

NGHIÊN CỨU ĐẶC ĐIỂM HOẠT TÍNH CHẾ TIẾT VÀ BIỂU LỘ MỘT SỐ THỤ THỂ CÓ LIÊN QUAN CỦA TẾ BÀO NK MÁU NGOẠI VI TRÊN BỆNH NHÂN UNG THƯ TUYẾN TIỀN LIỆT

Nguyễn Trọng Phúc¹, Phùng Thế Hải¹, Nguyễn Hoàng Phương¹,
Hoàng Trung Kiên¹, Nguyễn Ngọc Tuấn¹, Lê Việt¹,
Đỗ Anh Tuấn¹, Lê Văn Đông¹, Đỗ Khắc Đại¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá đặc điểm hoạt tính tế bào NK và biểu lộ một số thụ thể hoạt hóa và ức chế của tế bào NK máu ngoại vi ở bệnh nhân ung thư tuyến tiền liệt. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu được thực hiện trên 30 bệnh nhân được chẩn đoán xác định ung thư tuyến tiền liệt (UTTL) tại bệnh viện K - cơ sở Tân Triều. Để đánh giá hoạt tính tế bào NK, chúng tôi sử dụng bộ kit NK-VUE (có IVD) để đánh giá khả năng chế tiết cytokine Interferon-gamma (IFN γ) của tế bào NK máu ngoại vi. Để đánh giá mức độ biểu lộ thụ thể hoạt hóa (NKG2D) và thụ thể ức chế (NKG2A), chúng tôi sử dụng hệ thống đếm tế bào dòng chảy (flow cytometry) để đánh giá mức độ biểu lộ 2 thụ thể này trên quần thể tế bào NK trong khối bạch cầu đơn nhân máu ngoại vi (PBMCs) của đối tượng bệnh nhân. Chúng tôi làm rõ mối tương quan giữa các chỉ số khảo sát trên. **Kết quả.** Hoạt tính chế tiết IFN γ của tế bào NK (NKA-IFN γ) ở nhóm bệnh nhân UTTL trung bình là 340,17 pg/mL, có 80% (24 ca) bệnh nhân có NKA-IFN γ \leq 500 (pg/mL) và 70% (21 ca) có NKA-IFN γ \leq 200 (pg/mL). Tỷ lệ biểu lộ NKG2D và NKG2A ở tế bào NK lần lượt là 76,46% và 19,43%. **Kết luận:** Ở bệnh nhân mắc ung thư tuyến tiền liệt, hoạt tính chế tiết của tế bào NK giảm; có mối tương quan nghịch về mức độ biểu lộ thụ thể ức chế NKG2A với hoạt tính tế bào NK.

Từ khóa: NKA-IFN γ , Ung thư tuyến tiền liệt, NKG2A, NKG2D

SUMMARY

TO STUDY CHARACTERISTICS OF SECRETORY ACTIVITY AND EXPRESSION OF SOME RELATED RECEPTORS OF PERIPHERAL BLOOD NK CELLS IN PROSTATE CANCER PATIENTS

Objective: To evaluate the characteristics of NK cell activity and the expression of some activating and inhibitory receptors of peripheral blood NK cells in prostate cancer patients. **Subjects and methods:** The study was conducted on 30 patients diagnosed with prostate cancer at K Hospital - Tan Trieu campus. To analyze the NK cell activity, we used the NK-VUE

kit (with IVD standard) to measure the ability of peripheral blood NK cells to release the cytokine Interferon-gamma (IFN γ). To assess the expression level of the activating receptor (NKG2D) and inhibitory receptor (NKG2A), we used flow cytometry techniques to evaluate the expression level of these two receptors on NK cell populations in peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) of patients. We clarify the correlation among the above indicators. **Result:** The average levels of IFN γ secreted by NK cells (NKA-IFN γ) in the prostate cancer patient group is 340.17 pg/mL; 80% (24 cases) of patients have NKA-IFN γ \leq 500 (pg/mL); and 70% (21 cases) have NKA-IFN γ \leq 200 (pg/mL). The expression levels of NKG2D and NKG2A in NK cells were 76.46% and 19.43%, respectively. **Conclusions:** In patients with prostate cancer, the secretory activity of NK cells was reduced. There is a negative correlation between the level of NKG2A inhibitory receptor expression and NK cell activity. **Keywords:** NKA-IFN γ , Prostate cancer, NKG2A, NKG2D

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Tế bào giết tự nhiên (Natural Killer cells) là những tế bào bạch cầu lympho thuộc hệ thống đáp ứng miễn dịch tự nhiên và chiếm khoảng 10% trong máu ngoại vi [1]. Chức năng sinh học của tế bào NK là khả năng tấn công và gây độc giết tế bào đích trực tiếp mà không cần tới giai đoạn cảm nhiễm; tế bào NK nhận diện và tấn công các tế bào của cơ thể bị biến đổi do nhiễm virus hoặc tế bào ung thư. Khả năng hoạt động của tế bào NK phụ thuộc vào sự biểu hiện và cân bằng giữa thụ thể hoạt hóa và thụ thể ức chế có trên bề mặt tế bào. Khi các tế bào NK được hoạt hóa sẽ đáp ứng theo hai cách, cách thứ nhất là gây độc trực tiếp thông qua các hoạt chất sinh học là perforin, granzyme và kích hoạt tế bào đích chết theo chương trình; cách thứ hai, tế bào NK hoạt hóa và chế tiết ra các cytokine, chủ yếu là IFN- γ , một yếu tố điều hòa các phản ứng miễn dịch đặc hiệu khác làm tăng khả năng giết và phá hủy các tế bào ung thư của hệ thống miễn dịch.

Đến nay, đã có những nghiên cứu ở bệnh nhân ung thư tuyến tiền liệt (UTTL) cho thấy tế bào NK đã được vi môi trường khối u "thuần hóa" bằng cách ức chế các thụ thể hoạt hóa và tăng biểu lộ của các thụ thể ức chế, làm tăng

¹Học viện Quân Y

²Bệnh viện K Trung Ương

Chịu trách nhiệm chính: Đỗ Khắc Đại

Email: dokhacdai@vmmu.edu.vn

Ngày nhận bài: 14.11.2023

Ngày phản biện khoa học: 21.12.2023

Ngày duyệt bài: 16.01.2024

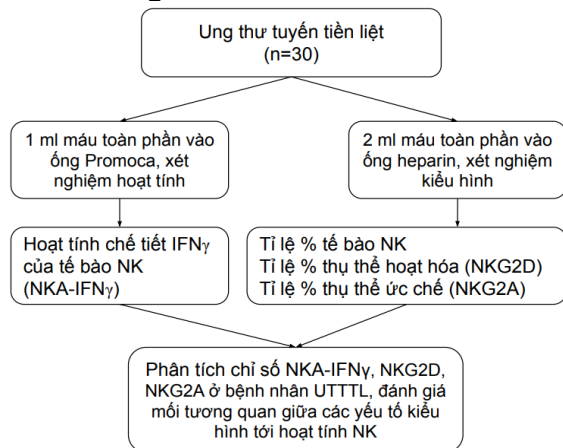
biểu hiện của các dấu hiệu suy kiệt và giảm khả năng ly giải tế bào [2]. Đánh giá hoạt tính tế bào NK thường sử dụng phương pháp đánh giá khả năng ly giải tế bào đích (tế bào dòng ung thư). Tuy nhiên, gần đây xuất hiện phương pháp đánh giá mới như xét nghiệm hoạt tính chế tiết IFN γ của tế bào NK (NKA-IFN γ) [3], [4] được sử dụng trong hỗ trợ chẩn đoán sớm biến đổi hoạt tính tế bào NK trên bệnh nhân ung thư. Câu hỏi được đặt ra liệu tế bào NK máu ngoại vi ở bệnh nhân UTTL có đặc điểm hoạt tính chế tiết và biểu lộ một số thụ thể hoạt hóa và chế tiết có liên quan có gì khác biệt?

Chúng tôi thấy cần thiết có nghiên cứu khảo sát các yếu tố hoạt tính, kiểu hình hoạt hóa (NKG2D), ức chế (NKG2A) ở bệnh nhân UTTL và mối tương quan giữa các yếu tố này ở bệnh nhân UTTL. Từ đó có thể có thêm những căn cứ để triển khai những khảo sát sâu hơn nhằm sử dụng các yếu tố về hoạt tính và kiểu hình như những yếu tố dự đoán khả năng hoạt động chức năng của tế bào NK đối với tế bào đích dòng ung thư trên ống nghiệm cũng như trên thực tế lâm sàng.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu. 30 bệnh nhân tại khoa Ngoại tiết niệu - Bệnh viện K Trung ương có chẩn đoán UTTL bằng phương pháp mô bệnh học 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 1 mL máu tĩnh mạch vào ống chuyên dụng (PROMOCA) cho xét nghiệm NKA-IFN γ ; 2 mL máu tĩnh mạch được lấy vào ống chống đông heparin, được sử dụng để tách PBMCs bằng phương pháp ly tâm tỉ trọng.

Sơ đồ nghiên cứu:



Hình 1: Sơ đồ thực hiện nghiên cứu

Phương pháp nghiên cứu. Xét nghiệm hoạt tính NK: Sử dụng bộ sinh phẩm NK-Vue của hãng NKMAX/Hàn Quốc bao gồm 2 thành phần chính là ống lấy mẫu chuyên dụng để hoạt hóa tế bào NK trong 24 giờ (ống Promoca) và bộ kit xét nghiệm ELISA. Sau 24 giờ ủ 1 mL máu tĩnh mạch trong ống Promoca ở điều kiện 37^oC, quần thể tế bào NK bao gồm cả hai kiểu hình CD56^{dim} và CD56^{bright} được hoạt hóa và chế tiết hoạt chất cytokine là IFN γ , phần huyết tương (dịch nổi) sau 24 giờ ủ mẫu được thu thập và định lượng IFN γ . Nồng độ IFN γ được tính bằng pg/mL, nồng độ này phản ánh hoạt tính của tế bào NK trong máu ngoại vi của cơ thể người được xét nghiệm.

Tách tế bào đơn nhân cho xét nghiệm kiểu hình: 2 mL 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).

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+CD56-), tế bào NK (CD3-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)

III. KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN

Đặc điểm về tế bào NK máu ngoại vi ở bệnh nhân ung thư tuyến tiền liệt

Bảng 1. Kết quả xét nghiệm hoạt tính và kiểu hình miễn dịch tế bào NK máu ngoại vi bệnh nhân UTTL (n = 30)

Đặc điểm	UTTL (n = 30) Mean ± SD (Median)
NK (%)	28,17 ± 11,81 (26,3)
NKT (%)	3,77 ± 3,33 (2,9)
NKA-IFN γ (pg/mL)	340,17 ± 658,20 (91,2)
NKG2A (%)	19,43 ± 8,28 (19,2)
NKG2D (%)	76,46 ± 16,17 (80,6)

Mean (Trung bình); SD (Độ lệch chuẩn); Median (Trung vị)

Khảo sát tỉ lệ tế bào NK (CD3-CD56+) và NKT (CD3+CD56+) trong khối PBMCs bằng hệ thống đếm tế bào dòng chảy (flow cytometry) (Bảng 1), chúng tôi thu được kết quả tỉ lệ phần trăm tế bào NK và NKT lần lượt là 28,17% và 3,77%, tỉ lệ tế bào NK có tăng nhẹ so với ngưỡng bình thường theo các công bố trước đây [5]. Theo một nghiên cứu năm 2016 của Lauren

M và cộng sự [6] so sánh tổng hợp trên nhiều loại bệnh ung thư (trong đó có bệnh nhân UTTTL) cho thấy không có sự thay đổi về số lượng các loại tế bào miễn dịch như TCD4, Tregs, NK, NK-T, DC (tế bào có tua) so với người khỏe mạnh.

Về trung bình hoạt tính tiết IFN γ của tế bào NK giữa hai nhóm, kết quả cho thấy nhóm nghiên cứu (n=30) có trung bình NKA-IFN γ là 340,17 pg/mL trong khi giá trị trung vị chỉ đạt 91,2 pg/mL. Điều này cho thấy sự phân bố không đồng đều về hoạt tính NK ở bệnh nhân UTTTL với một nửa bệnh nhân nhóm nghiên cứu có NKA-IFN γ ở ngưỡng rất thấp (< 91,2 pg/mL). Mức độ hoạt tính NK ở bệnh nhân UTTTL của chúng tôi cũng thấp hơn so với số liệu công bố của nhóm nghiên cứu của Kyo Chul Koo và cộng sự cho thấy trung bình NKA là 430,9 pg/mL ở bệnh nhân UTTTL [3], hay một nghiên cứu khác của Yu-Chuan Lu và cs cũng trên bệnh nhân UTTTL cho thấy trung bình nồng độ NKA-IFN γ là 484,66 pg/mL [7]. Điều này có thể do nhóm bệnh nhân tham gia vào nghiên cứu của chúng tôi đều đã ở giai đoạn IV.

Nhiều nghiên cứu quan sát cho thấy có sự biến đổi của các thụ thể hoạt hóa và ức chế xuất hiện trên tế bào NK ở bệnh nhân xuất hiện ung thư [8], [9]. Các thụ thể này phối hợp với nhau giúp tế bào NK phân biệt được tế bào bình thường và tế bào bị biến đổi (missing self) như tế bào ác tính để thực thi việc kiểm soát miễn dịch chống khối u (immune surveillance). Mặc dù có rất nhiều thụ thể hoạt hóa và ức chế của tế bào NK đã được mô tả, trong nghiên cứu này chúng tôi chọn ra hai thụ thể điển hình và quan trọng của tế bào NK là NKG2D (thụ thể hoạt hóa) và NKG2A (thụ thể ức chế) để khảo sát trên đối tượng nghiên cứu bằng kỹ thuật đếm tế bào dòng chảy. Cụ thể, sau khi tách PBMCs từ máu ngoại vi, chúng tôi nhận thấy mức độ biểu lộ thụ thể NKG2A và NKG2D ở nhóm nghiên cứu lần lượt là 19,43% và 76,46% (**Bảng 1**). Kết quả thụ thể NKG2D của chúng tôi (76,46%) cũng tương đồng với một nghiên cứu trên đối tượng ung thư đường tiêu hóa của Shen (2011) với tỉ lệ NKG2D ở bệnh nhân là 71,23% và 79,39% ở người cho khỏe mạnh [8]. Tuy nhiên, thụ thể NKG2A trên nhóm nghiên cứu của chúng tôi (là 19,43%) cho thấy cao hơn kết quả nghiên cứu của Shen, theo thứ tự là 10,83% ở bệnh nhân ung thư đại trực tràng và 10,15% ở người khỏe mạnh. Như vậy có thể thấy về thụ thể hoạt hóa/NKG2D của tế bào NK trong nghiên cứu của chúng tôi mức độ biểu lộ thụ thể này trên người

cho khỏe mạnh là 76,46% so với 79,39% của tác giả Shen; tuy nhiên thụ thể ức chế/NKG2A của chúng tôi lại tăng biểu rõ ràng so với kết quả của tác giả Shen.

Đặc điểm hoạt tính NK ở bệnh nhân ung thư tuyến tiền liệt

Bảng 1. Hoạt tính tế bào NK ở bệnh nhân ung thư tuyến tiền liệt

NKA	UTTTL (n=30)	
	n (%)	Mean \pm SD (Median)
Ngưỡng NKA-IFNγ : 500 pg/mL		
\leq 500 (pg/mL)	24(80,0)	93,32 \pm 104,74 (61,95)
> 500 (pg/mL)	6 (20,0)	1327,59 \pm 999,87(887,84)
Ngưỡng NKA-IFNγ : 200 pg/mL		
\leq 200(pg/mL)	21(70,0)	60,82 \pm 52,14 (55,19)
> 200 (pg/mL)	9 (30,0)	992,01 \pm 938,50(578,45)

Nhóm bệnh nhân UTTTL có NKA-IFN γ được phân theo 2 ngưỡng cut-off là 500 pg/mL và 200 pg/mL (*).

Chúng tôi phân tích dữ liệu hoạt tính tế bào NK theo 2 ngưỡng cut-off là 500 pg/mL và 200 pg/mL dựa theo công bố của nhà sản xuất và các nghiên cứu trước đó [3], [4].

Kết quả **Bảng 2** với ngưỡng cut-off là 500 pg/mL cho thấy; trong tổng số 30 bệnh nhân có chẩn đoán xác định là UTTTL bằng phương pháp mô bệnh học có 24 bệnh nhân có mức NKA-IFN γ \leq 500 pg/mL (trung bình 93,32 pg/mL, trung vị ở mức rất thấp là 61,95 pg/mL), chiếm 80% số ca ung thư; đồng thời có 6 ca được chẩn đoán ung thư nhưng có ngưỡng NKA-IFN γ > 500 pg/mL (giá trị trung bình 1327,59 pg/mL, trung vị là 887,84 pg/mL), ngang bằng ngưỡng hoạt tính của người khỏe mạnh [9]. Như vậy, có thể nói với ngưỡng cut-off hoạt tính NK là 500 pg/mL, độ nhạy của xét nghiệm NKA cho bệnh nhân UTTTL (giai đoạn IV) là khoảng 80%. Một nghiên cứu tương tự của Koo KC và cs (2013) [3] cho thấy với ngưỡng cut-off 530,9 pg/mL thì độ nhạy của xét nghiệm NKA-IFN γ trong phát hiện UTTTL là 72%, kết quả này tương đồng với kết quả nghiên cứu của chúng tôi.

Kết quả với ngưỡng cut-off là 200 pg/mL cho thấy có tới 21 bệnh nhân trong tổng số 30 (chiếm 70%) số bệnh nhân được chẩn đoán UTTTL có NKA-IFN γ \leq 200 pg/mL hay nói cách khác độ nhạy của xét nghiệm này là 70% với cut-off là 200 pg/mL. Như vậy, kết hợp với ngưỡng 500 pg/mL thì chỉ có 10% bệnh nhân UTTTL có hoạt tính ở ngưỡng 200 pg/mL < NKA-IFN γ \leq 500 pg/mL, 20% bệnh nhân có NKA-IFN γ > 500 pg/mL và 70% có NKA-IFN γ \leq 200 pg/mL. Kết quả này cho thấy rằng ở bệnh nhân ung thư tuyến tiền liệt giai đoạn IV có 70% bệnh

nhân có hoạt tính NK thấp dưới 200 pg/mL và 80% thấp dưới ngưỡng bình thường (500 pg/mL).

Mối tương quan giữa hoạt tính NK với một số yếu tố miễn dịch

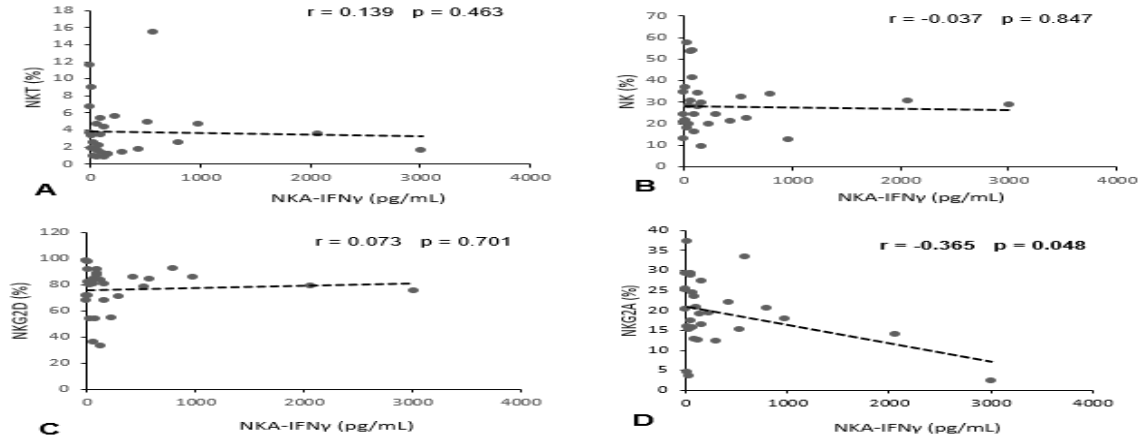
Bảng 3. Tương quan giữa hoạt tính NK với một số đặc điểm kiểu hình miễn dịch tế bào NK

Đặc điểm	Hệ số tương quan (r)	p
NKT (%)	-0,041	0,831
NK (%)	-0,037	0,847

NKG2A (%)	-0,365	0,048
NKG2D (%)	0,073	0,701

Pearson Correlation; 2-tailed

Bảng 3 cho thấy không có mối tương quan giữa NKA-IFN γ với các yếu tố về tỉ lệ phần trăm lympho T, NKT, NK và thụ thể hoạt hóa NKG2D. Tuy nhiên, chúng tôi nhận thấy có mối tương quan nghịch mức độ trung bình giữa NKA-IFN γ và tỉ lệ phần trăm NKG2A với hệ số tương quan r = -0,365 và p < 0,05.



Biểu đồ 1. Mối tương quan giữa giá trị NKA với một số đặc điểm lâm sàng và miễn dịch ở bệnh nhân UTTTL (n=30). Chú thích: **A)** Tương quan giữa NKA-IFN γ với tỉ lệ tế bào NKT; **B)** Tương quan giữa NKA-IFN γ với tỉ lệ tế bào NK; **C)** Tương quan giữa NKA-IFN γ với tỉ lệ NKG2D (%); **D)** Tương quan (nghịch) giữa NKA-IFN γ với tỉ lệ NKG2A (%).

Theo những tài liệu y văn đã công bố, biểu hiện của NKG2A có mối tương quan nghịch với hoạt động của tế bào giết tự nhiên NK và các thụ thể giống globulin miễn dịch của tế bào NK (Killer-cell immunoglobulin-like receptors/ KIR), và vì vậy có ảnh hưởng đến quá trình biệt hóa của tế bào NK [10]. Nhiều cytokine bao gồm interleukin-21 (IL), IL-15, IL-12, IL-10 và yếu tố chuyển đổi tăng trưởng (TGF- β) trong môi trường khối u cũng làm tăng biểu lộ NKG2A ở tế bào NK, thúc đẩy quá trình điều hòa giảm chức năng tế bào NK, làm tế bào NK suy kiệt và chết theo chương trình [10]. Trên các thành phần (tế bào, mô...) có gắn các phối tử, các thụ thể NKG2A/CD94 phát ra các tín hiệu ngăn chặn hoạt động của tế bào NK. Trong khi đó nếu gián đoạn sự tương tác của NKG2A/CD94 với HLA-E sẽ làm kích hoạt hoạt tính gây độc tế bào của tế bào NK [10].

Các thụ thể ức chế của NK với các phân tử HLA trên bề mặt tế bào đóng vai trò then chốt trong quá trình huấn luyện khả năng nhận diện một tế bào là bình thường hay bất thường và từ đó ảnh hưởng lớn đến khả năng đáp ứng của tế

bào NK trưởng thành. Ít nhất có một thụ thể ức chế NK đặc hiệu cho HLA – lớp I cần được biểu lộ trên tế bào NK trưởng thành để nhận biết tế bào đích cũng như ngăn cản hoạt hóa tế bào NK chống lại tế bào bình thường của cơ thể. Thiếu thụ thể ức chế NK với HLA làm cho tế bào NK chuyển thành trạng thái hoạt động.

Đến nay, theo nhiều nghiên cứu, thụ thể NKG2A được chứng minh rằng có tăng biểu lộ quá mức ở quần thể tế bào lympho gây độc xâm nhập khối u (TILs) ở nhiều loại ung thư. Sự gia tăng NKG2A+ quần thể TILs có liên quan đến tiên lượng xấu ở bệnh nhân bệnh nhân bị ung thư đại trực tràng, buồng trứng và gan. Hơn nữa, ngày càng có nhiều bằng chứng cho thấy trực tiếp tín hiệu NKG2A-HLA-E góp phần giúp khối u trốn thoát khỏi cơ chế tầm soát miễn dịch (tumor escape from immune surveillance) và loại bỏ khả năng gây độc của quần thể TILs ở nhiều loại khối u.

Kết quả tại **Bảng 3** và **Biểu đồ 1** của chúng tôi cũng cho thấy rằng khi quần thể tế bào NK ở bệnh nhân UTTTL có sự tăng cường biểu lộ NKG2A và song hành với việc giảm hoạt tính chế tiết của tế bào này. Cần làm rõ hơn nữa cơ chế

phân tử của hiện tượng tăng biểu lộ thụ thể ức chế và giảm hoạt tính chế tiết của tế bào NK trên bệnh nhân UTTTL.

IV. KẾT LUẬN

Hoạt tính NK giảm ở đối tượng bệnh nhân có chẩn đoán UTTTL với 80% số ca có hoạt tính tế bào NK dưới 500 pg/mL và 70% có hoạt tính tế bào NK dưới 200 pg/mL. Có mối tương quan nghịch giữa thụ thể NKG2A với hoạt tính NK máu ngoại vi bệnh nhân UTTTL.

V. KIẾN NGHỊ

Cần triển khai các nghiên cứu đánh giá mối quan hệ giữa hoạt tính – kiểu hình và khả năng giết tế bào đích của tế bào NK ở bệnh nhân ung thư tuyến tiền liệt để làm rõ thêm giá trị của các yếu tố hoạt hóa và kiểu hình tế bào NK trong phòng thí nghiệm cũng như trên thực tế lâm sàng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Arundhati Mandal., Chandra Viswanathan.** "Natural killer cells: In health and disease", Hematol Oncol Stem Cell Ther., 2014. 8(2) Second Quarter 2015.
2. **Pasero C., Gravis G., Guerin M., et al.** Inherent and tumor-driven immune tolerance in the prostate microenvironment impairs natural killer cell antitumor activity. Cancer Res., 2016.76:2153–65.
3. **Koo KC., Shim DH., Yang CM., et al.** Reduction of the CD16(-) CD56bright NK cell

subset precedes NK cell dysfunction in prostate cancer. PLoS ONE., 2013.8(11):e78049.

4. **Barkin J., Rodriguez-Suarez R., Betito K.** Association between natural killer cell activity and prostate cancer: a pilot study. Can J Urol., 2017.24(2): p. 8708-8713.
5. **Kleiveland CR.** Peripheral Blood Mononuclear Cells. In: Verhoeckx K, Cotter P, López-Expósito I, et al., editors. The Impact of Food Bioactives on Health: in vitro and ex vivo models [Internet]. Cham (CH): Springer; 2015. Chapter 15.
6. **Lauren M., et al.** Analyses of 123 Peripheral Human Immune Cell Subsets: Defining Differences with Age and between Healthy Donors and Cancer Patients not Detected in Analysis of Standard Immune Cell Types. Journal of Circulating Biomarkers., 2016.10(5).
7. **Y.C. Lu., M.C. Kuo., J.H. Hong., et al.** Lower postoperative natural killer cell activity is associated with positive surgical margins after radical prostatectomy. J Formos Med Assoc., 2020.119(11):1673-1683.
8. **Shen Y., Lu C., Tian W., et al.** Possible association of decreased NKG2D expression levels and suppression of the activity of natural killer cells in patients with colorectal cancer. Int J Oncol. 2012.40(4):1285-90.
9. **Diefenbach A., Jensen ER., Jamieson AM., et al.** Rae1 and H60 ligands of the NKG2D receptor stimulate tumor immunity. Nature., 2001.13:413(6852):165-71.
10. **Wang X., Xiong H., Ning Z.** Implications of NKG2A in immunity and immune-mediated diseases. Front Immunol., 2022.10;13:960852.

KẾT QUẢ MỘT SỐ HOẠT ĐỘNG CAN THIỆP GIẢM TRIỆU CHỨNG TRẦM CẢM SAU SINH Ở BÀ MẸ SINH NON

Nông Minh Hoàng¹, Phạm Phương Lan¹, Vũ Văn Du¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: đánh giá kết quả một số hoạt động can thiệp giảm triệu chứng trầm cảm sau sinh ở bà mẹ sinh non tại Bệnh viện Phụ Sản Trung ương và Bệnh viện Phụ Sản Hà Nội từ tháng 11/2021 đến tháng 09/2023. **Phương pháp nghiên cứu:** nghiên cứu can thiệp trên 89 bà mẹ có điểm số EPDS \geq 13 điểm; hai chương trình can thiệp được triển khai gồm tư vấn tâm lý kết hợp sử dụng ứng dụng di động thông minh "Hỗ trợ sau sinh" và can thiệp tư vấn tâm lý đơn thuần. Thang đo EPDS (Edinburgh Postnatal Depression Scale) và đánh giá triệu chứng lâm sàng của trầm cảm trước và sau can thiệp được sử dụng để đánh giá kết quả can thiệp. **Kết quả:** Điểm số EPDS

giảm từ $15,6 \pm 2,9$ điểm trước can thiệp xuống $7,2 \pm 3,8$ sau can thiệp ($p < 0,05$). Sau can thiệp; tỷ lệ bà mẹ có điểm số EPDS \geq 13 điểm giảm xuống còn 10,1%; 10,1% bà mẹ có điểm EPDS từ 10-12 điểm và 79,8% bà mẹ có điểm EPDS dưới 10 điểm. Tất cả các triệu chứng lâm sàng của trầm cảm có tỷ lệ giảm sau can thiệp; sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Chỉ số hiệu quả can thiệp của các triệu chứng lâm sàng từ 50,8% đến 90,6%. **Kết luận:** biện pháp can thiệp tâm lý kết hợp sử dụng ứng dụng thông minh "Hỗ trợ sau sinh" và can thiệp tư vấn tâm lý đơn thuần có hiệu quả trong giảm triệu chứng trầm cảm sau sinh. Do đó, đây là những biện pháp can thiệp có thể xem xét triển khai trên nhóm đối tượng bà mẹ có dấu hiệu trầm cảm sau sinh. **Từ khóa:** tư vấn tâm lý, trầm cảm sau sinh, bà mẹ sinh non.

¹Bệnh viện Phụ sản Trung ương

Chịu trách nhiệm chính: Nông Minh Hoàng

Email: hoangnari@gmail.com

Ngày nhận bài: 14.11.2023

Ngày phản biện khoa học: 22.12.2023

Ngày duyệt bài: 15.01.2024

SUMMARY

EFFECTIVENESS OF SOME INTERVENTION ACTIVITIES IN REDUCING SYMPTOMS OF POSTPARTUM DEPRESSION IN MOTHERS