viện Phổi Trung ương

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Lam

Email: bsnguyenlam.103@gmail.com

Ngày nhận bài: 6.3.2023

Ngày phản biện khoa học: 24.4.2023

Ngày duyệt bài: 10.5.2023