

ĐÁNH GIÁ TÍNH AN TOÀN CỦA LIỆU PHÁP GHÉP TẾ BÀO GỐC TRUNG MÔ DÂY RÓN KẾT HỢP PHỤC HỒI CHỨC NĂNG BỆNH NHÂN ĐỘT QUY NHỒI MÁU NÃO

Nguyễn Thị Ngọc Thủy^{1,✉}, Phùng Nam Lâm², Ngô Văn Đoan², Lê Thu Hương²
 Nguyễn Thị Phương Anh², Phạm Thị Bích², Nguyễn Trung Kiên², Hoàng Minh Đức²
 Nguyễn Quang Anh³, Nguyễn Thị Việt Hà³, Phạm Văn Minh³, Nguyễn Thanh Liêm²

¹Trường Đại học Y Dược Hải Phòng

²Bệnh viện Vinmec Times City - Hà Nội

³Bệnh viện Phục hồi chức năng Hà Nội

Liệu pháp tế bào gốc trung mô dây rốn được đánh giá là một liệu pháp tiềm năng và có hiệu quả phục hồi não trong điều trị nhiều bệnh lý thần kinh, trong đó có đột quy nhồi máu não. Nghiên cứu được thực hiện nhằm đánh giá tính an toàn của liệu pháp TBGMDR qua hai đường truyền tĩnh mạch và qua khoang tử cung trên bệnh nhân đột quy nhồi máu não. Phương pháp nghiên cứu là thử nghiệm lâm sàng pha I trên 10 bệnh nhân, đánh giá tính an toàn thông qua sự xuất hiện biến cố bất lợi (AE), biến cố bất lợi nghiêm trọng (SAE) và kết quả bước đầu qua thang đo NIHSS và FIM tại các thời điểm 3 tháng, 6 tháng, 12 tháng. Kết quả cho thấy không có bất kỳ SAE xảy ra, có 04 AE trên nhóm truyền tĩnh mạch và 06 AE trên nhóm truyền qua khoang tử cung, có sự cải thiện điểm NIHSS và điểm FIM sau 12 tháng can thiệp. Từ đó đưa ra kết luận, liệu pháp tế bào gốc trung mô dây rốn là an toàn và bước đầu có hiệu quả cải thiện di chứng thần kinh sau đột quy não, cần chuyển tiếp pha II để đánh giá tính hiệu quả.

Từ khóa: Đột quy, nhồi máu não, liệu pháp tế bào trung mô dây rốn, thử nghiệm lâm sàng, tính an toàn.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Đột quy nhồi máu não hay đột quy não do thiếu máu cục bộ là nguyên nhân hàng đầu gây tử vong và tàn tật trên toàn thế giới với tỷ lệ tử vong, tỷ lệ tàn tật và tỷ lệ tái phát cao.¹ Hàng năm có khoảng 795.000 bị đột quy não và 60% trong số đó tương đương với 465.000 người cần phục hồi chức năng.² Tại Việt Nam, tỷ lệ tử vong do đột quy kể từ năm 2013 cho tới nay giảm khoảng 17% so với trước kia nhưng số lượng bệnh nhân bị tàn tật do đột quy lại có xu hướng tăng mạnh, chiếm 90% các di chứng nặng nề như liệt nửa người, rối loạn nuốt, thất ngôn, viêm phổi, suy giảm trí nhớ...³ Tình trạng

thiếu máu cục bộ não dẫn đến sự thiếu hụt thần kinh và các biến chứng kể trên bất chấp có hay không có sự can thiệp của các liệu pháp cấp tính bảo vệ bệnh nhân khỏi tử vong.¹ Kết quả là cần có một phương pháp điều trị mới có thể kéo dài quá trình điều trị từ giai đoạn bảo vệ thần kinh ban đầu sang giai đoạn tái tạo muện, có thể đáp ứng được số lượng bệnh nhân đột quy ngày càng tăng.⁴ Những nghiên cứu gần đây cho thấy liệu pháp tái tạo dựa trên tế bào gốc có thể giải quyết nhu cầu lâm sàng kể trên. Tế bào gốc trung mô dây rốn sau khi truyền vào cơ thể có thể tham gia vào quá trình phục hồi tổn thương thông qua việc khu trú tại vị trí tổn thương ở não, tiết ra các chất kích thích phát triển mạch máu, kích hoạt quá trình điều hòa miễn dịch.^{5,6} Nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng trên người bị đột quy nhồi máu não bằng

