

P-ISSN 1859-4794 * E-ISSN 2615-9929

TẬP 67, SỐ 11DB, THÁNG 11 NĂM 2025
VOLUME 67, NUMBER 11DB, NOVEMBER 2025

TẠP CHÍ & KHOA HỌC CÔNG NGHỆ

Vietnam Journal of Science and Technology - MOST VIỆT NAM



HỘI ĐỒNG BIÊN TẬP

Chủ tịch

Châu Văn Minh - Viện Hàn lâm KH&CN Việt Nam, Việt Nam

Thành viên

Nguyễn Việt Anh - Trường Đại học Xây dựng, Việt Nam

Bùi Chí Bửu - Viện Khoa học Kỹ thuật Nông nghiệp miền Nam, Việt Nam

Vũ Dũng - Hội Tâm lý học Việt Nam, Việt Nam

Trần Thọ Đạt - Đại học Kinh tế Quốc dân, Việt Nam

Nguyễn Đình Đức - Trường Đại học Công nghệ, Đại học Quốc gia Hà Nội, Việt Nam

Vũ Minh Giang - Đại học Quốc gia Hà Nội, Việt Nam

Trương Nam Hải - Viện Công nghệ Sinh học, Viện Hàn lâm KH&CN Việt Nam, Việt Nam

Trần Thanh Hải - Trường Đại học Mở - Địa chất, Việt Nam

Phạm Huy Khang - Trường Đại học Giao thông Vận tải, Việt Nam

Phạm Gia Khánh - Hội Ghép tạng Việt Nam, Việt Nam

Hồ Đắc Lộc - Trường Đại học Công nghệ TP. Hồ Chí Minh, Việt Nam

Nguyễn Thị Mỹ Lộc - Trường Đại học Giáo dục, Đại học Quốc gia Hà Nội, Việt Nam

Bành Tiến Long - Đại học Bách khoa Hà Nội, Việt Nam

Lê Quan Nghiêm - Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh, Việt Nam

Mai Trọng Nhuận - Đại học Quốc gia Hà Nội, Việt Nam

Trần Hữu Phúc - Hội đồng Giáo sư Nhà nước, Việt Nam

Nguyễn Thanh Phương - Trường Đại học Cần Thơ, Việt Nam

Nguyễn Thanh Thủy - Trường Đại học Công nghệ, Đại học Quốc gia Hà Nội, Việt Nam

Phạm Hùng Việt - Trường Đại học Khoa học Tự nhiên, Đại học Quốc gia Hà Nội, Việt Nam

Tổng biên tập

Nguyễn Thị Hương Giang - Bộ Khoa học và Công nghệ, Việt Nam

Phó Tổng biên tập

Trần Anh Tú - Bộ Khoa học và Công nghệ, Việt Nam

Phạm Thị Minh Nguyệt - Bộ Khoa học và Công nghệ, Việt Nam

Ban biên tập

Phí Công Thường - Bộ Khoa học và Công nghệ, Việt Nam

Nguyễn Lan Phương - Bộ Khoa học và Công nghệ, Việt Nam

Lê Thị Bắc - Bộ Khoa học và Công nghệ, Việt Nam

Lê Thu Hiền - Bộ Khoa học và Công nghệ, Việt Nam

Hà Thị Minh Lộc - Bộ Khoa học và Công nghệ, Việt Nam

Phùng Thị Tuyết Mai - Bộ Khoa học và Công nghệ, Việt Nam

Tăng Xuân Bình - Bộ Khoa học và Công nghệ, Việt Nam

Trương Thị Thảo Dương - Bộ Khoa học và Công nghệ, Việt Nam

EDITORIAL BOARD

Chairman

Chau Van Minh - Vietnam Academy of Science and Technology, Vietnam

Members

Nguyen Viet Anh - National University of Civil Engineering, Vietnam

Bui Chi Bui - Institute of Agricultural Science for Southern Vietnam, Vietnam

Vu Dung - Vietnam Association of Social Psychology, Vietnam

Tran Tho Dat - National Economics University, Vietnam

Nguyen Dinh Duc - University of Engineering and Technology, VNU, Hanoi, Vietnam

Vu Minh Giang - VNU, Hanoi, Vietnam

Truong Nam Hai - Institute of Biotechnology, Vietnam Academy of Science and Technology, Vietnam

Tran Thanh Hai - Hanoi University of Mining and Geology, Vietnam

Pham Huy Khang - University of Transport and Communications, Vietnam

Pham Gia Khanh - Vietnam Society of Organ Transplantation, Vietnam

Ho Dac Loc - HUTECH University

Nguyen Thi My Loc - University of Education, VNU, Hanoi, Vietnam

Banh Tien Long - Hanoi University of Science and Technology, Vietnam

Le Quan Nghiem - University of Medicine and Pharmacy at Ho Chi Minh City, Vietnam

Mai Trong Nuan - VNU, Hanoi, Vietnam

Tran Huu Phuc - The State Council for Professorship, Vietnam

Nguyen Thanh Phuong - Can Tho University, Vietnam

Nguyen Thanh Thuy - University of Engineering and Technology, VNU, Hanoi, Vietnam

Pham Hung Viet - University of Science, VNU, Hanoi, Vietnam

Editor-in-Chief

Nguyen Thi Huong Giang - Ministry of Science and Technology, Vietnam

Deputy Editors-in-Chief

Tran Anh Tu - Ministry of Science and Technology, Vietnam

Pham Thi Minh Nguyệt - Ministry of Science and Technology, Vietnam

Managing Editors

Phi Cong Thuong - Ministry of Science and Technology, Vietnam

Nguyen Lan Phuong - Ministry of Science and Technology, Vietnam

Le Thi Bac - Ministry of Science and Technology, Vietnam

Le Thu Hien - Ministry of Science and Technology, Vietnam

Ha Thi Minh Loc - Ministry of Science and Technology, Vietnam

Phung Thi Tuyet Mai - Ministry of Science and Technology, Vietnam

Tang Xuan Binh - Ministry of Science and Technology, Vietnam

Truong Thi Thao Duong - Ministry of Science and Technology, Vietnam

TÒA SOẠN

115 Trần Duy Hưng, Phường Yên Hòa, Hà Nội, Việt Nam

Tel: (84.24) 39436793; Fax: (84.24) 39436794

Email: khcnvn@mst.gov.vn

Tạp chí điện tử: b.vjst.vn

GIẤY PHÉP XUẤT BẢN

Số 459/GP-BTTTT ngày 20/7/2021

Số 50/GP-BTTTT ngày 01/02/2023

Giá: 18000^d

EDITORIAL OFFICE

115 Tran Duy Hung Street, Yen Hoa Ward, Hanoi, Vietnam

Tel: (84.24) 39436793; Fax: (84.24) 39436794

Email: khcnvn@mst.gov.vn

E-journal: b.vjst.vn

PUBLICATION LICENCE

No. 459/GP-BTTTT 20th July 2021

No. 50/GP-BTTTT 1st February 2023

Tổng hợp tetrahydrocurcumin từ curcumin

Trần Thanh Hà¹, Trần Thị Tuyết², Hoàng Thị Ngọc Anh², Lê Thị Phương¹, Phạm Hải Long¹, Nguyễn Thị Hà^{1*}

¹Viện Dược Liệu, 3B Quang Trung, phường Cửa Nam, Hà Nội, Việt Nam

²Trường Đại học Đại Nam, 1 phố Xóm, phường Phú Lương, Hà Nội, Việt Nam

Ngày nhận bài 1/4/2025; ngày chuyển phản biện 3/4/2025; ngày nhận phản biện 16/4/2025; ngày chấp nhận đăng 22/4/2025

Tóm tắt:

Tetrahydrocurcumin (THC) có tên khoa học là 1,7-bis(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-heptane-3,5-dione, công thức thực nghiệm là $C_{21}H_{24}O_6$ và khối lượng phân tử là 372 g/mol, là một beta-diketone tự nhiên có nhiều hoạt tính sinh học quan trọng, được phân lập từ nghệ hoặc bán tổng hợp từ curcumin. THC có hoạt tính ức chế quá trình peroxy lipid ở màng hồng cầu do tert-butyl hydroperoxide gây ra mạnh hơn curcumin, đồng thời cải thiện stress oxy hóa trong thận. Hơn thế nữa, THC còn có hoạt tính chống viêm, oxy hoá, làm chậm quá trình lão hoá da và tạo sắc tố da. Trong bài báo này, THC được bán tổng hợp từ curcumin bằng hai phương pháp. Ở phương pháp thứ nhất, curcumin được acetyl hoá với anhydric acetic trong pyridin thu được curcumin acetyl (1); sau đó, tạo thành THC acetyl (2) bằng cách sử dụng xúc tác hydro hóa 10% Pd/C trong dung môi EtOH ở nhiệt độ phòng, tiếp theo phản ứng deacetyl hoá với NaOH 8% ở pH 9 thu được THC (3). Phương pháp thứ hai sử dụng xúc tác hydro hóa với sự có mặt của 10% Pd/C trong dung môi hoặc EtOH/NaOH_{rắn}, hoặc EtOH/NH₄OH 25% ở nhiệt độ phòng, thu được THC (3) với hiệu suất cao. Cấu trúc của các chất được xác định bằng các phổ cộng hưởng từ hạt nhân (NMR) và sắc ký lỏng - ion hóa phun điện - phổ khối (LC-ESI-MS).

Từ khóa: bán tổng hợp, *Curcuma longa* L., curcumin, tetrahydrocurcumin.

Chỉ số phân loại: 1.4, 2.4, 3.4

The synthesis of tetrahydrocurcumin from curcumin

Thanh Ha Tran¹, Thi Tuyen Tran², Thi Ngoc Anh Hoang², Thi Phuong Le¹, Hai Long Pham¹, Thi Ha Nguyen^{1*}

¹National Institute of Medicine Materials, 3B Quang Trung Street, Cua Nam Ward, Hanoi, Vietnam

²Dai Nam University, 1 Xom Street, Phu Luong Ward, Hanoi, Vietnam

Received 1 April 2025; revised 16 April 2025; accepted 22 April 2025

Abstract:

Tetrahydrocurcumin (THC) is 1,7-bis(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-heptane-3,5-dione with the empirical formula $C_{21}H_{24}O_6$ and a molecular weight 372 g/mol, and is a bioactive beta-diketone compound. It can be isolated from turmeric (*Curcuma longa* L.) or semi-synthesised from curcumin. THC could inhibit lipid peroxidation in erythrocyte membranes induced by tert-butyl hydroperoxide, showing a greater effect than curcumin, as well as ameliorate oxidative stress-induced renal injury. In addition, THC possesses anti-inflammatory, antioxidant, and anti-aging activities. In this article, THC was semi-synthesised from curcumin using two methods. In the first approach, curcumin was acetylated with acetic anhydride in pyridine to afford curcumin acetyl (1) to form THC-acetyl (2) via the catalytic hydrogenation using 10% Pd/C in EtOH at room temperature, followed by deacetylation with NaOH 8% at pH 9 to yield THC (3). In the second method, catalytic hydrogenation in the presence of 10% Pd/C in solvent or EtOH/NaOH (solid), or EtOH/NH₄OH 25% at room temperature to obtain THC (3) in good yields. The structures of the compounds were confirmed by nuclear magnetic resonance (NMR) and liquid chromatography-electrospray ionisation mass spectrometry (LC-ESI-MS).

Keywords: *Curcuma longa* L., curcumin, semi-synthesis, tetrahydrocurcumin.

Classification numbers: 1.4, 2.4, 3.4

*Tác giả liên hệ: Email: nguyenthivavdl2005@gmail.com

1. Đặt vấn đề

Curcumin là thành phần chính của curcuminoid, hoạt chất chính trong thân rễ nghệ (*Curcuma longa* L.) chiếm khoảng 3-6%, trong đó curcumin chiếm khoảng 70-80% về khối lượng, thường được sử dụng làm gia vị, vị thuốc từ khoảng năm 800 sau công nguyên tại Ấn Độ. Ở cuối thế kỷ XX, curcumin được chứng minh có tác dụng chống viêm, chống oxy hóa, chất chống nguyên sinh và kháng khuẩn [1]. Ngoài ra, curcumin còn có tác dụng chống ký sinh trùng, chống co thắt, chống viêm, có khả năng chống ung thư tiềm năng và cũng được sử dụng trong mỹ phẩm [2]. Tuy nhiên, khả năng hòa tan trong dung môi kém, sinh khả dụng rất thấp là một hạn chế do cấu tạo của curcumin là hệ thống vòng thơm với các polyphenol được nối bởi hai nhóm cacbonyl α , β - chưa bão hòa [3]. Trong khi đó, tetrahydrocurcumin hay curcumin trắng (THC) có thể cải thiện được một số hạn chế của curcumin [4]. Các nghiên cứu chỉ ra, THC có hoạt tính chống oxy hóa, chống tiểu đường, bảo vệ tế bào mạnh hơn curcumin trong việc ngăn ngừa và điều trị các bệnh ung thư khác nhau. Ngoài ra, THC cũng là sản phẩm chính của quá trình chuyển hóa của curcumin trong cơ thể, có độ ổn định hóa học trong nước tốt và dễ hấp thu qua đường tiêu hóa hơn curcumin [5, 6]. Tăng cường bài tiết ra insulin, có tác dụng hạ cholesterol trong máu [7]. Một số nghiên cứu đã chứng minh THC có khả năng chống viêm, chống oxy hóa, làm chậm quá trình lão hóa da và tạo sắc tố da [8, 9]. Với những hoạt tính kể trên, THC đã và đang là hợp chất khá tiềm năng để phát triển làm nguyên liệu hoá dược, đặc biệt làm nguyên liệu bào chế mỹ phẩm.

Hiện nay, phương pháp phổ biến để điều chế THC là phương pháp sinh học và hóa học. Phương pháp sinh học là sử dụng nấm nội sinh trong thân rễ của củ nghệ, cho hiệu suất chuyển hoá thấp, hiệu quả không cao và khó triển khai sản xuất ở quy mô lớn [3]. Phương pháp hóa học chủ yếu được sử dụng để điều chế THC bằng phản ứng khử hoá nối đôi ở vị trí C-3,4 để thu được THC [1, 10], tuy nhiên do khả năng hoà tan kém, cấu trúc có chứa hai nhóm keton dễ bị khử hoá tạo thành nhóm hydroxyl ảnh hưởng đến độ tinh khiết của sản phẩm. Hầu hết các nghiên cứu trên thế giới đều sử dụng tác nhân khử hoá là H_2 được hấp phụ trên bề mặt xúc tác Pd/C, Raney-Nickel (Al/Ni) trong dung môi EtOAc với áp suất 2 bar ở điều kiện nhiệt độ 50°C, trong thời gian 16 giờ, hoặc với CH_3COCH_3 dưới điều kiện áp suất 1 atm trong thời gian phản ứng là 3 giờ, hiệu suất thu được là 70% [11, 12].

Tại Việt Nam, có một số tác giả đã nghiên cứu tổng hợp THC bằng các phương pháp khác nhau. Nhóm tác giả D.H. Toan và cs (2014) [13] đã thực hiện phản ứng khử hoá với xúc tác Zn/NiCl₂ trong dung môi là EtOH/H₂O (8/2, v/v),

dưới điều kiện siêu âm ở nhiệt độ phòng, trong thời gian 2 giờ, thu được sản phẩm với hiệu suất 82% ở quy mô 0,1 g/mẻ. N.M. Cuong (2017) [14] đã tổng hợp THC ở quy mô 0,5 kg/mẻ, với tác nhân khử hoá H_2 được hấp phụ trên nền xúc tác Al/Ni ở áp suất cao trong bình thép, hiệu suất sản phẩm thô đạt 85% và độ tinh khiết THC đạt 90%.

Ngoài ra, việc khảo sát sử dụng một điều kiện phản ứng có thể cải thiện được độ tan của curcumin trong quá trình khử hoá cũng chưa được nghiên cứu để có thể cải thiện được tăng độ tan, tăng độ tinh khiết và hiệu suất, đồng thời giảm được chi phí máy móc thiết bị sản xuất lớn đang là vấn đề các doanh nghiệp quan tâm. Trong khi đó, nhu cầu sử dụng THC cho ngành mỹ phẩm ngày càng tăng. Vì thế, chúng tôi tiến hành nghiên cứu điều chế THC từ curcumin nhằm khảo sát một số điều kiện khử hoá khác nhau, để có thể nâng được quy mô sản xuất, đáp ứng được nhu cầu sử dụng nguồn nguyên liệu hoá dược trong tương lai.

2. Nguyên liệu và phương pháp nghiên cứu

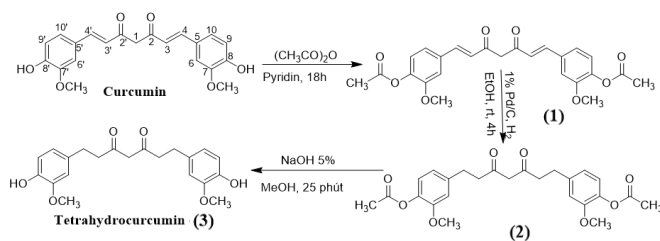
2.1. Nguyên liệu

Các hóa chất curcumin ($\geq 95\%$), THC ($> 95\%$), 10% Pd/C, pyridin, anhydric acetic, MeOH, EtOH là các nguyên liệu thương mại được đặt mua của Hãng Sigma Aldrich, Merk, Accros, PA... được sử dụng mà không cần tinh chế. Khí H_2 chứa trong bom khí được đặt mua của Công ty Messer Việt Nam.

Sắc ký lớp mỏng (SKLM) thực hiện trên bản mỏng tráng sẵn silica gel 60_{F254} (Merck) và quan sát dưới bước sóng 254 và 366 nm. Phổ cộng hưởng từ hạt nhân (NMR) được ghi trên máy Bruker AM 500FT-NMR trong dung môi DMSO-d₆, MeOH-d₄ sử dụng TMS làm chất nội chuẩn. Sắc ký lỏng ghép nối khối phổ LC-ESI MS được ghi trên máy LC/MS-8045 Shimadzu. Độ tinh khiết của sản phẩm được xác định trên hệ thống HPLC LC-20A (Shimadzu LC20, Nhật Bản), cột phân tích pha đảo Hypersil GOLD C₁₈ (150×4,6 mm, 5 μ m), với hệ dung môi CH₃CN:0,1% HCOOH (40:60, v/v), tốc độ dòng 0,8 ml/phút, thể tích tiêm mẫu 20 μ l, detector ghi sắc ký đồ: 280 nm.

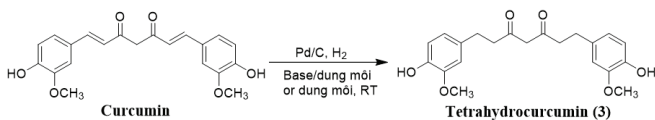
2.2. Phương pháp nghiên cứu

Hầu hết các nghiên cứu trên thế giới chỉ ra rằng, curcumin có độ tan kém trong dung môi hữu cơ như MeOH, EtOH và tan tốt trong CH_3COCH_3 , do đó để cải thiện độ tan của curcumin trong quá trình khử hoá, chúng tôi đã tổng hợp THC theo các phương pháp khác nhau. Phương pháp tổng hợp qua ba giai đoạn (hình 1), giai đoạn đầu curcumin được acetyl hoá thu được curcumin acetyl (1), thực hiện phản ứng khử hoá với H_2 được hấp phụ trên bề mặt 10% Pd/C thu được sản phẩm THC acetyl (2) trong dung môi EtOH, loại bỏ nhóm acetyl bằng phản ứng deacetyl hóa thu được THC (3).



Hình 1. Sơ đồ tổng hợp tetrahydrocurcumin (3) từ curcumin qua ba giai đoạn.

Ngoài ra, trong cấu trúc phân tử có các nhóm OH phenol, vì thế có thể hoà tan curcumin trong môi trường kiềm yếu bằng cách sử dụng dung dịch NH_4OH 25% hoặc NaOH rắn trong dung môi là EtOH tiến hành phản ứng khử hoá để thu được THC. Thêm vào đó, để khảo sát ảnh hưởng của dung môi đến quá trình tạo thành THC, quá trình khử hoá được thực hiện trong các dung môi EtOH, MeOH và CH_3COCH_3 ở môi trường trung tính. Các phản ứng được lặp lại ba lần và lấy kết quả trung bình, sơ đồ phản ứng được thực hiện ở hình 2.



Hình 2. Sơ đồ tổng hợp tetrahydrocurcumin (3) từ curcumin qua một giai đoạn.

3. Kết quả

3.1. Tổng hợp curcumin acetyl (1)

Trong bình cầu đáy tròn có que khuấy từ, curcumin (0,5 g, 1,36 mmol, 1 equiv.) được hòa tan trong pyridin (0,5 ml), thêm anhydric acetic (0,26 ml, 2,76 mmol, 2 equiv.). Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng thời gian 18 giờ, theo dõi phản ứng bằng SKLM với hệ dung môi dichloromethan:methanol=9:1 (v/v). Kết thúc phản ứng, thêm nước vào hỗn hợp thấy xuất hiện kết tủa vàng, lọc và rửa kết tủa bằng nước nhiều lần thu được sản phẩm (1) là chất bột màu vàng sáng. Hiệu suất phản ứng 92%.

Các chất màu vàng sáng thu được là: T_{nc} : 162-163°C. LC-ESI MS: m/z 453,25 $[\text{M}+\text{H}]^+$, CTPT: $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{O}_8$ ($M=452,15$). $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ_{H} (ppm): 7,64 (2H, d, $J=16,0$ Hz, H-3', H-3), 7,51 (2H, s, H-6, H-6'), 7,31 (2H, d, $J=8$ Hz, H-10, H-10'), 7,15 (2H, d, $J=8,0$ Hz, H-9, H-9'), 6,97 (2H, d, $J=16,0$ Hz, H-4, H-4'), 6,19 (1H, s, H-1, enol), 3,84 (6H, s, $2\times\text{OCH}_3$), 2,26 (6H, s, $2\times\text{COCH}_3$). $^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ_{C} (ppm): 183,2 (C-2, C-2'), 168,4 ($2\times\text{COCH}_3$), 151,2 (C-7, C-7'), 141,0 (C-8, C-8'), 139,8 (C-5, C-5'), 133,7 (C-1), 124,6 (C-6, C-6'), 123,3 (C-9, C-9'), 121,4 (C-10, C-10'), 112,1 (C-3', C-3), 101,71 (C-4, C-4'), 56,0 ($2\times\text{OCH}_3$), 20,4 ($2\times\text{COCH}_3$).

3.2. Tổng hợp tetrahydrocurcumin acetyl (2)

Hòa tan curcumin acetyl (1) (0,1 g, 0,22 mmol, 1 equiv.) với EtOH (0,2 ml) trong bình cầu đáy tròn có que khuấy từ, thêm vào đó 10% Pd/C (1 mg), tiếp theo một dòng khí H_2 (0,05; 2,0 mmol) được dẫn vào phản ứng trong thời gian là 4 giờ ở nhiệt độ phòng, theo dõi phản ứng bằng SKLM với hệ dung môi n -hexan:aceton=1:1 (v/v). Kết thúc phản ứng, loại bỏ phần rắn không tan và thu hồi dung môi dưới áp suất giảm thu được sản phẩm thô THC acetyl (2). Hiệu suất: 90%.

Các chất rắn màu vàng nhạt thu được là: T_{nc} : 62,9-64,5°C. LC-ESI MS: m/z 457,15 $[\text{M}+\text{H}]^+$, CTPT: $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{O}_8$ ($M=456,18$). $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, $\text{MeOD}-d_4$) δ_{H} (ppm): 6,92-6,90 (4H, m, H-10, H-10', H-6, H-6'), 6,77 (2H, m, H-9, H-9'), 5,55 (1H, s, H-1, enol), 3,79 (6H, s, $2\times\text{OCH}_3$), 2,91 (2H, t, $J=8,0$ Hz, H-4'), 2,84 (2H, m, H-1, keton), 2,61 (2H, t, $J=8,0$ Hz, H-3), 2,25 (6H, s, COCH_3). $^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, $\text{MeOD}-d_4$) δ_{C} (ppm): 206,0 (C-2, C-2', keton), 194,2 (C-2, C-2' enol), 170,9 ($2\times\text{COCH}_3$), 152,4 (C-7, C-7'), 141,5, 141,3 (C-8, C-8'), 139,5, 139,4 (C-5, C-5'), 123,5 (C-9, C-9'), 121,4 (C-6, C-6'), 113,9, 113,8 (C-10, C-10'), 102 (C-1, enol), 56,3 ($2\times\text{CH}_3\text{O}$), 45,8 (C-1), 40,7 (C-1), 32,4 (C-4, C-4'), 20,5 ($2\times\text{COCH}_3$).

3.3. Tổng hợp tetrahydrocurcumin (3) từ tetrahydrocurcumin acetyl (2)

THC acetyl (2) (0,1 g, 0,22 mmol, 0,22 equiv.) được hòa tan hoàn toàn với MeOH (2,6 ml) trong bình cầu đáy tròn có que khuấy từ, thêm vào đó dung dịch NaOH 5% (0,23 ml) đun hồi lưu hỗn hợp phản ứng trong thời gian 25 phút, theo dõi phản ứng bằng SKLM với hệ dung môi n -hexan:aceton=1:1 (v/v). Kết thúc phản ứng, tiếp tục trung hòa hỗn hợp bằng HCl (0,5%) đến pH 4, khuấy qua đêm ở nhiệt độ phòng thu được chất rắn màu trắng. Lọc và rửa chất rắn bằng nước thu được THC (3). Hiệu suất: 80%. Độ tinh khiết 97,7% [6, 15]. Trong đó, tỷ lệ enol:keton=1/2 trên NMR.

Các chất bột màu trắng thu được là: T_{nc} : 95-98°C. LC-ESI MS: m/z 373,17 $[\text{M}+\text{H}]^+$, công thức phân tử: $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{O}_6$ ($M=372,16$). $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ_{H} (ppm): 8,67 (2H, s, OH), 6,75 (2H, s, H-6'), 6,65 (2H, d, $J=8,0$ Hz, H-10'), 6,56 (2H, d, $J=8,0$ Hz, H-9'), 5,72 (1H, s, H-1 enol), 3,72 (6H, s, $2\times\text{OCH}_3$), 3,68 (1H, s, H-keton), 2,74 (2H, q, $J=7,0$ Hz, H-4'), 2,65 (2H, t, $J=7,0$ Hz, H-3'), 2,55 (2H, t, $J=7,0$ Hz, H-3'). $^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ_{C} (ppm): 204,7 (C-2', keton), 193,4 (C-2', enol), 147,4 (C-7, C-7'), 144,7, 144,6 (C-8, C-8'), 131,6, 131,4 (C-5, C-5'), 120,3, 120,2 (C-6, C-6'), 115,3; 115,1 (C-9, C-9'), 112,5, 112,4 (C-10, C-10'), 99,7 (C-1, enol), 56,4 (C-1, keton), 55,5 (OCH_3), 44,7 (C-4, C-4'), 30,5; 28,4 (C-3, C-3').

3.4. Tổng hợp tetrahydrocurcumin (3) từ curcumin trong môi trường kiềm

Hòa tan curcumin (1 g, 2,7 mmol, 1 equiv.) với EtOH (2 ml) trong bình cầu đáy tròn có khuấy từ, thêm vào đó dung dịch NaOH (54,5 mg, 1,25 mmol, 0,46 equiv.) hoặc NH_4OH 25% (9,5 mmg, 0,27 mmol, 0,027 equiv.), tiếp tục thêm vào 10% Pd/C (50 mg) và một dòng khí H_2 (0,1; 2 mmol) được dẫn vào bình phản ứng trong thời gian 4 giờ ở nhiệt độ 35°C, theo dõi phản ứng bằng SKLM với hệ dung môi n -hexan:aceton=1:1 (v/v). Kết thúc phản ứng loại bỏ chất rắn không tan trong EtOH, phần dung dịch được trung hoà bằng HCl (0,1%) đến pH 4, thu hồi dung môi dưới áp suất giảm, thu được sản phẩm thô. Kết tinh lại sản phẩm thô trong hệ dung môi EtOH (0,3 ml) và H_2O (0,6 ml) khuấy qua đêm. Lọc và rửa chất rắn nhiều lần bằng nước thu được THC. Hiệu suất 70%, độ tinh khiết 96,6%. Với xúc tác base là NH_4OH , hiệu suất đạt 82,7%, độ tinh khiết đạt 96,5%.

3.5. Tổng hợp tetrahydrocurcumin trong môi trường trung tính

Hòa tan curcumin (1 g, 2,7 mmol, 1 equiv.) với EtOH (5 ml), hoặc MeOH (5 ml), hoặc 2 ml CH_3COCH_3 trong bình cầu đáy tròn có khuấy từ, tiếp tục thêm vào đó 10% Pd/C (50 mg) và dòng khí H_2 (0,1; 2 mmol) được dẫn vào bình phản ứng trong thời gian 5 giờ ở nhiệt độ phòng, theo dõi phản ứng bằng SKLM với hệ dung môi n -hexan:aceton=1:1 (v/v). Kết thúc phản ứng loại bỏ chất rắn không tan trong dung môi, thu hồi dung môi dưới áp suất giảm thu được sản phẩm thô. Kết tinh lại sản phẩm thô trong hệ dung môi EtOH/ H_2O . Thu được lần lượt với dung môi EtOH hiệu suất là 80%, độ tinh khiết là 96,7%. Với MeOH hiệu suất là 83%, độ tinh khiết 97%. Với CH_3COCH_3 hiệu suất là 86%, độ tinh khiết 98,6%.

4. Bàn luận

Theo các nghiên cứu trên thế giới về quy trình điều chế THC đều được chuyển hoá từ curcumin bằng phản ứng khử hoá, tuy nhiên curcumin kém tan trong dung môi hữu cơ, tan tốt trong môi trường kiềm, vì thế để cải thiện độ tan của curcumin, chúng tôi đã chuyển hoá sang các hợp chất dễ tan, khử hoá trong môi trường kiềm yếu, hoặc môi trường trung tính trong dung môi hữu cơ có độ tan tốt. Theo hình 1, THC được tổng hợp thông qua ba giai đoạn, giai đoạn đầu thực hiện phản ứng acetyl hoá với $(\text{CH}_3\text{CO})_2\text{O}$ trong dung môi pyridin ở nhiệt độ phòng, việc sử dụng pyridin có tác dụng hoà tan toàn bộ curcumin đồng thời cũng là xúc tác cho phản ứng acyl hoá. Đây là giai đoạn quan trọng, nhằm tăng độ tan của curcumin, thuận lợi cho việc khử hoá hai nối

đôi, sản phẩm thô của phản ứng được kết tủa trong nước thu được curcumin acetyl (1) màu vàng sáng, hiệu suất đạt 92%.

Tiến hành khử hoá nối đôi bằng cách sử dụng dòng khí H_2 được hấp phụ trên bề mặt 10% Pd/C trong dung môi MeOH, thời gian 4 giờ ở nhiệt độ phòng. Tỷ lệ về khối lượng xúc tác/curcumin acetyl (1) là $m_{10\% \text{Pd/C}}/m_{\text{curcumin}}=0,05$ (w/w, g/g), curcumin acetyl (1) được chuyển hoá sang THC bằng phản ứng thủy phân ở nhiệt độ hồi lưu, trong môi trường kiềm NaOH 5% (pH 8) trong thời gian 25 phút, trung hoà với HCl 0,5% đến pH 4 thu được sản phẩm là THC (3). Kết tinh sản phẩm thô trong hệ dung môi EtOH/ H_2O (2/1, v/v) và khuấy qua đêm ở nhiệt độ phòng thu được THC với hiệu suất 85%, độ tinh khiết 97,7%. Hiệu suất toàn bộ quy trình là 66,2%. So sánh với quy trình tương tự của D. Hailong và cs (2019) [15] thì hiệu suất toàn bộ quy trình đạt 76%. Tuy nhiên, ở đây tác giả đã sử dụng tác nhân khử hoá là Al/Ni dưới dòng khí H_2 trong thời gian khá dài 20 giờ ở 20°C thu được THC-acetyl (2) với hiệu suất 92%, bên cạnh đó thời gian thủy phân là 2 giờ trong môi trường kiềm mạnh NaOH 50% khá dài cũng có thể ảnh hưởng lớn đến độ tinh khiết của sản phẩm THC. Điều này rất khó khăn khi thực hiện ở quy mô lớn hơn.

Mặt khác, do trong cấu trúc có chứa các nhóm OH phenol, vì thế để cải thiện độ tan của curcumin chúng tôi đã tiến hành khử hoá trong môi trường base yếu như EtOH/ $\text{NaOH}_{\text{rắn}}$ hoặc EtOH/ NH_4OH 25% ở nhiệt độ phòng, một dòng khí H_2 được hấp phụ trên bề mặt 10% Pd/C quá trình khử hoá hoàn thiện khi phản ứng chuyển từ màu nâu đỏ sang không màu. Sản phẩm thô được kết tinh trong hệ dung môi EtOH/ H_2O (2/1, v/v). Thu được THC với hiệu suất 70%, độ tinh khiết 96,6%. Tương tự với tác nhân base NH_4OH 25%, thời gian phản ứng là 4 giờ, thu được với hiệu suất 82,7%. Độ tinh khiết trên HPLC là 96,5%. Kết quả được chỉ ra ở bảng 1.

Bảng 1. Khảo sát ảnh hưởng của tác nhân base.

STT	Xúc tác base	Hiệu suất (%)	Độ tinh khiết (%)
1	$\text{NaOH}_{\text{rắn}}$	70,0	96,6
2	NH_4OH 25%	82,7	96,5

Theo kết quả bảng 1, cả hai cho độ tinh khiết tương tự nhau, tuy nhiên trong sản phẩm luôn chứa khoảng 1-2% lượng tạp chất, có thể do trong môi trường kiềm yếu curcumin kém bền, do đó sẽ bị phân huỷ một phần làm ảnh hưởng đến độ tinh khiết của sản phẩm, điều này sẽ khó kiểm soát khi thực hiện ở quy mô lớn hơn. Để khảo sát về ảnh hưởng của dung môi đến quá trình khử hoá, chúng tôi tiến hành khử hoá trong các dung môi cho độ hoà tan tốt của

curcumin là EtOH, MeOH và CH_3COCH_3 , phản ứng được khử hoá ở nhiệt độ phòng trong môi trường trung tính, kết tinh lại sản phẩm thô trong hệ dung môi EtOH/ H_2O (2/1, v/v), kết quả thu được ở bảng 2.

Bảng 2. Khảo sát ảnh hưởng của dung môi.

STT	Dung môi	Thời gian (giờ)	Hiệu suất (%)	Độ tinh khiết (%)
1	EtOH	5	80	96,7
2	MeOH	5	83	97,5
3	CH_3COCH_3	3	86	98,6

Theo kết quả bảng 2, ta thấy hiệu suất và thời gian phản ứng phụ thuộc nhiều vào dung môi, ở đây với dung môi khử hoá là EtOH hiệu suất phản ứng khá cao đạt 80%, tuy nhiên độ tinh khiết của THC chỉ đạt 96,7% thấp hơn so với việc sử dụng dung môi MeOH, mặc dù ở cùng thời gian phản ứng với hiệu suất 83% và độ tinh khiết là 97,5%. Một thí nghiệm khác là thay thế các dung môi trên bằng CH_3COCH_3 thì thu được kết quả rất khả quan, cụ thể là thời gian phản ứng giảm xuống chỉ còn 3 giờ, hiệu suất phản ứng tăng lên đáng kể đạt 86% đặc biệt độ tinh khiết tăng lên đáng kể 98,6%. Từ các kết quả thu được, việc sử dụng dung môi CH_3COCH_3 trong môi trường trung tính cho hiệu suất và độ tinh khiết khá cao, đồng thời giảm được thời gian phản ứng xuống còn 3 giờ khử hoá. Ngoài ra, ở điều kiện này đã hạn chế được nhiều tạp sinh ra trong quá trình phản ứng hơn so với việc sử dụng trong điều kiện kiềm yếu. Thêm vào đó, theo D.H. Toan và cs (2011) [13], THC được chuyển hoá ở quy mô 0,1 g curcumin/mẻ, sử dụng tác nhân khử hoá theo tỷ lệ mol của curcumin:Zn:NiCl₂ là 1:6:1,5 trong dung môi EtOH/ H_2O , trong thời gian 2 giờ dưới tác dụng của sóng siêu âm, quá trình tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột với hệ dung môi *n*-hexan-ethylacetat thu được THC với hiệu suất 82%. Mặc dù phản ứng thu được với hiệu suất khá, tuy nhiên việc thực hiện ở điều kiện sóng siêu âm là một khó khăn khi nâng lên quy mô lớn, đồng thời quá trình tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột cũng là một hạn chế của quy trình.

Do đó, để khảo sát thêm điều kiện phản ứng, ổn định quy trình, chúng tôi đã nâng quy mô của phản ứng lên 20 g curcumin/mẻ, với tỷ lệ dung môi/curcumin = 2/1 (ml/g), tỷ lệ xúc tác $\text{m}_{10\% \text{Pd/C}}/\text{m}_{\text{curcumin}} = 0,05$, lượng khí H_2 (1,5 l, 6,0 mmol) được sục qua phản ứng trong thời gian 3,5 giờ ở nhiệt độ phòng. Sản phẩm thô được kết tinh trong hệ dung môi EtOH/ H_2O thu được hiệu suất 90%, độ tinh khiết sản phẩm đạt 98,9%. So sánh với kết quả nghiên cứu của J.T. Novaes và cs (2017) [16], THC được tổng hợp ở quy mô 50 g/mẻ,

thu được sản phẩm thô với hiệu suất 85%, độ tinh khiết 90%, kết tinh lại sản phẩm thô bằng hệ dung môi *n*-hexane/ethyl acetate=1/1 (v/v), tỷ lệ chất tan/dung môi=1/6 (w/v) ở 50°C, sau thời gian 24 giờ thu được THC với độ tinh khiết 98%.

Kết quả trên cho thấy, việc sử dụng dung môi CH_3COCH_3 để làm tăng độ tan, giảm thời gian phản ứng, đồng thời sử dụng hệ dung môi EtOH/ H_2O tinh chế sản phẩm cũng đã cải thiện đáng kể về hiệu suất và độ tinh khiết. Thêm vào đó, việc sử dụng xúc tác 10% Pd/C là một xúc tác êm dịu, tránh việc tạo thành tạp chất là các sản phẩm của quá trình khử hoá hai nhóm carbonyl trong cấu trúc, dẫn đến làm giảm độ tinh khiết của THC cũng là một yếu tố quan trọng trong việc lựa chọn tác nhân khử hoá trên. Kết quả nghiên cứu đã góp phần bổ sung các phương pháp nghiên cứu mới trong quá trình chuyển hoá THC từ curcumin. Do đó, cần tiếp tục nghiên cứu nâng quy mô phản ứng để ổn định hiệu suất và độ tinh khiết của sản phẩm, từ đó tiếp tục thực hiện ở quy mô lớn hơn, nhằm sử dụng THC làm nguyên liệu cho hoá mỹ phẩm trong tương lai.

5. Kết luận

Từ nguyên liệu curcumin, chúng tôi đã tổng hợp THC thông qua các phương pháp khác nhau. Hầu hết các phương pháp đều cho hiệu suất và độ tinh khiết khá cao. Mặc dù khử hoá trong môi trường kiềm có thể cải thiện được độ tan của curcumin, tuy nhiên độ tinh khiết của THC thấp hơn so với khi khử hoá trong môi trường trung tính và với dung môi CH_3COCH_3 . Ngoài ra, việc sử dụng hệ dung môi kết tinh EtOH/ H_2O khá kinh tế, ít độc hại là một thuận lợi cho việc nghiên cứu triển khai ở quy mô lớn. Do đó, cần tiếp tục nghiên cứu thực hiện tổng hợp THC ở quy mô lớn hơn để có thể hoàn thiện được quy trình tổng hợp, tiến tới sản xuất ở quy mô pilot hoặc quy mô công nghiệp, nhằm đáp ứng nhu cầu sử dụng THC cho ngành công nghiệp dược phẩm, đặc biệt là mỹ phẩm trong tương lai.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] N.H. Adriani, D.U.C. Rahayu, E. Saepudin (2020), "Activity of hydrogenated curcuminoid on Pd/C catalyst and its antibacterial activity against *Staphylococcus aureus* and *Streptococcus mutans*", *Materials Science and Engineering*, **902**, DOI: 10.1088/1757-899X/902/1/012068.
- [2] G.M.S. Goncalves, G.H.D. Silva, P.P. Barros, et al. (2014), "Use of *Curcuma longa* in cosmetics: Extraction of curcuminoid pigments, development of formulations, and *in vitro* skin permeation studies", *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, **50**, pp.885-993, DOI: 10.1590/S1984-82502014000400024.

- [3] S. Maehara, M. Ikeda, H. Haraguchi, et al. (2011), "Microbial conversion of curcumin into colorless hydroderivatives by the endophytic fungus *Diaporthe* sp. associated with *Curcuma longa*", *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, **59**(8), pp.1042-1044, DOI: 10.1248/cpb.59.1042.
- [4] F. Shahidi, V.V. Ramakrishnan, W.Y. Oh (2019), "Bioavailability and metabolism of food bioactives and their health effects: A review", *Journal of Food Bioactives*, **8**, pp.6-41, DOI: 10.31665/JFB.2019.8204.
- [5] A.A. D'Souza, P.V. Devarajan (2013), "Rapid and simultaneous HPLC analysis of curcumin and its metabolite tetrahydrocurcumin from plasma and liver homogenates", *Journal of Liquid Chromatography & Related Technologies*, **36**(13), pp.1788-1801, DOI: 10.1080/10826076.2012.698680.
- [6] R. