

NHẬN XÉT KẾT QUẢ LÂM SÀNG VÀ CHỨC NĂNG THÔNG KHÍ SAU ĐIỀU TRỊ BỆNH PHỔI TẮC NGHẼN MẠN TÍNH BẰNG TẾ BÀO GỐC TỰ THÂN TỪ MÔ MỠ

Nguyễn Thanh Thủy^{1,2,✉}, Nguyễn Huy Bình^{1,3}, Phan Thu Phương^{1,2},
Phạm Cẩm Phương^{1,3}, Ngô Trường Sơn³, Lê Việt Nam³, Nguyễn Đức Nghĩa^{1,2},
Đặng Thành Đô¹, Đào Ngọc Phú^{1,2}, Ngô Quý Châu^{1,4}

¹Trường Đại học Y Hà Nội,

²Trung tâm Hô hấp, Bệnh viện Bạch Mai,

³Trung tâm Y học hạt nhân và Ung bướu, Bệnh viện Bạch Mai,

⁴Bệnh viện đa khoa Tâm Anh

Nghiên cứu đánh giá kết quả lâm sàng và chức năng thông khí sau điều trị bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính bằng tế bào gốc tự thân từ mô mỡ. Nghiên cứu can thiệp thử nghiệm lâm sàng ở 20 bệnh nhân bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính trên 40 tuổi với FEV1 < 60% và có ít nhất 2 đợt cấp hoặc 1 đợt cấp nhập viện trở lên trong 12 tháng trước được điều trị bằng tế bào gốc tự thân từ mô mỡ từ 1/2018 đến 8/2020. Trong nghiên cứu 100% nam giới với tuổi trung bình 66,25 ± 6,65. 100% bệnh nhân thuộc GOLD D. Nghiên cứu cho thấy sự cải thiện có ý nghĩa về điểm CAT, mMRC, SGRQ, BDI, chỉ số BODE, khoảng cách đi bộ 6 phút tại thời điểm 3 tháng, 6 tháng sau truyền TBG tự thân từ mô mỡ lần 1 và lần 2 so với trước điều trị (P < 0,05). Chỉ số FVC, FEV1 tăng so với trước điều trị. Trung bình FEV1 (%) tăng từ 41,35 ± 12,283 (trước điều trị) lên 47,2 ± 10,63 (ở 6 tháng sau truyền TBG lần 2) (p > 0,05).

Từ khóa: Bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính, tế bào gốc mô mỡ.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính đang là gánh nặng về bệnh tật và kinh tế - xã hội, mặc dù có nhiều phương pháp điều trị từ không thuốc phổi hợp có thuốc được áp dụng. Trên thế giới, bệnh là nguyên nhân gây tử vong đứng hàng thứ tư,¹ và dự báo sẽ đứng thứ ba vào năm 2020.² Tại châu Á Thái Bình Dương, Việt Nam là nước có tần suất mắc bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính trung bình và nặng cao nhất chiếm 6,7% dân số.³

Đáp ứng viêm hệ thống đóng vai trò quan trọng trong cơ chế bệnh sinh của bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính. Muốn làm chậm tiến triển của bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính phải ngăn chặn được quá trình viêm này. Qua các nghiên

cứu trên mô hình động vật, tế bào gốc trung mô (mesenchymal stem cell - MSC) được thấy là loại tế bào gốc (TBG) đa năng có thể biệt hóa thành nhiều loại tế bào khác nhau như xương, mỡ, sụn, cơ, gan, thận, tim mạch, tế bào tiết insulin, thần kinh, tế bào khí quản...⁴⁻⁹ đồng thời, có khả năng di chuyển đến vùng tổn thương, có tính kháng viêm và điều hòa miễn dịch. Trong cơ thể, mô mỡ là nguồn cung cấp số lượng TBG trưởng thành nhiều nhất. Các nghiên cứu sử dụng TBG từ mô mỡ điều trị các bệnh lý khác nhau đã được thực hiện, trong đó có các bệnh lý phổi như: bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính, xơ phổi, tổn thương phổi cấp tính.¹⁰⁻¹² Với bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính, các nghiên cứu đã bước đầu cho thấy tính an toàn của việc truyền TBG tự thân từ mô mỡ, tuy nhiên còn hạn chế trong việc đánh giá về kết quả điều trị.¹³ Để tìm hiểu về vấn đề này, chúng tôi thực

Tác giả liên hệ: Nguyễn Thanh Thủy,

Trường Đại học Y Hà Nội

Email: thuynt@hmu.edu.vn

Ngày nhận: 20/10/2020

Ngày được chấp nhận: 28/12/2020

hiện nghiên cứu “Nhận xét kết quả lâm sàng và chức năng thông khí sau điều trị bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính bằng tế bào gốc tự thân từ mô mỡ” với mục tiêu nhận xét kết quả lâm sàng và chức năng thông khí của bệnh nhân bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính tại thời điểm 3 tháng và 6 tháng sau truyền tế bào gốc tự thân từ mô mỡ lần 1 và lần 2 tại Bệnh viện Bạch Mai.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

1. Đối tượng

20 bệnh nhân bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính điều trị tại trung tâm Hô hấp Bệnh viện Bạch Mai.

Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân

- Nam và nữ, trong độ tuổi từ 40 đến 80,
- Bệnh nhân được chẩn đoán bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính theo GOLD 2016 14 và chẩn đoán sau 40 tuổi.
- FEV1 \leq 60% (giá trị lý thuyết của bệnh nhân).
- Có ít nhất 2 đợt cấp hoặc ít nhất 1 đợt cấp phải nhập viện trong 1 năm trước đó.
- Đồng ý tham gia nghiên cứu và ký vào giấy tình nguyện chấp thuận tham gia nghiên cứu.