Tác giả liên hệ: Nguyễn Thị Ngọc Thủy

Trường Đại học Y Dược Hải Phòng

Email: ntnthuy@hpmu.edu.vn

Ngày nhận: 28/06/2023

Ngày được chấp nhận: 30/07/2023

truyền tế bào gốc trung mô dây rốn đã cho thấy tính an toàn của liệu pháp và bước đầu giúp cải thiện chức năng thần kinh.⁷ Từ những kết quả bước đầu kể trên, chúng tôi thấy được giá trị tiềm năng ứng dụng to lớn của liệu pháp tế bào gốc trung mô dây rốn trên người bệnh đột quy nhồi máu não và tiến hành nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng này với mục tiêu: “Đánh giá mức độ an toàn của liệu pháp tế bào gốc trung mô dây rốn qua hai đường truyền tĩnh mạch và qua khoang tử cung kết hợp phục hồi chức năng di chứng thần kinh sau đột quy nhồi máu não tại Bệnh viện Vinmec Times City Hà Nội từ tháng 07/2021 đến tháng 09/2022”

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

1. Đối tượng

Bệnh nhân đột quy nhồi máu não có hồ sơ bệnh án hoặc giấy ra viện và/ hoặc có kết quả nhồi máu não trên phim chụp cộng hưởng từ sọ não hoặc CT- Scanner sọ não và thỏa mãn tiêu chí sau:

Tiêu chuẩn lựa chọn

- Tuổi: 40 - 75.
- Thời gian: từ khi đột quy đến khám sàng lọc ≤ 24 tháng.
- Toàn trạng ổn định: tự thở, không dùng thuốc vận mạch, không có hội chứng nhiễm trùng cấp, không có suy gan, suy tim, suy thận.

- Thang đo đột quy NIHSS ≥ 5.

- Đồng ý tham gia nghiên cứu.

Tiêu chuẩn loại trừ

- Bệnh nhân mắc các bệnh lý: suy gan, suy thận, rối loạn đông máu, ung thư, phụ nữ có thai.
- Phụ nữ có thai.
- Hôn mê, sống thực vật hoặc đang mở khí quản.
- Liệt hoàn toàn tứ chi.

2. Phương pháp

Thiết kế nghiên cứu

Thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên mở, không nhóm chứng, pha I đánh giá tính an toàn trên 10 bệnh nhân được chẩn đoán đột quy nhồi máu não. Nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng được phê duyệt bởi Hội đồng đạo đức Công ty CP BVĐK QT Vinmec số 48/2020/QĐ-VMC ngày 31/12/2020; Hội đồng đạo đức trong nghiên cứu Y sinh học Quốc gia số 3322/QĐ-BYT ngày 06/07/2021 và Hội đồng đạo đức Đại học Y Hà Nội (Số 674/GCN HỒĐĐNCYSH- ĐHYHN) cấp ngày 21/06/2022. Nghiên cứu này cũng được đăng ký trên trang ClinicalTrials.gov theo số NCT05292625.

Địa điểm và thời gian nghiên cứu

Tại Bệnh viện Vinmec Times City Hà Nội và Bệnh viện Phục hồi chức năng Hà Nội từ tháng 7/2021 đến tháng 9/2022.

Cỡ mẫu và chọn mẫu

10 Bệnh nhân thỏa mãn tiêu chí lựa chọn, phân nhóm ngẫu nhiên bằng hàm RAND trong excel vào hai nhóm bao gồm 5 bệnh nhân nhóm truyền tế bào gốc trung mô dây rốn qua đường tĩnh mạch và 5 bệnh nhân nhóm truyền tế bào gốc trung mô dây rốn qua khoang tử cung.

Quá trình can thiệp

- Thông tin chung về nghiên cứu và ký phiếu đồng ý tham gia: bệnh nhân và gia đình được giải thích về nghiên cứu, đặc biệt về nguy cơ rủi ro, tình nguyện tham gia nghiên cứu.

- Khám sàng lọc: khám lâm sàng, đánh giá điểm NIHSS, điểm FIM và làm các xét nghiệm về máu, MRI sọ não, Xquang tim phổi...

