

tuy nhiên chưa thấy mối liên quan tới nguy cơ đột quỵ não. Nhóm bệnh nhân có từ 2 yếu tố nguy cơ trở lên có nguy cơ đột quỵ cao gấp 5,31 lần với  $p < 0,05$ .

#### IV. KẾT LUẬN

Nghiên cứu 130 bệnh nhân đột quỵ não chia hai nhóm bệnh dưới 45 và trên 45 tuổi, chúng tôi thấy tăng huyết áp chiếm tỉ lệ cao nhất ở cả hai nhóm, đột quỵ không rõ nguyên nhân chiếm tỉ lệ tương đối cao ở nhóm nghiên cứu, yếu tố nguy cơ thay đổi được như hút thuốc lá, uống rượu, béo phì chiếm tỉ lệ cao trong nhóm bệnh dưới 45 tuổi, không tuân thủ điều trị tăng huyết áp, nhiều yếu tố nguy cơ và lối sống không lành mạnh làm tăng nguy cơ đột quỵ não.

#### TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. H. P. Adams et al., "Baseline NIH Stroke Scale score strongly predicts outcome after stroke: A report of the Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST)," *Neurology*, vol. 53, no. 1, pp. 126–131, Jul. 1999, doi: 10.1212/WNL.53.1.126.
2. D. Mozaffarian et al., "Heart Disease and Stroke Statistics—2015 Update," *Circulation*, vol. 131, no. 4, Jan. 2015, doi: 10.1161/CIR.000000000000152.
3. M. J. O'Donnell et al., "Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study," *The Lancet*, vol. 376, no. 9735, pp. 112–123, Jul. 2010, doi: 10.1016/S0140-6736(10)60834-3.
4. M. J. O'Donnell et al., "Global and regional effects of potentially modifiable risk factors associated with acute stroke in 32 countries (INTERSTROKE): a case-control study," *Lancet*, vol. 388, no. 10046, pp. 761–775, Aug. 2016, doi: 10.1016/S0140-6736(16)30506-2.
5. M. J. Bos, P. J. Koudstaal, A. Hofman, and M. A. Ikram, "Modifiable Etiological Factors and the Burden of Stroke from the Rotterdam Study: A Population-Based Cohort Study," *PLoS Med*, vol. 11, no. 4, p. e1001634, 2014, doi: 10.1371/JOURNAL.PMED.1001634.
6. B. Mallmann, S. C. Fuchs, M. Gus, F. D. Fuchs, and L. B. Moreira, "Population-Attributable Risks for Ischemic Stroke in a Community in South Brazil: A Case-Control Study," *PLoS One*, vol. 7, no. 4, p. e35680, Apr. 2012, doi: 10.1371/JOURNAL.PONE.0035680.
7. J. Putaala et al., "Analysis of 1008 Consecutive Patients Aged 15 to 49 With First-Ever Ischemic Stroke," *Stroke*, vol. 40, no. 4, pp. 1195–1203, Apr. 2009, doi: 10.1161/STROKEAHA.108.529883.
8. K. Boehme, C. Esenwa, and M. S. V. Elkind, "Stroke Risk Factors, Genetics, and Prevention," *Circ Res*, vol. 120, no. 3, p. 472, Feb. 2017, doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.308398.
9. M. Awadh, N. MacDougall, C. Santosh, E. Teasdale, T. Baird, and K. W. Muir, "Early recurrent ischemic stroke complicating intravenous thrombolysis for stroke: incidence and association with atrial fibrillation," *Stroke*, vol. 41, no. 9, pp. 1990–1995, Sep. 2010, doi: 10.1161/STROKEAHA.109.569459.
10. Aigner, U. Grittner, A. Rolfs, B. Norrving, B. Siegerink, and M. A. Busch, "Contribution of Established Stroke Risk Factors to the Burden of Stroke in Young Adults," *Stroke*, vol. 48, no. 7, pp. 1744–1751, Jul. 2017, doi: 10.1161/STROKEAHA.117.016599.

## ĐẶC ĐIỂM BIỂU LỘ THỤ THỂ CHỨC NĂNG CỦA TẾ BÀO NK TRƯỚC VÀ SAU NUÔI TĂNG SINH Ở BỆNH NHÂN UNG THƯ TUYẾN TIỀN LIỆT VÀ PHÌ ĐẠI LÀNH TÍNH TUYẾN TIỀN LIỆT

Nguyễn Trọng Phúc<sup>1</sup>, Phùng Thế Hải<sup>1</sup>, Nguyễn Hoàng Phương<sup>1</sup>,  
Nguyễn Ngọc Tuấn<sup>1</sup>, Hoàng Trung Kiên<sup>1</sup>, Lê Việt<sup>2</sup>,  
Đỗ Anh Tuấn<sup>2</sup>, Lê Văn Đông<sup>1</sup>, Đỗ Khắc Đại<sup>1</sup>