Tiêu chuẩn loại trừ

- Có các bệnh phổi khác kèm theo (hen, lao tiến triển, xơ phổi vô căn, ung thư phổi, bụi phổi...).
- Chẩn đoán xác định thiếu hụt men α 1 - antitrypsin.
- Cân nặng < 40kg.
- Đang có bệnh lý nhiễm trùng hoặc có đợt cấp bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính nhập viện trong vòng 4 tuần trước.
- Đang hút thuốc hoặc mới bỏ hút thuốc trong 6 tháng.
- Đang cho con bú, đang có thai hay dự định có thai.
- Bệnh tim mạch không ổn định hoặc

đe dọa tử vong: Suy tim có phân suất tống máu thất trái < 40%; nhồi máu cơ tim hoặc đau ngực không ổn định trong 6 tháng qua; bệnh van tim, bệnh cơ tim, bệnh tim bẩm sinh; rối loạn nhịp tim nghiêm trọng.

- Bệnh gan không ổn định như xơ gan, hội chứng não gan, rối loạn đông máu, giảm albumin máu, viêm gan B, C tiến triển...
- Suy thận (creatinin > 2 mg/dl).
- Đái tháo đường không kiểm soát được.
- Những bệnh lý/ bất thường khác trước đây hoặc hiện tại của bệnh nhân... không ổn định có ý nghĩa về mặt lâm sàng. Có nghĩa là bất kỳ bệnh lý nào, theo ý kiến của các nghiên cứu viên, sẽ làm cho đối tượng có nguy cơ mất an toàn khi tham gia nghiên cứu, hoặc làm ảnh hưởng đến phân tích hiệu quả và an toàn nếu bệnh lý đó trầm trọng thêm trong quá trình nghiên cứu.
- Có tiền sử hoặc đang được chẩn đoán mắc ung thư, có bất thường về tăng sinh tế bào như u nang buồng trứng, loạn sản tế bào niêm mạc dạ dày...
- Suy giảm miễn dịch hoặc sử dụng thuốc ức chế TNF trong vòng 3 tháng trước.
- Dùng thuốc ức chế miễn dịch (azathioprine, methotrexate, ...) trong vòng ít nhất 8 tuần trước.
- Tiền sử dị ứng thuốc gây tê, gây mê không dung nạp được khi làm test kích thích.
- Bệnh nhân có bất kỳ bệnh lý nào mà đánh giá thời gian sống thêm < 6 tháng.
- Bệnh nhân không có khả năng thực hiện các nghiệm pháp và đánh giá cần thiết trong quá trình tham gia nghiên cứu hoặc bệnh nhân đang tham gia vào nghiên cứu khác.

2. Phương pháp

Thiết kế nghiên cứu

Can thiệp thử nghiệm lâm sàng

Thời gian nghiên cứu: 1/2018 - 8/2020

Địa điểm nghiên cứu: Trung tâm Hô hấp, Đơn vị Gen và Tế bào gốc - Trung tâm Y học hạt nhân và Ung Bướu, Trung tâm Huyết học và Truyền máu thuộc Bệnh viện Bạch Mai.

Tổ chức phối hợp thực hiện: Viện nghiên cứu khoa học Y dược lâm sàng 108, Viện huyết học và truyền máu Trung ương.

Đơn vị trực tiếp phối hợp nghiên cứu: Khoa Sinh học phân tử - Bệnh viện Trung ương Quân đội 108, Ngân hàng Tế bào gốc - Viện Huyết học và Truyền máu Trung ương.

Kinh phí nghiên cứu: Nguồn ngân sách nhà nước

Cỡ mẫu: Thuận tiện

Phương pháp thu thập số liệu

Tất cả số liệu thu thập được theo một mẫu hồ sơ bệnh án nghiên cứu thống nhất, thông tin được lấy qua phỏng vấn, thăm khám trực tiếp trên bệnh nhân.

Các bước tiến hành

Bước 1: Phỏng vấn, khám lâm sàng và phân loại giai đoạn bệnh phổi tắc nghẽn mãn tính cho bệnh nhân.

Bước 2: Thăm dò cận lâm sàng sàng lọc bệnh nhân theo tiêu chuẩn lựa chọn, loại trừ.

Bước 3: Đánh giá lâm sàng và chức năng thông khí trước can thiệp gồm:

Tần số đợt cấp trong vòng 12 tháng trước; đánh giá chất lượng cuộc sống sức khỏe bằng bộ câu hỏi St. Georges Respiratory Questionnaire (SGRQ) (gồm A1 - lĩnh vực về triệu chứng hô hấp, A2 - lĩnh vực về hoạt động thể chất, A3 - lĩnh vực về ảnh hưởng xã hội),¹⁵ bộ câu hỏi COPD Assessment Test (CAT);¹⁶ đánh giá mức độ khó thở bằng Modified Medical Research Council (mMRC),¹⁴ tính chỉ số BODE,¹⁷ tính chỉ số BDI,¹⁸ đo khoảng cách đi bộ 6 phút (The Six Minute Walking Test - 6MWT);¹⁹ đo chức năng thông khí.¹⁴

Bước 4: Tiến hành can thiệp

- Chọc hút thu gom mỡ: Tiến hành tại phòng mổ. Vị trí hút mỡ là mô mỡ dưới da quanh rốn.

Gây tê tại chỗ bằng Lidocain. Hút mỡ bằng kim hút mỡ chuyên dụng.

- Tách chiết TBG tự thân từ mô mỡ bằng Adistem Kit và tạo huyết tương giàu tiểu cầu từ 20 ml máu toàn phần.

- Đánh giá chất lượng khối TBG từ mô mỡ.

- Thực hiện truyền TBG tự thân từ mô mỡ: khối TBG tự thân từ mô mỡ được chia làm 2 phần. Một phần được trộn với huyết tương giàu tiểu cầu và kích hoạt ánh sáng bằng máy AdiStem™ AdiLight LED sau đó truyền tĩnh mạch luôn cho bệnh nhân, một phần được bảo quản trong bình Ni tơ lỏng để truyền tĩnh mạch cho bệnh nhân sau truyền TBG lần 1 từ 6 tháng.

Bước 5: Đánh giá lại lâm sàng và chức năng thông khí tại thời điểm 3 tháng, 6 tháng sau truyền TBG tự thân từ mô mỡ lần 1 và lần 2. Tổng thời gian theo dõi tối thiểu 12 tháng. Trong thời gian nghiên cứu bệnh nhân dùng thuốc nền điều trị bệnh phổi tắc nghẽn mãn tính theo hướng dẫn của GOLD 2016.¹⁴

Các chỉ số nghiên cứu

- Thông tin hành chính: họ tên, tuổi, giới, nghề nghiệp, địa chỉ.

- Tiền sử hút thuốc lá, thuốc lào, tiền sử dị ứng, tiền sử bệnh liên quan bệnh phổi tắc nghẽn mãn tính, bệnh đồng mắc.

- Lâm sàng: BMI, điểm CAT, điểm mMRC, điểm BDI, điểm SGRQ, chỉ số BODE, khoảng cách đi bộ 6 phút.

- Chức năng thông khí: FVC, FEV1, FEV1/FVC.

3. Xử lý số liệu

Xử lý số liệu bằng phần mềm SPSS 22.0

3.4 Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu được Hội đồng đạo đức Bệnh viện Bạch Mai thông qua theo GCN số 86/HĐĐĐ ký ngày 12/10/2016 và Ban đạo đức nghiên cứu y sinh học Bộ y tế thông qua theo GCN 61/CN - HĐĐĐ ký ngày 27/7/2018). Bệnh nhân được cung cấp đầy đủ thông tin bằng “phiếu cung cấp thông tin dành cho đối tượng

“nghiên cứu” và khi đồng ý tham gia sẽ ký “phiếu chấp thuận tình nguyện tham gia nghiên cứu”.

III. KẾT QUẢ

1. Đặc điểm chung

Trong nghiên cứu, các bệnh nhân đều thuộc giới nam với độ tuổi trung bình là $66,25 \pm 6,65$, thấp nhất là 55 tuổi, cao nhất là 75 tuổi. Tất cả bệnh nhân đều đã từng hút thuốc lá, thuốc lào với 11/20 bệnh nhân có số bao - năm hút thuốc từ 20 bao - năm trở lên, số bao - năm trung bình là $23,28 \pm 11,06$. Thời gian mắc bệnh tính từ khi được chẩn đoán bệnh phổi tắc nghẽn

mãn tính trung bình là $6,37 \pm 2,87$ (năm). 19/20 bệnh nhân có từ 2 đợt cấp trở lên trong vòng 12 tháng trước và 6/20 bệnh nhân có đợt cấp phải nhập viện. Chỉ số BMI trung bình là $22,4 \pm 2,67$ (kg/m²), thấp nhất là 17,2 (kg/m²), cao nhất là 30,1 (kg/m²).

Các bệnh nhân đều thuộc bệnh phổi tắc nghẽn mãn tính nhóm D theo phân loại của GOLD 2016. 13/20 (65%) bệnh nhân có ảnh hưởng mức độ trung bình - nặng lên chất lượng cuộc sống theo thang điểm CAT và 15/20 (75%) bệnh nhân có mức độ tắc nghẽn đường dẫn khí từ nặng đến rất nặng. (bảng 1)

Bảng 1. Đặc điểm chung và mức độ nặng của nhóm đối tượng nghiên cứu (N = 20)

Chỉ số	Kết quả	Chỉ số	Kết quả
Tuổi (năm)	$66,3 \pm 6,7$	Điểm CAT n (%)	
Giới nam n (%)	20 (100%)	10 - 20	7 (35)
Số bao - năm thuốc lá	$23,3 \pm 11,1$	21 - 30	10 (50)
Thời gian mắc bệnh (năm)	$6,4 \pm 2,9$	31 - 40	3 (15)
Đợt cấp trong 12 tháng trước n (%)		Điểm mMRC n (%)	
2	15 (75)	1	2 (10)
> 2	4 (20%)	2	15 (75)
Nhập viện	6 (30%)	3	3 (10)
BMI (kg/m ²)	$22,4 \pm 2,67$	Mức độ tắc nghẽn đường dẫn khí n (%)	
Tăng huyết áp n (%)	5 (25)	FEV1 \geq 50%	5 (25)
Đái tháo đường n (%)	1 (5)	FEV1 30 - 49%	11 (55)
Phi đại tiền liệt tuyến n (%)	8 (40)	FEV1 < 30%	4 (20)
Nhân tuyến giáp lạnh tính n (%)	7 (35)	Phân loại theo GOLD 2016 n (%)	
Tiền sử bệnh khác n (%)	4 (20%)	GOLD D	(100)

Kết quả lâm sàng và chức năng thông khí tại thời điểm 3 tháng và 6 tháng sau truyền tế bào gốc tự thân từ mô mỡ lần 1 và lần 2

Kết quả lâm sàng tại thời điểm 3 tháng và 6 tháng sau truyền tế bào gốc tự thân từ mô mỡ lần 1 và lần 2.

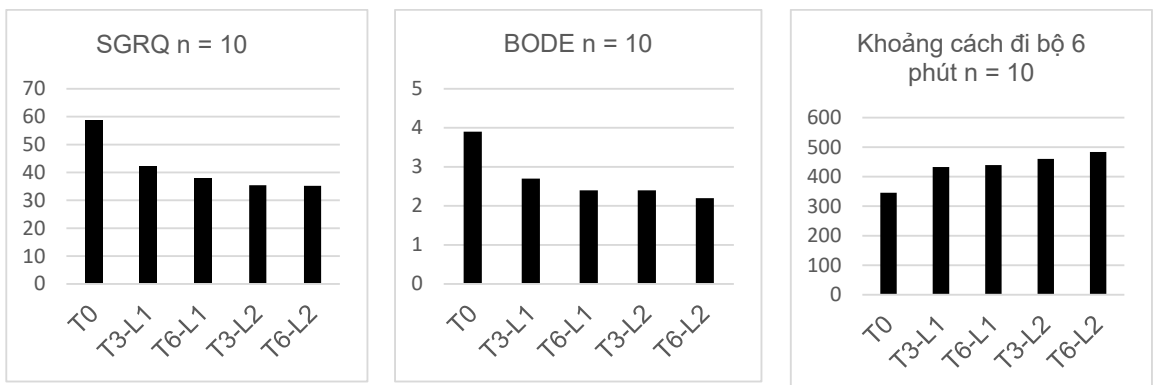
Trong nghiên cứu, 20/20 bệnh nhân theo dõi qua thời điểm 3 tháng và 6 tháng sau truyền TBG tự thân từ mô mỡ lần 1. Tại hai thời điểm này, giá trị trung bình của điểm CAT, mMRC, SGRQ, BDI, chỉ số BODE và khoảng cách đi bộ 6 phút đều cải thiện so với trước điều trị. (bảng 2)

Bảng 2. Kết quả lâm sàng tại thời điểm 3 tháng và 6 tháng sau truyền TBG tự thân từ mô mỡ lần 1 (N = 20)

Chỉ số	Trước truyền TBG (T0)	3 tháng sau truyền TBG lần 1 (T3 - L1)		6 tháng sau truyền TBG lần 1 (T6 - L1)			
	Trung bình (SD)	Trung bình (SD)	Z T0 - T3/1	p	Trung bình (SD)	Z T0 - T6/1	P
CAT	23,2 (6,1)	17,7 (6,5)	5,5	0,001	17,2 (5,1)	6,0	0,000
mMRC	2,1 (0,5)	1,6 (0,5)	0,5	0,004	1,2 (0,5)	0,9	0,000
BDI	5,2 (1,2)	6 (0,7)	- 0,8	0,002	6,4 (1,3)	- 1,2	0,001
BODE	3,8 (1,3)	2,6 (1,4)	1,2	0,000	2,5 (1,5)	1,4	0,000
6MWT (mét)	370,7 (81)	441,5 (89,3)	- 70,8	0,001	450,1 (93,8)	- 77,6	0,001
Điểm SGRQ							
A1	58,1 (11,4)	28,2 (12,3)	29,9	0,000	25,3 (10,8)	32,8	0,000
A2	69,4 (14,8)	58,7 (15,4)	10,7	0,006	56,2 (9,7)	13,2	0,000
A3	51,2 (17,1)	36,9 (10,8)	14,3	0,005	32,3 (11)	18,9	0,000
Tổng điểm	57,9 (13,4)	42,1 (9,8)	15,8	0,000	38,4 (9,5)	19,5	0,000

*p: tính bằng paired - sample T - test, so sánh sự thay đổi so với trước truyền TBG tại các thời điểm tương ứng của các chỉ số: CAT, mMRC, BDI, BODE, 6MWT, SGRQ.

Trung bình tổng điểm SGRQ giảm rõ tại thời điểm 3 tháng và có xu hướng duy trì đến thời điểm 6 tháng sau truyền TBG lần 1. Giá trị trung bình của BODE cũng giảm tại thời điểm 3 tháng và duy trì đến thời điểm 6 tháng sau truyền TBG lần 1. Giá trị trung bình của khoảng cách đi bộ 6 phút tăng rõ trong thời gian 3 tháng sau truyền TBG lần 1 và xu hướng tăng ít hơn trong thời gian 3 tháng tiếp theo đến thời điểm 6 tháng sau ghép TBG lần 1. (Biểu đồ 1)



T0: Trước truyền TBG, T3 – L1: 3 tháng sau truyền TBG lần 1, T6 – L1: 6 tháng sau truyền TBG lần 1
T3 - L2: 3 tháng sau truyền TBG lần 2, T6 - L2: 6 tháng sau truyền TBG lần 2

Biểu đồ 1. Biến thiên thay đổi của SGRQ, BODE, khoảng cách đi bộ 6 phút tại thời điểm

trước truyền TBG và 3 tháng, 6 tháng sau truyền TBG lần 1

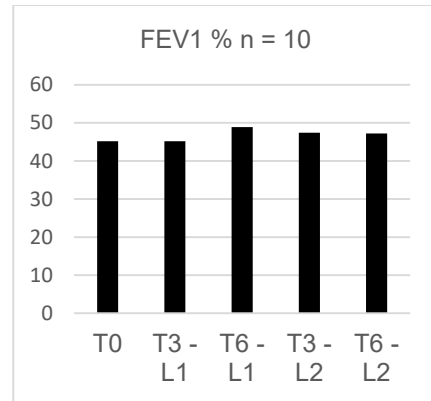
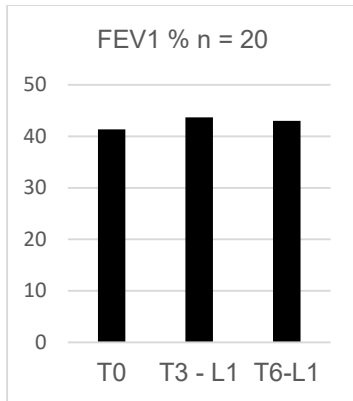
19/20 bệnh nhân theo dõi qua thời điểm 3 tháng sau truyền TBG tự thân từ mô mỡ lần 2 và 10/10 bệnh nhân theo dõi qua thời điểm 6 tháng sau truyền TBG tự thân từ mô mỡ lần 2. Tại hai thời điểm này, giá trị trung bình của điểm CAT, mMRC, SGRQ, BDI, chỉ số BODE và khoảng cách đi bộ 6 phút cũng cải thiện so với thời điểm trước điều trị với $p < 0,05$. (bảng 3)

Bảng 3. Kết quả lâm sàng tại thời điểm 3 tháng và 6 tháng sau truyền TBG tự thân từ mô mỡ lần 2

Chỉ số	Trước truyền TBG (T0) (n = 19)	3 tháng sau truyền TBG lần 2 (T3 - L2) (n = 19)		Trước truyền TBG (T0) (n = 10)	6 tháng sau truyền TBG lần 2 (T6 - L2) (n = 10)			
	Trung bình (SD)	Trung bình (SD)	Z T0 - T3/2	P	Trung bình (SD)	Trung bình (SD)	Z T0 - T6/2	P
CAT	22,8 (6)	16,3 (6,0)	6,5	0,000	24,1 (6,5)	14,4 (6,3)	9,7	0,000
mMRC	2,1 (0,5)	1,2 (0,6)	0,8	0,000	2,0 (0,5)	1,2 (0,4)	0,8	0,000
BDI	5,3 (1,1)	6,5 (1,5)	- 1,2	0,005	5,4 (1,1)	6,7 (1,6)	- 1,3	0,006
BODE	3,8 (1,3)	2,4 (1,5)	1,4	0,000	3,9 (1,5)	2,2 (1,5)	1,7	0,001
6MWT (mét)	370,7 (1)	462,1 (80,4)	- 91,5	0,001	345,5 (87,2)	483,5 (92,5)	- 138	0,003
Điểm GRQ								
A1	57,4 (11,2)	22,9 (12,9)	34,4	0,000	61,8 (13,1)	36,6 (15,9)	25,2	0,001
A2	68,6 (14,0)	57,3 (10,2)	10,9	0,001	69,7 (12,6)	52,2 (10,2)	17,5	0,000
A3	50,4 (17,2)	30,9 (15,6)	19,5	0,000	50,6 (15,9)	26,3 (15,1)	24,6	0,002
Tổng điểm	57 (13,1)	37,5 (11,4)	19,4	0,000	58,5 (11,8)	35,5 (11,9)	22,9	0,000

*p: tính bằng paired - sample T - test, so sánh sự thay đổi so với trước truyền TBG tại các thời điểm tương ứng của các chỉ số: CAT, mMRC, BDI, BODE, 6MWT, SGRQ

Trong 10 bệnh nhân theo dõi đến thời điểm 6 tháng sau truyền TBG lần 2, nghiên cứu nhận thấy trung bình tổng điểm SGRQ, BODE giảm rõ trong 3 tháng sau truyền TBG lần 1 và có xu hướng biến thiên ít đến thời điểm 6 tháng sau truyền TBG lần 2. Giá trị trung bình của khoảng cách đi bộ 6 phút tăng rõ trong thời gian 3 tháng sau truyền TBG lần 1 và xu hướng tăng đều mỗi 3 tháng đến thời điểm 6 tháng sau ghép TBG lần 2. (Biểu đồ 2)



T0: Trước truyền TBG, T3 – L1: 3 tháng sau truyền TBG lần 1, T6 – L1: 6 tháng sau truyền TBG lần 1, T3 - L2: 3 tháng sau truyền TBG lần 2, T6 - L2: 6 tháng sau truyền TBG lần 2

Biểu đồ 2. Biến thiên thay đổi của SGRQ, BODE, khoảng cách đi bộ 6 phút tại thời điểm trước truyền TBG và 3 tháng, 6 tháng sau truyền TBG lần 2

Kết quả chức năng thông khí tại thời điểm 3 tháng và 6 tháng sau truyền tế bào gốc tự thân từ mô mỡ lần 1 và lần 2

Tại thời điểm 3 tháng và 6 tháng sau truyền TBG tự thân từ mô mỡ lần 1 có sự cải thiện về chỉ số FVC và FEV1. Mức tăng của FEV1 (lít) và FEV1 (%) ít và chưa có ý nghĩa thống kê. (Bảng 4).

Bảng 4. Kết quả chức năng thông khí tại thời điểm 3 tháng và 6 tháng sau truyền tế bào gốc tự thân từ mô mỡ lần 1 (N = 20)

Chỉ số	Trước truyền TBG (T0)	3 tháng sau truyền TBG lần 1 (T3 - L1)		6 tháng sau truyền TBG lần 1 (T6 - L1)			
	Trung bình (SD)	Trung bình (SD)	Z T0 - T3/1	p	Trung bình (SD)	Z T0 - T6/1	P
FVC (lít)	2,1 (0,56)	2,3 (0,56)	- 0,08	0,525	2,49 (0,85)	- 0,36	0,029
FVC (%)	66,5 (19,15)	71,0 (18,6)	- 2,58	0,532	73,7 (23,1)	- 7,2	0,083
FEV1 (lít)	0,99 (0,28)	1,02 (0,33)	- 0,01	0,702	1,03 (0,35)	- 0,05	0,27
FEV1 (%)	41,4 (12,28)	43,68 (13,89)	- 1,16	0,497	43,0 (13,85)	- 1,65	0,296
FEV1/FVC	45,2 (6,35)	44,68 (5,89)	0,37	0,799	42,7 (8,34)	2,5	0,136

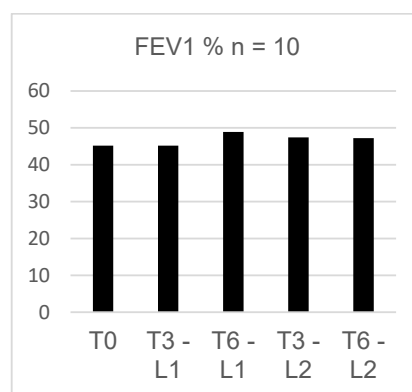
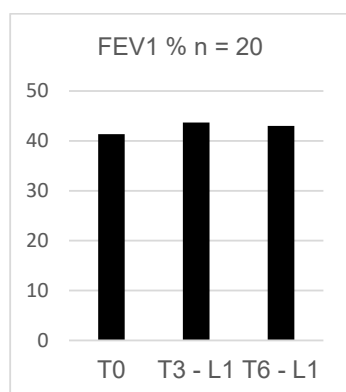
*p: tính bằng paired - sample T - test, so sánh sự thay đổi so với trước truyền TBG tại các thời điểm tương ứng của các chỉ số: FVC, FEV1, FEV1/FVC

Tại thời điểm 3 tháng và 6 tháng sau truyền TBG lần 2, chỉ số FEV1 (%) tăng nhiều hơn so với trước điều trị, 3 tháng và 6 tháng sau truyền TBG lần 1, tuy nhiên chưa có ý nghĩa thống kê.

Bảng 5. Kết quả chức năng thông khí tại thời điểm 3 tháng và 6 tháng sau truyền tế bào gốc tự thân từ mô mỡ lần 2

Chỉ số	Trước truyền TBG (T0) (n = 19)	3 tháng sau truyền TBG lần 2 (T3 - L2) (n = 19)		P	Trước truyền TBG (T0) (n = 10)	6 tháng sau truyền TBG lần 2 (T6 - L2) (n = 10)		P
	Trung bình (SD)	Trung bình (SD)	Z T0 - T3/2		Trung bình (SD)	Trung bình (SD)	Z T0 - T6/2	
FVC (lít)	2,19 (0,56)	2,26 (0,54)	- 0,08	0,729	2,31 (0,49)	2,28 (0,5)	0,03	0,577
FVC (%)	68,42 (17,58)	72,26 (16,46)	- 3,84	0,260	75,2 (16,17)	74,7 (11,3)	0,5	0,356
FEV1 (lít)	1,01 (0,27)	1,03 (0,33)	- 0,01	0,543	1,02 (0,22)	1,05 (0,28)	- 0,03	0,836
FEV1 (%)	42,53 (11,40)	44,58 (13,69)	- 2,05	0,261	45,2 (9,66)	47,2 (10,63)	- 2,0	0,912
FEV1/FVC	45,05 (6,49)	45,26 (6,48)	- 0,21	0,888	45,6 (7,12)	45,6 (7,55)	0,0	1,000

*p: tính bằng paired - sample T - test, so sánh sự thay đổi so với trước truyền TBG tại các thời điểm tương ứng của các chỉ số: FVC, FEV1, FEV1/FVC



T0: Trước truyền TBG, T3 - L1: 3 tháng sau truyền TBG lần 1, T6 - L1: 6 tháng sau truyền TBG lần 1, T3 - L2: 3 tháng sau truyền TBG lần 2, T6 - L2: 6 tháng sau truyền TBG lần 2

Biểu đồ 3. Biến thiên của FEV1 % tại thời điểm trước truyền TBG, 3 tháng, 6 tháng sau truyền TBG lần 1, 3 tháng, 6 tháng sau truyền TBG lần 2

Chỉ số FEV1% biểu thị cho mức độ tắc nghẽn đường dẫn khí. Biểu đồ 2 về biến thiên của chỉ số này cho thấy FEV1% có xu hướng tăng không đáng kể tại các thời điểm so với trước truyền TBG.

IV. BÀN LUẬN

Trong nghiên cứu, 20 bệnh nhân đều thuộc nhóm D theo phân loại bệnh phổi tắc nghẽn mãn tính của GOLD 2016. Với nhóm phân loại này, các bệnh nhân đều có tình trạng khó thở nặng với điểm mMRC trung bình lớn hơn độ 2 (đi chậm hơn do khó thở hoặc dừng lại để thở khi đi cạnh người cùng tuổi). Đồng thời, các bệnh nhân đều có mức độ ảnh hưởng của bệnh lên chất lượng cuộc sống từ trung bình đến nặng với chỉ số CAT, SGRQ, BDI ở mức cao. Chỉ số BODE là một yếu tố tiên lượng tử vong độc lập trong bệnh phổi tắc nghẽn mãn tính dao động từ 0 đến 10, Các bệnh nhân trong nghiên cứu có chỉ số BODE trung bình là $3,8 \pm 1,3$. Kết quả này cho thấy khả năng sống sót đến 4 năm chỉ khoảng 67%.¹⁷ Các bệnh nhân được chọn trong nghiên cứu này tương tự với tiêu chí lựa chọn bệnh nhân của các nghiên cứu thử nghiệm hiện tại về điều trị COPD bằng tế bào gốc tự thân từ mô mỡ như nghiên cứu của Ross và Cộng sự (Cs) (ClinicalTrials.gov Identification: NCT02216630),²⁰ Sharon McQuillan và Cs (ClinicalTrials.gov Identification: NCT01559051),²¹ Kristin Comella và Cs (ClinicalTrials.gov Identification: NCT02041000).¹³

Cơ chế tác động chính của TBG trung mô trong bệnh phổi tắc nghẽn mãn tính bao gồm ức chế đáp ứng viêm quá mức trong bệnh phổi tắc nghẽn mãn tính, điều chỉnh sự mất cân bằng Protease - kháng Protease, ức chế apoptosis phế nang, thay đổi stress oxy hóa, sửa chữa biểu mô và nội mô phổi, kháng khuẩn và giảm áp lực động mạch phổi. Với cơ chế này, liệu pháp TBG có thể làm giảm tần suất các đợt cấp, cải thiện triệu chứng khó thở, tăng khả năng gắng sức, cải thiện chất lượng cuộc sống. Trên thực tế, việc áp dụng liệu pháp tế bào gốc trong điều trị bệnh phổi tắc nghẽn mãn tính vẫn còn nhiều thách thức do số lượng các nghiên cứu lâm sàng chưa nhiều. Một loạt nghiên cứu đã được tiến hành như Ross và Cs,²⁰ Fisher - laycock và Cs,²² Sharon McQuillan và Cs (2012),²¹ Kristin Comella

và Cs.¹³ Tuy nhiên, mới có nghiên cứu của Kristin Comella và Cs hoàn thành và mới công bố về tính an toàn của việc điều trị TBG từ mô mỡ, còn chưa có những công bố về hiệu quả của liệu pháp này. Một số nghiên cứu sử dụng TBG từ tủy xương và một nghiên cứu sử dụng TBG từ máu cuống rốn trong điều trị bệnh phổi tắc nghẽn mãn tính trên cơ mẫu nhỏ đã công bố cho thấy có cải thiện về chất lượng cuộc sống của bệnh nhân bệnh phổi tắc nghẽn mãn tính.^{23 - 27} Nghiên cứu của chúng tôi được coi là một trong những thử nghiệm đầu tiên về điều trị bệnh phổi tắc nghẽn mãn tính bằng TBG tự thân từ mô mỡ và cũng đã cho thấy tính an toàn của liệu pháp này. 20 bệnh nhân được theo dõi hàng tháng cho đến tối thiểu 12 tháng tính từ sau truyền TBG tự thân từ mô mỡ lần 1. Tại thời điểm 3 tháng, 6 tháng sau truyền TBG tự thân từ mô mỡ lần 1 và lần 2, nghiên cứu đều ghi nhận được sự cải thiện rõ về mức độ khó thở, khả năng gắng sức và chất lượng cuộc sống. Sự cải thiện về mức độ khó thở được thể hiện ở chỉ số MRC với giá trị trung bình giảm còn $1,2 \pm 0,4$ tại thời điểm 6 tháng sau truyền TBG lần 2 ($p < 0,05$). Phần lớn bệnh nhân chỉ khó thở khi đi nhanh hoặc leo dốc. Mức độ khó thở cải thiện có ý nghĩa ở chỉ số SGRQ - A1 (lĩnh vực về tần suất và mức độ triệu chứng). Sự cải thiện về khả năng gắng sức thể hiện ở sự tăng lên giá trị trung bình của BDI và khoảng cách đi bộ 6 phút. Khoảng cách đi bộ 6 phút tăng rõ rệt tại thời điểm 6 tháng sau truyền TBG lần 1 ($450,1 \pm 93,8$ mét ($n = 20$)) và tiếp tục tăng tại thời điểm 6 tháng sau truyền TBG lần 2 ($483,5 \pm 92,5$ mét ($n = 10$)) so với trước điều trị ($370,7 \pm 80,95$ mét ($n = 20$)) ($p < 0,05$). Về chất lượng cuộc sống, chỉ số CAT giảm ở mức phần lớn bệnh nhân chỉ ảnh hưởng mức độ nhẹ và điểm SGRQ - A2, A3 cũng giảm có ý nghĩa. Giá trị trung bình của BODE là $2,2 \pm 1,5$ tại thời điểm 6 tháng sau truyền TBG lần 2 ($n = 10$) có ý nghĩa phần trăm khả năng sống sót đến 4 năm của bệnh nhân

tăng lên 80%.¹⁷

Nghiên cứu này không quá kỳ vọng vào việc cải thiện rõ rệt chức năng thông khí của bệnh nhân, tuy nhiên, kết quả cho thấy các chỉ số FVC, FEV1 có tăng dần lên qua các thời điểm 3 tháng, 6 tháng sau truyền TBG tự thân từ mô mỡ lần 1 và lần 2. Mặc dù mức tăng còn ít và chưa có ý nghĩa thống kê, nhưng việc cải thiện này rất đáng ghi nhận. Cỡ mẫu nhỏ là hạn chế của nghiên cứu, tuy nhiên nghiên cứu vẫn tiếp tục đánh giá tiếp trên số lượng bệnh nhân nhiều hơn.

V. KẾT LUẬN

Điều trị bệnh phổi tắc nghẽn mãn tính bằng tế bào gốc tự thân từ mô mỡ có cải thiện về mặt lâm sàng bao gồm mức độ khó thở, khả năng gắng sức và chất lượng cuộc sống của bệnh nhân. Chức năng thông khí có cải thiện mặc dù sự tăng còn hạn chế và chưa có ý nghĩa thống kê, nhưng kết quả này cũng cho thấy điều trị bệnh phổi tắc nghẽn mãn tính bằng tế bào gốc tự thân từ mô mỡ là một hướng đi có hy vọng cho bệnh nhân bệnh phổi tắc nghẽn mãn tính.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Lozano R NM, Foreman K, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010, *Lancet*. 2012;380 (9859):2095 - 2128.
2. Mathers CD LD. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030, *PLoS Med*. 2006;3 (11):e442.
3. Regional CWG. COPD prevalence in 12 Asia - Pacific countries and regions: projections based on the COPD prevalence estimation model. *Respirology*. 2003;8 2::192 - 198.
4. Galli V, Vaccarezza. Bone marrow - derived mesenchymal cell differentiation toward myogenic lineages: facts and perspectives. *Biomed Res Int*. 2014:762695.

5. Fan L et al. Directed differentiation of aged human bone marrow multipotent stem cells effectively generates dopamine neurons. *In Vitro Cell Dev Biol Anim*. 2014;50 4:304 - 312.

6. Gabr et al. Generation of insulin - producing cells from human bone marrow - derived mesenchymal stem cells: comparison of three differentiation protocols. *Biomed Res Int*. 2014:832736.

7. He H et al. Promotion of hepatic differentiation of bone marrow mesenchymal stem cells on decellularized cell - deposited extracellular matrix. *Biomed Res Int*. 2013:406871.

8. Kobayashi K et al. A tissue - engineered trachea derived from a framed collagen scaffold, gingival fibroblasts and adipose - derived stem cells. *Biomaterials*. 2010;31 18:4855 - 4863.

9. Yin L et al. Adipose tissue - derived mesenchymal stem cells differentiated into hepatocyte - like cells in vivo and in vitro. *Mol Med Rep*. 2015;113:1722 - 1732.

10. PDíaz - Agero A Ivarez MGA - A, T Georgiev - Hristov, D Garcí'a - Olmo. A new bronchoscopic treatment of tracheomediastinal fistula using auto logous adiposederived stem cells. *Thorax*. 2008;63:374 - 376.

11. Argyris Tzouveleakis VP, George Koliakos, Paschalis Ntolios. A prospective, non - randomized, no placebo - controlled, phase Ib clinical trial to study the safety of the adipose derived stromal cells - stromal vascular fraction in idiopathic pulmonary fibrosis. *Journal of Translational Medicine*. 2013;11:171.

12. Guoping Zheng LH, Haijiang Tong, Qiang Shu, Yaoqin Hu, Menghua Ge, Liuya Zhang, Bin Zou, Baoli Cheng, Jianguo Xu. Treatment of acute respiratory distress syndrome with allogeneic adipose - derived mesenchymal stem cells: a randomized, placebo - controlled pilot study. *Respiratory Research*. 2014;15:39.

13. Kristin Comella JAPB, Tom Ichim, Javier Lopez, Jose Limon, Ruben Corral Moreno. Auto logous Stromal Vascular Fraction in the Intravenous Treatment of End - Stage Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Phase I Trial of Safety and Tolerability. *J Clin Med Res*. 2017;9 (8):701 - 708.
14. GOLD. Global strategy for diagnosis, management and prevention of COPD. NHLBI/WHO workshop report. 2016.
15. Jones PW QF, Baveystock CM. The St George's Respiratory Questionnaire. *Respir Med*. 1991;85:25 - 31.
16. Jones PW HG, Berry P, Wiklund I, Chen WH, Kline Leidy N,. Development and first validation of the COPD Assessment Test. *Eur Respir J*. 2009;34 (3):648 - 654.
17. Celli BR CC, Marin JM, et al. The body - mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2004;350 (10):1005 - 1012.
18. Laurendeau C PC, Perez T, Roche N, Simeoni MC, Detournay B. [Validation study of the BDI/TDI scores in chronic obstructive pulmonary disease]. *Rev Mal Respir*. 2009;26 (7):735 - 743.
19. Laboratories ACoPSfCPF. ATS statement: guidelines for six - minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166:111 - 117.
20. Duncan B Ross MP. Safety and Efficacy of Adipose Derived Stem Cells for Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2014. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02216630>,
21. McQuillan S. Safety and Efficacy of Adipose Derived Stem Cells for Chronic Obstructive Pulmonary Disease. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01559051>.
22. Fischer - Laycock Y. Safety Tolerability and Preliminary Efficacy of Adipose Derived Stem Cells for Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2015.. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02161744>.
23. Weiss DJ CR, Flannery R, LeRoux - Williams M, Tashkin DP. A placebocontrolled, randomized trial of mesenchymal stem cells in COPD. *Chest*. 2013;143 (6):1590 - 1598.
24. Ribeiro - Paes JT, Aldemir Bilaqui, Oswaldo T Greco et al. Unicentric study of cell therapy in chronic obstructive pulmonary disease/pulmonary emphysema. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*. 2011:63 - 71.
25. Stessuk T RM, Greco OT, Bilaqui A, MJdO R - P, Ribeiro - Paes JT. Phase I clinical trial of cell therapy in patients with advanced chronic obstructive pulmonary disease: follow - up of up to 3 years. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2013;35 (5):352 - 357.
26. Stolk J BW, Mauad T, Zwaginga J, Roelofs H, Fibbe W, Oostendorp J, Bajema I, Versteegh M, Taube C. A phase I study for intravenous auto logous mesenchymal stromal cell administration to patients with severe emphysema. *QJM*. 2016;109 (5):331 - 336.
27. Phuong Le Thi Bich HNT, Hoang Dang Ngo Chau, Tien Phan Van, Quyet Do, Hung Dong Khac, Dong Le Van, Luc Nguyen Huy, Khan Mai Cong, Thang Ta Ba, Trung Do Minh, Ngoc Vu Bich, Nhat Truong Chau and Phuc Van Pham. Al logeneic umbilical cord - derived mesenchymal stem cell transplantation for treating chronic obstructive pulmonary disease: a pilot clinical study. *Stem Cell Research & Therapy*. 2020;11:60,

Summary

CLINICAL OUTCOME AND VENTILATORY FUNCTION AFTER TREATMENT OF COPD WITH AUTOLOGOUS ADIPOSE - DERIVED STEM CELLS

This clinical trial study was conducted to assess the clinical outcome and ventilatory function after treatment of COPD with autologous adipose - derived stem cells. 20 male patients over 40 years old, diagnosed for COPD with a FEV1 < 60% and at least two exacerbations or one or more hospitalizations due to exacerbation within 12 months were assessed from January 2018 to August 2020, Result showed that mean age 66.25 ± 6.648 . Average duration of ailment was 6.37 ± 2.867 (years), 100% of GOLD D patients. There is significant improvement in CAT, mMRC, SGRQ, BDI, BODE index, 6 - minutes walking test at 3 months, 6 months after the first and second autologous adipose - derived stem cells infusion than baseline ($p < 0,05$). FVC improved compare to baseline, Mean FEV1 (%) increased from 41.35 ± 12.283 (at baseline) to $47.2 \pm 10,633$ (at 6 months after the 2nd autologous adipose - derived stem cells infusion) ($p > 0,05$). Treatment of COPD with autologous adipose - derived stem cells improved clinical outcome including dyspnea, exercise capacity and quality of life, while no significant improvement of ventilation function.

Keywords: COPD, adipose - derived stem cells