- Tiến hành can thiệp:

+ Chuẩn bị tế bào gốc trung mô dây rốn^{8,9}: dây rốn được thu nhập tại phòng sinh với sự đồng ý hiến tặng từ các sản phụ khỏe mạnh và gia đình. Một đoạn dây rốn dài trung bình 10 cm được thu nhập, bảo quản chuyển về phòng thí nghiệm để kiểm tra tính vô khuẩn, đánh giá di truyền, sàng lọc sơ cấp và thứ cấp

theo tiêu chuẩn của Hiệp hội quốc tế cho liệu pháp tế bào với 15 dòng tế bào ban đầu, sau đó chọn 10 dòng để sàng lọc bước tiếp theo và chỉ 1 dòng tế bào gốc trung mô dây rốn lựa chọn sử dụng trong nghiên cứu. Tế bào dây rốn tại Passage 3 sẽ được rửa đông tăng sinh đến P5 với phương pháp sản xuất thủ công để tạo ra một số lượng tế bào trung bình khoảng 500 triệu tế bào/mê. Các tế bào này sẽ được thu hoạch, kiểm tra chất lượng sản phẩm theo quy trình và phân chia vào các ống lưu trữ với mật độ từ 5 đến 10 triệu tế bào/ống và được lưu trữ ở nhiệt độ -196°C sẵn sàng sử dụng cho bệnh nhân khi có yêu cầu.

+ *Truyền tế bào gốc trung mô dây rốn*: Bệnh nhân sẽ được truyền tế bào gốc trung mô từ dây rốn kết hợp với tập PHCN:

- Liều truyền: $1,5 \times 10^6$ tế bào/kg cân nặng cơ thể.
- Đường truyền: Khoang tủy sống hoặc tĩnh mạch ngoại vi.
- Thời gian truyền: 30 phút.
- Số lần: 2 lần, mỗi lần cách nhau 3 tháng.
- Điều trị kết hợp: Tập phục hồi chức năng (30 buổi).

Biến số nghiên cứu

- *Tính an toàn*: Số lần các biến cố bất lợi (AE) và các biến cố bất lợi nghiêm trọng (SAE) xuất hiện từ lúc bệnh nhân ký vào phiếu chấp thuận tham gia nghiên cứu, bao gồm:

+ Các biến cố được xác định là do tiến triển tự nhiên của bệnh.

+ Việc ghi nhận AE/SAE sẽ được thực hiện tại tất cả các lần thăm khám, trong trường hợp bệnh nhân xin rút khỏi nghiên cứu vì bất kỳ lý do nào, việc theo dõi AE/SAE sẽ vẫn được thực hiện cho đến khi nghiên cứu kết thúc.

+ Các biến cố bất lợi không nghiêm trọng liên quan sẽ được được lưu hồ sơ cho đến lúc kết thúc nghiên cứu.

- Phương pháp thu thập thông tin đánh giá
+ Nhân viên y tế theo dõi và ghi nhận trong thời gian bệnh nhân nằm viện.

+ Do bệnh nhân tự báo cáo.

+ Nhân viên y tế cũng hỏi thông tin về các AE, SAE bệnh nhân hàng tháng bằng điện thoại.

+ Được thu thập khi bệnh nhân tái khám tại các thời điểm.

- Phương pháp xử lý các sự cố bất lợi

Nghiên cứu viên chính chịu trách nhiệm xử lý mọi trường hợp y tế khẩn cấp bao gồm SAE nếu xảy ra.

- Đánh giá kết quả bước đầu:

+ Thang đo mức độ đột quy não (NIHSS): bao gồm 11 mục, với tổng điểm tối đa là 42; chia thành 5 mức độ; điểm càng cao mức độ nghiêm trọng của đột quy não càng lớn.

+ Thang đo độc lập chức năng (FIM): gồm 13 mục vận động và 5 mục nhận thức, tổng điểm từ 18 đến 126 với điểm được chấm cho mỗi mục từ 1 đến 7 điểm. Điểm càng cao, khả năng độc lập chức năng càng tốt.

Xử lý số liệu

Các biến cố bất lợi, biến cố bất lợi nghiêm trọng được mô tả bằng các bảng tần suất với con số tuyệt đối, tỷ lệ % và khoảng tin cậy 95% CI. Thống kê mô tả với giá trị trung bình, trung vị, khoảng biến thiên, độ lệch chuẩn, tứ phân vị thứ nhất và tứ phân vị thứ ba được sử dụng cho các biến số liên tục.