#### TÓM TẮT

**Mục tiêu:** Đánh giá sự thay đổi biểu lộ các thụ thể hoạt hóa (NKG2D) và thụ thể ức chế (NKG2A) của tế bào NK ở bệnh nhân ung thư tuyến tiền liệt và phì

đại lành tính trước và sau nuôi cấy tăng sinh. **Đôi tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu thực hiện trên tổng số 20 bệnh nhân có độ tuổi từ 60 đến 70 tuổi, trong đó 14 bệnh nhân được chẩn đoán xác định mắc ung thư tuyến tiền liệt (UTTTL), 6 bệnh nhân mắc phì đại lành tính tuyến tiền liệt (PĐTTL). Khối tế bào NK từ hai nhóm bệnh nhân được thu thập thông qua việc tách khối bạch cầu đơn nhân từ 12mL máu ngoại vi và trải qua bước tinh sạch bằng cột từ tính. Mức độ biểu lộ thụ thể NKG2A và NKG2D trên tế bào NK được đánh giá thông qua công cụ hệ thống đếm tế bào dòng chảy (flow cytometry) tại hai thời điểm: ngày bắt đầu nuôi cấy (D0) và ngày thứ 14 sau

<sup>1</sup>Học viện Quân Y

<sup>2</sup>Bệnh viện K Trung Ương

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Trọng Phúc

Email: nguyentrongphuc82@gmail.com

Ngày nhận bài: 9.6.2023

Ngày phản biện khoa học: 11.8.2023

Ngày duyệt bài: 23.8.2023

nuôi cấy tăng sinh (D14). **Kết quả:** Không có sự khác biệt về hai thụ thể NKG2A và NKG2D giữa hai nhóm UTTL và ĐTTTL tại thời điểm D0. Tại thời điểm D14, nhóm UTTL cho thấy hệ số tăng giá trị trung vị cường độ tín hiệu huỳnh quang của hai thụ thể NKG2A và NKG2D (MFI-NKG2A và MFI-NKG2D) lần lượt là 1,92 và 2,37 lần so với trước nuôi cấy. Trong khi đó, nhóm ĐTTTL cho thấy hệ số tăng của MFI-NKG2A và MFI-NKG2D lần lượt là 2,25 và 3,8 lần, cho thấy hệ số tăng MFI-NKG2D nhóm ĐTTTL cao hơn nhóm UTTL ( $p = 0,006$ ). **Kết luận:** Quá trình nuôi cấy tăng sinh - hoạt hoá làm tăng cường biểu lộ thụ thể hoạt hoá và ức chế ở tế bào NK thuộc hai nhóm UTTL và ĐTTTL; tuy nhiên không có bất kỳ sự khác biệt về mức độ biểu lộ hai thụ thể kể trên tại thời điểm vừa phân lập khỏi cơ thể ở cả hai nhóm bệnh.

**Từ khóa:** Tế bào NK, NKG2A, NKG2D, nuôi cấy

## SUMMARY

### EXPRESSION CHARACTERISTICS OF NK CELL RECEPTORS BEFORE AND AFTER EX VIVO EXPANSION IN PATIENTS WITH PROSTATE CANCER AND BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA

**Objective:** To evaluate the changes in the expression of NK cell activator (NKG2D) and inhibitory receptors (NKG2A) in patients with prostate cancer and benign prostatic hypertrophy (BPH) before and after proliferative culture. **Subjects and methods:** The study included a total of 20 patients aged between 60 and 70 years old, with 14 patients diagnosed with prostate cancer and 6 patients diagnosed with BPH. NK cell populations from both patient groups were collected through the isolation of mononuclear cells from 12 mL of peripheral blood and underwent purification using a magnetic column. The expression of NKG2A and NKG2D receptors on NK cells was assessed by flow cytometry at two time points: the day of culture initiation (D0) and day 14 after culture proliferation (D14). **Results:** There were no differences in the expression levels of NKG2A and NKG2D receptors between the prostate cancer and BPH groups at the time of D0. At D14, the prostate cancer group showed an increase in median fluorescence intensity signal of NKG2A and NKG2D receptors (MFI-NKG2A and MFI-NKG2D) by 1.92 and 2.37 times, respectively, compared to the pre-culture levels. Meanwhile, the BPH group demonstrated a growth coefficient of 2.25 for MFI-NKG2A and 3.8 for MFI-NKG2D, indicating that the increase in MFI-NKG2D was higher than that in the prostate cancer group ( $p = 0.006$ ). **Conclusion:** The process of proliferative culture and activation enhances the expression of activator and inhibitory receptors in NK cells of both prostate cancer and BPH patient groups. However, there were no differences in the expression levels of these two receptors at the time of isolation from the body in both disease groups.

**Keywords:** NK cell, NKG2D, NKG2A, expansion.

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Tế bào giết tự nhiên (NK) được mô tả là những tế bào có khả năng tấn công và gây độc

giết trực tiếp tế bào đích mà không cần tới giai đoạn cảm nhiễm, các tế bào NK nhận diện và tấn công các tế bào của cơ thể bị biến đổi do nhiễm vi sinh vật hoặc do chuyển dạng thành tế bào ung thư, các tế bào NK có các thụ thể dành cho các phân tử có trên bề mặt của các tế bào của túc chủ. Trong số các thụ thể này, một số có tác dụng hoạt hoá, phổ biến và đóng vai trò chính là thụ thể NKG2D, đây là một thụ thể hoạt hóa là thành viên của họ lectin loại C, được biểu hiện ở hầu hết các tế bào NK và các tế bào T dưới nhóm. NKG2D đóng vai trò là thụ thể nhận diện chính để phát hiện và loại bỏ các tế bào bị nhiễm và biến đổi (ung thư). Các phối tử của thụ thể NKG2D ở người là các phân tử liên quan đến MHC lớp I MICA/MICB và UL16-protein liên kết (ULBP-1 đến ULBP-6) [1]. Những phối tử này ít khi được biểu lộ ở các mô khỏe mạnh nhưng khi tế bào bị các loại căng thẳng (stress) khác nhau, ví dụ tổn thương DNA, sốc nhiệt hoặc tế bào chuyển biệt hóa... lúc này, các khối u nguyên phát thường biểu hiện phối tử của NKG2D, từ đó tế bào NK có thể nhận diện và thực hiện chức năng giết tế bào đích [2]. Tuy nhiên, Tuy nhiên, các khối u cũng đã phát triển các cơ chế tự nhiên để trốn tránh tế bào NK mặc dù biểu hiện phối tử NKG2D [3].

Ngoài những thụ thể hoạt hóa trên bề mặt, tế bào NK còn tồn tại một loạt các thụ thể khác có chức năng ức chế hoạt động, thụ thể NKG2A/CD94 (viết tắt là NKG2A) là một trong những thụ thể ức chế chính của tế bào NK. Phối tử tự nhiên của NKG2A/CD94 là HLA-E, một phân tử HLA lớp I phi cổ điển được thể hiện trên bề mặt tế bào của hầu hết bạch cầu và trên các tế bào bị biến đổi, bao gồm các tế bào bị nhiễm virus và tế bào khối u. Việc gắn CD94/NKG2A bởi HLA-E truyền tín hiệu ức chế ngăn chặn các chức năng hoạt hóa của các tế bào NK, dẫn đến giảm độc tế bào và bài tiết cytokine của tế bào NK. Trong mô học khối u, sự biểu hiện tăng dấu ấn HLA-E và CD94/NKG2A có liên quan đến tiên lượng xấu [1].

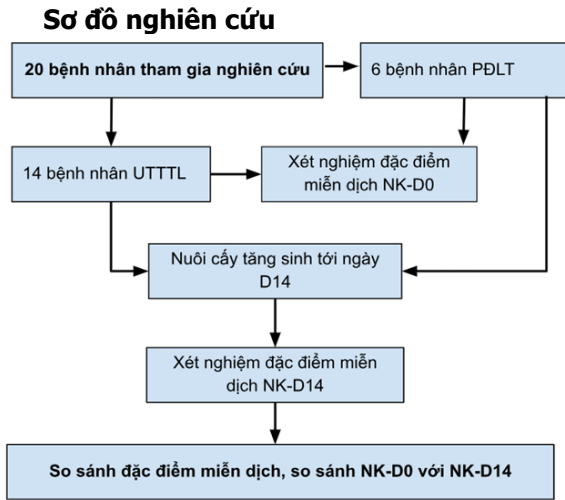
Khả năng tiêu diệt tế bào nhiễm virus hoặc tế bào ung thư của NK phụ thuộc vào sự biểu hiện và cân bằng giữa thụ thể hoạt hóa và thụ thể ức chế. Những thụ thể này hoặc là ức chế hoặc là kích hoạt theo tự nhiên. Khi các tế bào NK được hoạt hóa sẽ đáp ứng theo hai cách, cách thứ nhất là kích hoạt tế bào đích chết theo chương trình; cách thứ hai, tế bào NK hoạt hóa và chế tiết ra các cytokine IFN-g, một yếu tố hoạt hóa đại thực bào làm tăng khả năng giết và phá hủy các tế bào ung thư.

Dựa vào đặc tính sinh học và vai trò của tế bào NK, tăng sinh ngoài cơ thể sau đó truyền khối tế bào NK tự thân trở lại cho người bệnh đang là một lựa chọn cho điều trị hỗ trợ trong điều trị một số loại ung thư [4]. Tuy nhiên, như đã phân tích ở trên và theo một số nghiên cứu trên bệnh nhân ung thư cho thấy xu hướng tăng biểu lộ NKG2A (ức chế) và giảm biểu lộ NKG2D (hoạt hoá) ở tế bào NK (ví dụ trong ung thư đường tiêu hóa) [5]. Tại Việt Nam, UTTL cũng là một bệnh thường gặp ở nam giới với hàng ngàn trường hợp tử vong ước tính mỗi năm trên cả nước [6]. Vì vậy, chiến lược điều trị nói chung cho bệnh nhân UTTL hay ứng dụng các công nghệ mới như liệu pháp tăng cường miễn dịch tự thân bằng tế bào NK cũng cần được quan tâm. Để hiểu rõ hơn về tiềm năng cũng như hiệu quả của liệu pháp này, chúng tôi thấy cần thiết để khảo sát sự thay đổi, mối liên quan giữa các đặc điểm miễn dịch của tế bào NK ở bệnh nhân UTTL, có so sánh với nhóm bệnh nhân mắc bệnh lành tính về tuyến tiền liệt (phi đại tuyến tiền liệt). Đồng thời, cần có theo dõi đánh giá sự biến đổi của các đặc điểm kể trên sau khi tế bào NK được nuôi cấy tăng sinh trong phòng thí nghiệm.

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

**Đối tượng nghiên cứu.** Tổng số 20 bệnh nhân có chẩn đoán UTTL khi nhập viện (khoa Ngoại tiết niệu, Bệnh viện K Trung ương) được lựa chọn tham gia nghiên cứu, bệnh nhân được giải thích về lợi ích cũng như rủi ro có thể có trong quá trình thực hiện và đồng ý tự nguyện tham gia nghiên cứu. Mỗi bệnh nhân được thu thập 12 ml máu tĩnh mạch; mẫu máu được xử lý tinh sạch bằng công nghệ cột từ MicroBead (Miltenyi/ Đức), một lượng mẫu nhỏ (200 µL) được lấy cho mục đích xét nghiệm các đặc điểm miễn dịch ở ngày bắt đầu nuôi cấy (NK-D0), thể tích mẫu còn lại được xử lý cho mục đích nuôi cấy tăng sinh bằng bộ sinh phẩm KBM (Kohjin-Bio, Nhật Bản) và đồng nuôi cấy với tế bào đích. Tương tự ngày D0, tới ngày thu hoạch (ngày thứ 14/ D14) NK sau quá trình nuôi cấy tăng sinh, mẫu được thu thập cho mục đích xét nghiệm các đặc điểm tế bào NK sau nuôi cấy (NK-D14).

Trong số 20 bệnh nhân được lấy vào nghiên cứu, sau khi có chẩn đoán xác định bằng phương pháp giải phẫu bệnh có 14 bệnh nhân UTTL và 6 bệnh nhân được chẩn đoán Phi đại lành tính tuyến tiền liệt (PĐTL), nhóm PĐTL được chúng tôi phân tích độc lập và đưa vào nuôi cấy như một nhóm đối chứng so với nhóm bệnh (UTTL).



**Hình 1. Sơ đồ nghiên cứu Phương pháp nghiên cứu**

- Tách tế bào đơn nhân: 12mL máu tĩnh mạch được thu thập vào các ống hút máu chân không vô trùng (Heparin sodium coagulation/ Fisher Scientific Inc., Thụy Điển). PBMCs được tách ra bằng Ficoll-Paque PLUS (GE Healthcare, Uppsala, Thụy Điển) theo tỉ lệ thể tích 1:1 (Máu toàn phần: Ficoll) và được rửa hai lần bằng dung dịch PBS 1X không chứa Ca<sup>2+</sup> và Mg<sup>2+</sup>.

- Tinh sạch NK: Quá trình tinh sạch tế bào NK được thực hiện bằng cách sử dụng bộ kit MidiMACS™ Separator với cột từ tính loại LS và bộ sinh phẩm tách NK (mã số: 130-092-657, Miltenyi Biotec, Đức).

- Nuôi tế bào NK: Sử dụng bộ sinh phẩm KBM (KBM - Kohjin-Bio, Nhật Bản), khối tế bào NK sau tinh sạch được hoàn nguyên trong môi trường NKCC1, có bổ sung huyết thanh tự thân. Hỗn hợp sản phẩm được gieo vào chai nuôi cấy và nuôi ở điều kiện tủ 37°C, khí trường 5% CO<sub>2</sub>, độ ẩm 96%. Sau 4 ngày nuôi sơ cấp, môi trường NKCC2 được thay thế cho môi trường ban đầu, có bổ sung huyết thanh tự thân. Sau mỗi 2-3 ngày tiếp theo, chai nuôi cấy được kiểm tra, bổ sung môi trường tăng sinh đạt mật độ tế bào từ 0,5-1,0×10<sup>6</sup> tế bào/ml và thu hoạch tế bào ở ngày 14 (D14).

- Kỹ thuật tế bào dòng chảy (flow cytometry): Máy đếm tế bào dòng chảy NovoCyte (ACEA Biosciences/Mỹ) được sử dụng để định danh tế bào T (CD3+), tế bào NK (CD56+), kiểu hình tế bào NK (NKG2D, NKG2A) trong nghiên cứu này. Các kháng thể sử dụng:

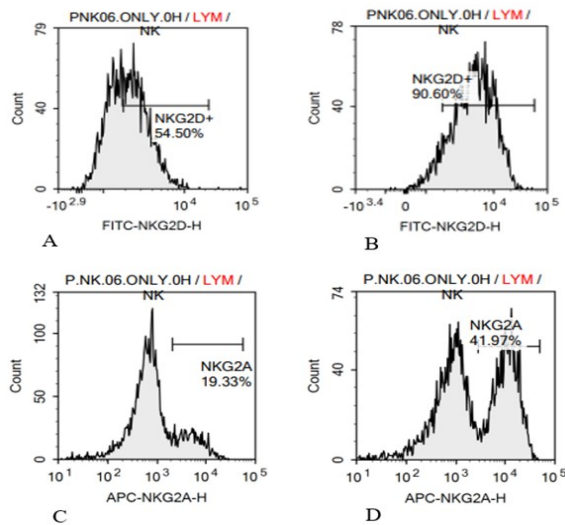
- Xét nghiệm NKG2D: CD45-PercP, CD3-PE, CD56-APC, NKG2D-FITC
- Xét nghiệm NKG2A: CD45-PercP, CD3-

FITC, CD56-PE, NKG2A-APC (Biolegends/ Mỹ)

• Phương pháp thống kê: Chúng tôi sử dụng các phương pháp kiểm định Independent-Samples T Test và Paired Samples T Test trong phần mềm SPSS để so sánh sự khác biệt giữa các biến số, khác biệt có ý nghĩa thống kê khi  $p < 0,05$ .

**III. KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN**

Chúng tôi tiến hành đánh giá mức độ biểu lộ một vài đại diện của nhóm thụ thể ức chế và hoạt hoá của tế bào NK trước (D0) và sau nuôi cấy tăng sinh (D14) thông qua phương pháp nhuộm huỳnh quang các thụ thể NKG2A và NKG2D và phân tích trên hệ thống đếm tế bào dòng chảy (**Hình 2**).



**Hình 2. Hình ảnh minh họa sự thay đổi biểu lộ 2 loại thụ thể của tế bào NK trước và sau**

**nuôi cấy trên máy tế bào dòng chảy của mẫu có ký hiệu PNK06**

A,B. mức độ biểu lộ NKG2D ngày D0 và D14; C,D. Mức độ biểu lộ NKG2A ngày D0 và D14.

Thông qua phương pháp này, chúng tôi có thể thu thập được chỉ số phần trăm quần thể NK biểu lộ thụ thể kể trên hoặc cường độ biểu lộ thụ thể này thông qua giá trị trung vị mật độ tín hiệu huỳnh quang (Median Fluorescence intensity - MFI). **Hình 2** mô tả một ca bệnh cho thấy phần trăm NK biểu lộ NKG2D tăng từ 54,5% lên 90,6% (**Hình 2A, 2B**) sau khi nuôi cấy; tương tự, NKG2A cũng tăng biểu lộ từ 19,33% lên 41,97% quần thể NK (**Hình 2C, 2D**).

NKG2A là một thụ thể ức chế quan trọng của tế bào NK. Sau 14 ngày nuôi cấy tăng sinh và hoạt hoá, chúng tôi nhận thấy về tỷ lệ NK biểu lộ NKG2A, quần thể NKG2A+NK có xu hướng tăng ở cả hai nhóm nghiên cứu; tuy nhiên chỉ có nhóm UTTL cho thấy xu hướng tăng (với giá trị trung bình tăng từ 20,74% lên 35,12%) có khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p = 0,026$  trong khi nhóm ĐTTTL cho thấy xu hướng tăng (với giá trị trung bình tăng từ 28,39% lên 50,3%) nhưng không có khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p = 0,119$  (**Bảng 1**). Có thể cỡ mẫu nhóm ĐTTTL ( $n = 6$ ) quá bé nên giá trị  $p$  đo được  $> 0,05$ .

Mặt khác, xét trên phương diện mức độ biểu lộ thụ thể NKG2A trên từng tế bào NK, tế bào NK sau nuôi cấy của cả hai nhóm đều tăng có khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,001$  (**Bảng 1**). Như vậy, có thể nhận định sau quá trình nuôi tăng sinh và hoạt hoá, thụ thể NKG2A đều tăng cường biểu lộ trên tế bào NK ở cả hai nhóm nghiên cứu.

**Bảng 1. So sánh sự thay đổi thụ thể ức chế NKG2A trên tế bào NK của nhóm ĐTTTL (n=6) và nhóm UTTL (n=14) tại thời điểm trước (D0) và sau nuôi cấy (D14)**

Đặc điểm	Thời điểm	ĐTTTL (n=6) (Mean+/-SD)	UTTL (n=14)	Giá trị p <sup>a</sup>
%NKG2A	D0	28,39 ± 17,61	20,74 ± 7,46	0,346
	D14	50,30 ± 39,25	35,12 ± 21,62	0,405
Giá trị p <sup>d</sup>		0,119	0,026	
MFI-NKG2A	D0	6313,50 ± 2212,92	6551,29 ± 2020,86	0,817
	D14	13237,50 ± 2769,61	12093,93 ± 4078,43	0,010
Giá trị p <sup>d</sup>		<0,001	<0,001	

(a) Independent-Samples T Test; (d) Paired Samples T Test; NKG2A-D0,D14 – thụ thể ức chế ngày D0, D14; MFI - Median Fluorescence Intensity/ Giá trị trung vị mật độ (cường độ) tín hiệu huỳnh quang.

Giá thiết ban đầu của chúng tôi đặt ra là tế bào NK ở nhóm UTTL có thể tăng biểu lộ thụ thể ức chế NKG2A so với nhóm chứng vì tế bào NK giảm khả năng kiểm soát tế bào ung thư. Tuy nhiên, dữ liệu **Bảng 1** cho thấy tế bào NK

tại thời điểm vừa phân lập từ hai nhóm bệnh nhân (D0) không thể hiện bất kỳ sự khác biệt nào về mức độ biểu lộ NKG2A cả về thông số tỷ lệ và MFI. Nghiên cứu chúng tôi thiếu sót chưa có dữ liệu khảo sát trên quần thể người khoẻ mạnh tương đồng về tuổi để làm nhóm đối chứng thật sự.

NKG2D là một thụ thể hoạt hoá quan trọng của tế bào NK. Sau 14 ngày nuôi cấy tăng sinh và hoạt hoá, chúng tôi nhận thấy về tỷ lệ NK

biểu lộ NKG2D, quần thể NKG2D+NK có xu hướng tăng ở cả hai nhóm nghiên cứu với  $p < 0,01$  (**Bảng 2**). Sau quá trình nuôi cấy tăng sinh, gần như toàn bộ quần thể NK ở cả hai nhóm đều biểu lộ thụ thể NKG2D (**Bảng 2**).

Mặt khác, xét trên phương diện mức độ biểu lộ thụ thể NKG2D trên từng tế bào NK, tế bào NK sau nuôi cấy của cả hai nhóm đều tăng có khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,001$  (**Bảng 1**). Vì thế, có thể nhận định sau quá trình nuôi cấy

sinh và hoạt hoá, thụ thể NKG2D đều tăng cường biểu lộ trên tế bào NK ở cả hai nhóm nghiên cứu.

Chúng tôi không nhận thấy bất kỳ sự khác biệt nào về 2 thông số % và MFI thể hiện mức độ NKG2D ở hai nhóm bệnh nhân UTTL và ĐTTTL với  $p > 0,05$  (**Bảng 2**). Cần khảo sát thêm đặc điểm biểu lộ NKG2D ở nhóm khỏe mạnh đồng độ tuổi để có đối chứng chuẩn hơn.

**Bảng 2. So sánh sự thay đổi thụ thể hoạt hóa NKG2D giữa hai nhóm trước và sau nuôi cấy**

Đặc điểm	Thời điểm	ĐTTTL (n = 6)	UTTL (n = 14)	Giá trị p <sup>a</sup>
%NKG2D	D0	74,24 ± 10,18	82,28 ± 9,00	0,095
	D14	98,91 ± 0,48	95,99 ± 3,63	0,049
Giá trị p <sup>d</sup>		0,002	<0,001	
MFI-NKG2D	D0	3844,00 ± 293,83	4354,07 ± 553,06	0,541
	D14	14503,83 ± 3574,57	10490,14 ± 4765,43	0,082
Giá trị p <sup>d</sup>		0,001	<0,001	

(a) Independent-Samples T Test; (d) Paired Samples T Test; NKG2D-D0, D14 – thụ thể hoạt hóa ngày D0, D14; MFI - Median Fluorescence Intensity/ Giá trị trung vị mật độ (cường độ) tín hiệu huỳnh quang.

Nghiên cứu của chúng tôi chỉ ra rằng có xu hướng tăng cường biểu lộ thụ thể ức chế NKG2A và thụ thể hoạt hoá NKG2D trên tế bào NK thuộc hai nhóm ĐTTTL và UTTL (**Bảng 1, 2**). Chúng tôi tính toán mức độ tăng cường biểu lộ thụ thể này thông qua việc tính hệ số thay đổi = giá trị MFI D14/ giá trị MFI D0. Nhìn chung, MFI-NKG2A tăng trung bình 2,25 và 1,92 lần ở nhóm ĐTTTL và nhóm UTTL (**Bảng 3**), không có khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p = 0,313$ . Tuy nhiên, MFI-NKG2D tăng trung bình 3,8 lần ở nhóm ĐTTTL so với 2,37 lần ở nhóm UTTL, khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p = 0,006$ . Điều này gợi ý có thể mức độ đáp ứng với môi trường nuôi cấy - tăng sinh của tế bào NK của nhóm UTTL trong việc tăng cường biểu lộ thụ thể hoạt hoá là hạn chế hơn so với tế bào NK của nhóm ĐTTTL; cần nghiên cứu sâu hơn làm rõ giả thiết về vai trò của ung thư ảnh hưởng lên mức độ biểu lộ NKG2D ở tế bào NK.

**Bảng 3. Hệ số thay đổi đặc điểm thụ thể hoạt hóa, ức chế sau nuôi cấy tăng sinh**

Nhóm bệnh	Hệ số thay đổi giữa D14 và D0	
	MFI-NKG2A	MFI-NKG2D
ĐTTTL (n=6)	2,25 ± 0,73	3,80 ± 1,01
UTTL (n=14)	1,92 ± 0,62	2,37 ± 0,92
<b>p<sup>a</sup></b>	0,313	0,006

(a) Independent-Samples T Test;  
 Hệ số thay đổi = (MFI-NKG2A của tế bào NK tại D14)/ (MFI-NKG2A của tế bào NK tại D0)

**IV. KẾT LUẬN**

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy, không có sự khác biệt về đặc điểm thụ thể NKG2A và NKG2D của tế bào NK ngay sau phân lập tế bào đơn nhân từ máu ngoại vi (ngày D0) ở bệnh nhân UTTL và ĐTTTL. Phân tích hệ số tăng giá trị trung vị mật độ tín hiệu huỳnh quang MFI của NKG2A và NKG2D ở hai nhóm trước và sau nuôi cấy chúng tôi đi đến kết luận: Sau nuôi cấy tăng sinh tế bào NK ở bệnh nhân UTTL, thụ thể hoạt hóa và thụ thể ức chế đều tăng rõ rệt so với tế bào NK trong máu ngoại vi. Đặc biệt, mức độ tăng cường biểu lộ thụ thể hoạt hoá NKG2D diễn ra mạnh mẽ hơn ở tế bào NK thuộc nhóm ĐTTTL so với tế bào NK thuộc nhóm UTTL.

**V. KIẾN NGHỊ**

Cần triển khai thêm các thử nghiệm đánh giá hiệu quả giết tế bào đích của tế bào NK trên hai nhóm đối tượng bệnh nhân này sau nuôi cấy tăng sinh. Bên cạnh đó cần khảo sát mối tương quan giữa biểu lộ các thụ thể hoạt hóa và ức chế kể trên trước và sau tăng sinh với khả năng giết tế bào đích và hoạt tính chế tiết của tế bào NK trong phòng thí nghiệm.

**TÀI LIỆU THAM KHẢO**

- Chester C, Fritsch K and Kohrt HE** (2015). Natural Killer Cell Immunomodulation: Targeting Activating, Inhibitory, and Co-stimulatory Receptor Signaling for Cancer Immunotherapy. *Front. Immunol.* 6:601. doi: 10.3389/fimmu.2015.00601.
- Lanier LL.** NKG2D receptor and its ligands in host defense. *Cancer Immunol Res* (2015) 3:575–82. doi:10.1158/2326-6066.CIR-15-0098
- Groh V, Wu J, Yee C, Spies T.** Tumour-derived

soluble MIC ligands impair expression of NKG2D and T-cell activation. *Nature*. (2002) 419:734–8. doi:10.1038/nature01112

4. **Kazuhiro Nagai et al** (2020). Highly Activated Ex Vivo-expanded Natural Killer Cells in Patients With Solid Tumors in a Phase I/IIa Clinical Study. *ANTICANCER RESEARCH* 40: 5687-5700.
5. **Meekawv GR, Mohamed AM, Zaki WK, Khattab MA, Amin MM, ElDeeb MA, El-Najjar**

**MR. Safwat NA.** Natural killer NKG2A and NKG2D in patients with colorectal cancer. *J Gastrointest Oncol*. 2019 Apr;10(2):218-225. doi: 10.21037/jao.2018.12.13. PMID: 31032088; PMCID: PMC6465484.

6. **Bộ Y tế** (2020), Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị ung thư tiền liệt tuyến (Ban hành kèm theo Quyết định số 3130/QĐ-
7. **Bộ Y tế** ngày 17 tháng 07 năm 2020).

## THỰC TRẠNG TRẢI NGHIỆM NGƯỜI BỆNH ĐIỀU TRỊ NỘI TRÚ TẠI BỆNH VIỆN ĐA KHOA TỈNH NAM ĐỊNH

Trần Thị Lý<sup>1</sup>, Cao Ánh Ngọc<sup>2</sup>

**Keywords:** Patient's experience, inpatients, hospitals.

### TÓM TẮT

**Đặt vấn đề:** Phản hồi của người bệnh về trải nghiệm của họ trong quá trình sử dụng các dịch vụ chăm sóc sức khỏe được quốc tế công nhận là một nguồn thông tin quan trọng giúp cải thiện chất lượng của cơ sở y tế. **Mục tiêu:** Mô tả trải nghiệm người bệnh điều trị nội trú tại Khoa Nội tổng hợp, Bệnh viện Đa khoa tỉnh Nam Định, năm 2020. **Phương pháp:** Nghiên cứu cắt ngang. **Kết quả:** 320 người bệnh điều trị nội trú tham gia nghiên cứu. Kết quả cho thấy, 81,1% NB trải nghiệm mức bình thường (từ 6-8 điểm), 16,1% NB trải nghiệm tích cực (từ 9-10 điểm), 2,8% NB trải nghiệm mức kém (từ 3-5 điểm) và không có NB nào đánh giá trải nghiệm không tích cực (từ 0-2 điểm). 96,0% NB sẵn lòng giới thiệu về bệnh viện cho người khác.

**Từ khóa:** Trải nghiệm người bệnh, người bệnh nội trú, bệnh viện

### SUMMARY

#### THE CURRENT SITUATION OF EXPERIENCE OF INPATIENTS AT NAM DINH GENERAL HOSPITAL

**Background:** Patient's feedback about their experience when they used healthcare services is an important information source that helps improve the quality of healthcare facility. **Objectives:** Describe the current situation of experience of inpatients at Department of General Internal Medicine, Nam Dinh General Hospital, in 2020. **Methods:** Cross-sectional survey. **Results:** 320 inpatients participated in the study. The results showed that, 81.1% of patients had normal experienced (from 6-8 points). 16.1% of patients had positive experienced (from 9-10 points). 2.8% of patients had poor experienced (from 3-5 points) and no patients had negative experienced (from 0-2 points). 96.0% of patients are willing to refer the hospital to others.

<sup>1</sup>Bệnh viện Phổi Trung ương

<sup>2</sup>Bệnh viện Đa khoa tỉnh Nam Định

Chịu trách nhiệm chính: Trần Thị Lý

Email: y13021984@gmail.com

Ngày nhận bài: 8.6.2023

Ngày phản biện khoa học: 14.8.2023

Ngày duyệt bài: 25.8.2023

### I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Gần đây, thuật ngữ "trải nghiệm người bệnh" (TNNB) đang ngày càng được sử dụng một cách rộng rãi trong các cơ sở chăm sóc sức khỏe [1]. Trước sự mở rộng này, phải thừa nhận rằng TNNB hiện đang là mối ưu tiên hàng đầu của các nhà lãnh đạo y tế [1]. Năm bắt được TNNB là một thách thức lớn đối với các nhà hoạch định chính sách y tế và các cơ sở y tế [2], trước kia, phiếu khảo sát sự hài lòng của NB đã từng được sử dụng để cung cấp về một số biểu hiện của TNNB, tuy nhiên điều này lại không đem lại sự chính xác trong đánh giá về TNNB [3]. Từ đó, một số định nghĩa về TNNB đã được đưa ra: "Trải nghiệm người bệnh bao gồm tất cả những mối tương tác giữa người bệnh với hệ thống chăm sóc sức khỏe, bao gồm kế hoạch điều trị, bác sĩ, điều dưỡng, các nhân viên trong bệnh viện, và cơ sở hạ tầng" [4]. Phản hồi của NB về trải nghiệm của họ trong quá trình sử dụng các dịch vụ chăm sóc sức khỏe được quốc tế công nhận là một nguồn thông tin quan trọng giúp cải thiện chất lượng của cơ sở y tế. Ngoài ra, theo Cơ quan nghiên cứu y tế và chất lượng Hoa Kỳ (AHRQ) và Tổ chức hợp tác kinh tế và phát triển (OECD), phản hồi của người bệnh là một yếu tố quan trọng trong Khung đánh giá chất lượng về chăm sóc sức khỏe [5]. Việc hiểu và nắm bắt được TNNB là một trong những bước quan trọng để hướng tới dịch vụ chăm sóc y tế với mục tiêu "lấy người bệnh làm trung tâm" [4].

Trên thế giới, công tác khảo sát TNNB đã được sử dụng để thay thế cho khảo sát sự hài lòng của người bệnh vì kết quả khảo sát TNNB sẽ cung cấp nhiều thông tin hơn và thông tin có thể cân, đo, đong, đếm được, từ đó giúp các nhà quản lý biết được cần phải cải tiến khâu nào, quy trình nào trong các dịch vụ cung ứng của