III. KẾT QUẢ

Sàng lọc giai đoạn pha I bắt đầu diễn ra từ ngày 07/07/2021 đến ngày 03/08/2021. Bệnh nhân đầu tiên được đánh giá ban đầu và truyền tế bào gốc lần đầu vào 27/07/2021. Bệnh nhân cuối cùng đã hoàn thành tái khám sau 12 tháng vào ngày 13/09/2022 sau lần khám ban đầu.

Bảng 1. Thông tin chung về đối tượng nghiên cứu

Phân nhóm	STT	Giới	Tuổi (năm)	Thời gian đột quy (tháng)	Yếu tố nguy cơ	Bên liệt
Truyền tĩnh mạch	1	Nam	57	3	ĐTĐ	Cả hai
	2	Nam	59	5	THA, RL Lipid máu	Trái
	3	Nam	42	12	THA, RL lipid máu	Phải
	4	Nam	42	11	ĐTĐ	Phải
	5	Nữ	73	8	THA, RL lipid máu	Phải
Truyền khoang tùy sống	1	Nữ	53	19	Hẹp hở van tim	Phải
	2	Nam	46	5	THA, ĐTĐ	Phải
	3	Nam	49	12	không	Trái
	4	Nam	58	12	THA	Trái
	5	Nam	63	2	ĐTĐ, RL Lipid máu	Trái
<i>Trung bình</i>			54,3	8,9		
<i>Độ lệch chuẩn</i>			9,8	5,3		

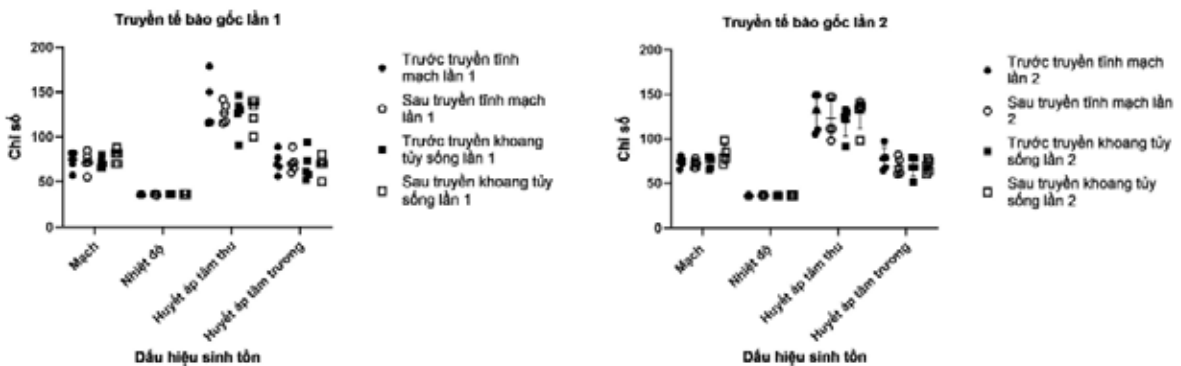
Có 8 bệnh nhân là nam và 2 bệnh nhân là nữ với độ tuổi trung bình là $54,3 \pm 9,8$ tuổi và thời gian đột quy trung bình $8,9 \pm 5,3$ tháng. Đa số bệnh nhân liệt một bên với 9 ca bệnh và có bệnh lý mạn tính kèm theo như THA, đái tháo đường, rối loạn Lipid máu.

Đặc điểm khối tế bào gốc trung mô dây rốn

- Cân nặng trung bình: $56,7 \pm 9,0$ kg.
- Số lượng tế bào gốc trung mô dây rốn trung bình: $85,9 \pm 14,7 \times 10^6$ /kg.
- Tỷ lệ TB sống sau rã đông cho 2 lần truyền: $99,7 \pm 0,1\%$ và $99,67 \pm 0,1\%$.

- Tỷ lệ CD105, CD73, CD 90 > 95%.
- Tỷ lệ các marker âm tính CD19, CD34, CD45, HLA-DR, CD11b < 2%.
- Karyotype bình thường.
- Có khả năng biệt hóa thành tế bào xương, sụn, mỡ.
- Khối tế bào âm tính với vi khuẩn, nấm và mycoplasma.
- Hàm lượng endotoxin < 5 EU/mL.

Khối tế bào gốc trung mô dây rốn đảm bảo tính an toàn trước truyền cho bệnh nhân.

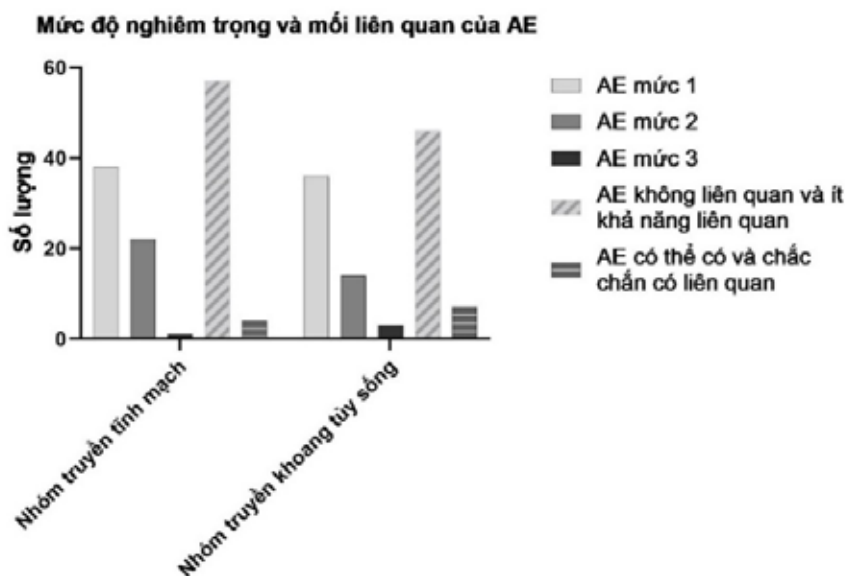


Hình 1. Dấu hiệu sinh tồn trước và sau truyền tế bào gốc

Các chỉ số về dấu hiệu sinh tồn trước và sau truyền tế bào gốc lần 1 và truyền tế bào gốc lần 2 không có sự khác biệt. Một số trường hợp có

chỉ số huyết áp tâm thu sau truyền tế bào gốc lần 1 ổn định hơn so với trước truyền.

Đặc điểm biến cố bất lợi và biến cố bất lợi nghiêm trọng



Hình 2. Mức độ nghiêm trọng và mối liên quan AE tới liệu pháp truyền tế bào gốc trung mô dây rốn

Tổng cộng có 114 biến cố được ghi nhận, trong đó không ghi nhận bất kỳ biến cố bất lợi nghiêm trọng và đại đa số các biến cố bất lợi mức độ nhẹ (1 & 2) và không liên quan tới liệu pháp tế bào.

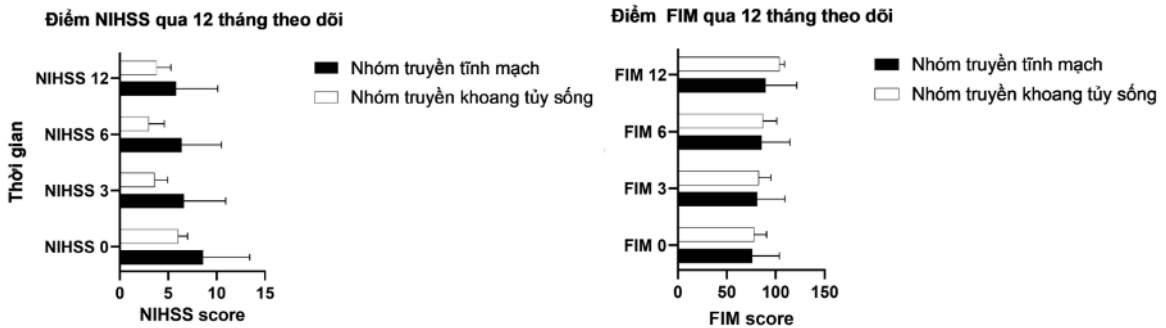
Bảng 2. Biến cố bất lợi liên quan tới liệu pháp tế bào gốc trung mô dây rốn

Bệnh nhân	Biến cố bất lợi ở nhóm đường truyền tĩnh mạch	Biến cố bất lợi ở nhóm đường truyền qua khoang tù sống
01		(1) Đau tại vị trí làm thủ thuật, VAS 2-3 điểm. (2) Chóng mặt nhẹ khi thay đổi tư thế.
02	(1) D-dimer tăng sau truyền lần 1 thời điểm 24 giờ.	(3) Đau tại vị trí làm thủ thuật, VAS 2-3 điểm.
03	(2) D-dimer tăng sau truyền lần 2 thời điểm 24 giờ. (3) Đau đầu, VAS 2 điểm, tự hết.	(4) Đau tại vị trí làm thủ thuật, VAS 2-3 điểm.
04		
05	(4) Co giật 2 cơn ngắn dưới 1 phút khi đang điều trị Covid tại bệnh viện đa khoa tuyến quận, không xử trí dùng thuốc.	(5) Đau tại vị trí làm thủ thuật, VAS 2-3 điểm. (6) Nổi 2 nốt nhỏ trên mặt, ngứa khi đang truyền kháng sinh.

Có 04 biến cố bất lợi được ghi nhận có liên quan tới liệu pháp tế bào gốc trong nhóm đường truyền tĩnh mạch, 06 biến cố bất lợi

liên quan tới liệu pháp trong nhóm truyền qua khoang tủy sống.

Hiệu quả bước đầu



Hình 3. Sự thay đổi điểm NIHSS và điểm FIM tại các thời điểm

Có sự cải thiện về điểm NIHSS và điểm FIM ở cả 2 nhóm truyền tế bào gốc trung mô dây rốn.

IV. BÀN LUẬN

Kết quả nghiên cứu pha I của chúng tôi trên 10 bệnh nhân đột quỵ nhồi máu não được truyền tế bào gốc trung mô dây rốn cho thấy liệu pháp này là an toàn, không ghi nhận biến cố bất lợi nghiêm trọng nào trong suốt thời gian 12 tháng theo dõi.

Biến cố bất lợi nghiêm trọng (SAE) là tình trạng tử vong xuất hiện với một tỷ lệ nhất định trong các nghiên cứu về lĩnh vực này trên thế giới,¹⁰ như trong nghiên cứu của tác giả Lee (2010), tỷ lệ này xuất hiện cao nhất là 25%; tỷ lệ 10% gặp trong nghiên cứu của hai tác giả Bhatia 2018 và tác giả Jin 2017 và thấp nhất là 4,5% được báo cáo trong nghiên cứu của tác giả Ghali 2016.¹¹⁻¹⁴ Với tỷ lệ tử vong 0% trong nghiên cứu của chúng tôi là một kết quả đáng mừng và cho thấy quy trình can thiệp truyền tế bào gốc trung mô dây rốn cho bệnh nhân của chúng tôi được xây dựng và tiến hành an toàn, chất lượng tốt.

Tỷ lệ xuất hiện biến cố bất lợi liên quan tới liệu pháp tế bào gốc trung mô dây rốn trong

nghiên cứu của chúng tôi là 10/114 biến cố ghi nhận và mức độ biến cố hầu hết là nhẹ. Với các biến cố xuất hiện triệu chứng như đau đầu, đau lưng, chóng mặt thời gian hết triệu chứng này ngắn, chỉ theo dõi triệu chứng hoặc sử dụng giảm đau bằng Paracetamol trong ít ngày. Với các biến cố liên quan tới chỉ số xét nghiệm D-dimer, không ghi nhận bất cứ biểu hiện gì về lâm sàng trong và sau truyền gợi ý về tình trạng tắc mạch hoặc huyết khối. Đồng thời trong quá trình theo dõi chỉ số này vào đợt truyền tế bào gốc trung mô dây rốn lần 2, cũng không có triệu chứng lâm sàng và kết quả xét nghiệm trong giới hạn bình thường. Sự xuất hiện của 1 trường hợp động kinh trong nghiên cứu của chúng tôi cũng tương đồng với kết quả đã được báo cáo của tác giả Lee (2010) và tác giả Moniche F (2012) với tỷ lệ động kinh lần lượt là 18,8% và 20%.^{11,15}

Nghiên cứu của chúng tôi đánh giá tính an toàn của liệu pháp tế bào gốc trung mô dây rốn cho bệnh nhân đột quỵ qua hai đường truyền tĩnh mạch và khoang tủy sống. Kết quả bước đầu cho thấy hầu như không có sự khác biệt về tính an toàn giữa hai đường truyền tế bào gốc trung mô dây rốn qua đường tĩnh mạch và

khoang tủy sống trong nghiên cứu của chúng tôi. Đây là một đóng góp tích cực trước khi xác định tính hiệu quả, tối ưu hóa lựa chọn đường truyền tế bào gốc trong điều trị cho bệnh nhân đột quỵ nhồi máu não. Đồng thời, số lượng tế bào gốc sử dụng cho bệnh nhân là $1,5 \times 10^6$ /kg cân nặng, truyền hai lần, mỗi lần cách nhau ba tháng cũng cho thấy giá trị an toàn trong ứng dụng liệu pháp tế bào trên người.

Kết quả nghiên cứu cơ thể thấy thang điểm NIHSS giảm dần từ $8,6 \pm 4,8$ điểm tại thời điểm ban đầu xuống $6,6 \pm 4,3$ tại thời điểm 3 tháng; $6,4 \pm 4,1$ tại thời điểm 6 tháng và còn $5,8 \pm 4,3$ điểm sau 12 tháng theo dõi ở nhóm truyền tế bào gốc trung mô dây rốn qua đường tĩnh mạch. Nhóm truyền tế bào gốc trung mô dây rốn qua khoang tủy sống cũng giảm từ $6,0 \pm 1,0$ điểm xuống $3,6 \pm 1,3$ tại thời điểm 3 tháng; $3,0 \pm 1,6$ và $3,8 \pm 1,5$ điểm sau 12 tháng. Đồng thời điểm chức năng độc lập FIM ở nhóm truyền qua đường tĩnh mạch tăng dần từ thời điểm ban đầu là $76,2 \pm 27,6$ lên $81,0 \pm 28,4$ tại thời điểm 3 tháng; $85,4 \pm 29,1$ tại thời điểm 6 tháng và $89,9 \pm 31,9$ tại thời điểm 12 tháng. Ở nhóm truyền tế bào gốc trung mô qua khoang tủy sống, điểm FIM cũng tăng từ $77,8 \pm 12,9$ lúc ban đầu đến $82,8 \pm 12,4$ tại thời điểm 3 tháng; $87,0 \pm 14,2$ tại thời điểm 6 tháng và $104,0 \pm 4,9$ tại thời điểm 12 tháng. Sự cải thiện mức độ đột quỵ não theo thang điểm NIHSS và khả năng độc lập chức năng FIM là một tín hiệu tích cực về hiệu quả của liệu pháp tế bào gốc trung mô dây rốn. Hạn chế trong nghiên cứu của chúng tôi là chưa so sánh sự thay đổi của những thang đo này trên đối tượng bệnh nhân nhóm chứng. Tuy nhiên, đây là nghiên cứu Pha I tập trung đánh giá tính an toàn của liệu pháp và từ kết quả này có rất nhiều điều đáng mong chờ ở quá trình theo dõi, đánh giá tiếp theo khi triển khai Pha II.

V. KẾT LUẬN

Kết quả nghiên cứu cho thấy truyền tế bào gốc trung mô dây rốn qua khoang tủy sống hay tĩnh mạch trong điều trị di chứng thần kinh sau đột quỵ do thiếu máu não là an toàn. Không ghi nhận biến cố bất lợi nghiêm trọng (SAE) nào liên quan tới liệu pháp. Bước đầu cho thấy hiệu quả của liệu pháp thông qua sự cải thiện điểm mức độ đột quỵ (NIHSS) và điểm độc lập chức năng (FIM) sau can thiệp truyền tế bào gốc trung mô dây rốn.

KIẾN NGHỊ

Nhóm nghiên cứu xin kiến nghị tiến hành tiếp nghiên cứu pha 2 theo đúng đề cương phê duyệt để đánh giá hiệu quả của liệu pháp truyền tế bào gốc trung mô dây rốn.

Lời cảm ơn

Tôi xin được trân trọng cảm ơn sự tài trợ của Quỹ Đổi mới sáng tạo Vingroup (VINIF) đã tài trợ cho tôi theo chương trình học bổng đào tạo tiến sĩ trong nước với mã số VINIF.2022.TS131.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Deng L, Peng Q, Wang H, et al. Intrathecal Injection of Allogenic Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stromal Cells in Treatment of Patients with Severe Ischemic Stroke: Study Protocol for a Randomized Controlled Observer-Blinded Trial. *Transl Stroke Res.* 2019; 10(2): 170-177. doi:10.1007/s12975-018-0634-y.
2. Le Danseur M. Stroke Rehabilitation. *Crit Care Nurs Clin North Am.* 2020; 32(1): 97-108. doi:10.1016/j.cnc.2019.11.004.
3. Chương trình Avant Phục hồi chức năng thần kinh sau đột quỵ não. Tài liệu lý thuyết rối loạn vận động và rối loạn nuốt. Published online 2007.

4. Brooks B, Ebedes D, Usmani A, Gonzales-Portillo JV, Gonzales-Portillo D, Borlongan CV. Mesenchymal Stromal Cells in Ischemic Brain Injury. *Cells*. 2022; 11(6): 1013. doi:10.3390/cells11061013.
5. Eckert MA, Vu Q, Xie K, et al. Evidence for high translational potential of mesenchymal stromal cell therapy to improve recovery from ischemic stroke. *J Cereb Blood Flow Metab Off J Int Soc Cereb Blood Flow Metab*. 2013; 33(9): 1322-1334. doi:10.1038/jcbfm.2013.91.
6. Hsuan YCY, Lin CH, Chang CP, Lin MT. Mesenchymal stem cell-based treatments for stroke, neural trauma, and heat stroke. *Brain Behav*. 2016; 6(10): e00526. doi:10.1002/brb3.526.
7. Li Z, Dong X, Tian M, et al. Stem cell-based therapies for ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Stem Cell Res Ther*. 2020; 11(1): 252. doi:10.1186/s13287-020-01762-z.
8. Hoang DM, Nguyen QT, Phan TTK, et al. Advanced cell-based products generated via automated and manual manufacturing platforms under the quality by design principle: Are they equivalent or different? *Heliyon*. 2023; 9(5): e15946. doi:10.1016/j.heliyon.2023.e15946.
9. Hoang VT, Trinh QM, Phuong DTM, et al. Standardized xeno- and serum-free culture platform enables large-scale expansion of high-quality mesenchymal stem/stromal cells from perinatal and adult tissue sources. *Cytotherapy*. 2021; 23(1): 88-99. doi:10.1016/j.jcyt.2020.09.004.
10. Li Z, Dong X, Tian M, et al. Stem cell-based therapies for ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Stem Cell Res Ther*. 2020; 11: 252. doi:10.1186/s13287-020-01762-z.
11. Lee JS, Hong JM, Moon GJ, et al. A long-term follow-up study of intravenous autologous mesenchymal stem cell transplantation in patients with ischemic stroke. *Stem Cells Dayt Ohio*. 2010; 28(6): 1099-1106. doi:10.1002/stem.430.
12. Bhatia V, Gupta V, Khurana D, Sharma RR, Khandelwal N. Randomized Assessment of the Safety and Efficacy of Intra-Arterial Infusion of Autologous Stem Cells in Subacute Ischemic Stroke. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2018; 39(5): 899-904. doi:10.3174/ajnr.A5586.
13. Jin Y, Ying L, Yu G, Nan G. Analysis of the long-term effect of bone marrow mononuclear cell transplantation for the treatment of cerebral infarction. *Int J Clin Exp Med*. 2017; 10: 3059-3068.
14. Ghali AA, Yousef MK, Ragab OA, ElZamarany EA. Intra-arterial Infusion of Autologous Bone Marrow Mononuclear Stem Cells in Subacute Ischemic Stroke Patients. *Front Neurol*. 2016; 7: 228. doi:10.3389/fneur.2016.00228.
15. Moniche F, Gonzalez A, Gonzalez-Marcos JR, et al. Intra-arterial bone marrow mononuclear cells in ischemic stroke: a pilot clinical trial. *Stroke*. 2012; 43(8): 2242-2244. doi:10.1161/STROKEAHA.112.659409.

Summary

SAFETY ASSESSMENT OF UMBILICAL CORD MESENCHYMAL STEM CELL TRANSPLANTATION IN COMBINATION WITH REHABILITATION IN ISCHEMIC STROKE PATIENTS

Umbilical cord mesenchymal stem cell therapy (UC-MSC) is evaluated as a potential and effective for brain recovering in the treatment of neurological diseases, including ischemic stroke. The study was conducted to evaluate the safety of UC-MSC therapy through two intravenous and intrathecal administration in the ischemic stroke patients. The method was a phase I clinical trial in 10 ischemic stroke patients, assessing safety through the occurrence of adverse events (AEs), serious adverse events (SAEs) and initial results through NIHSS and FIM at 3 months, 6 months and 12 months. The results showed that there was none of any SAEs, there were 4 AEs in the intravenous group and 6 AEs in the intrathecal group and there was an improvement in NIHSS score and FIM score after 12 months of intervention. We concluded that UC-MSC therapy is safe and initially effective in improving neurological sequelae after ischemic stroke, as such it is necessary to transition to phase II to further evaluate the UC-MSC effectiveness.

Keywords: Ischemic stroke- umbilical cord mesenchymal cell therapy- clinical trial- safety.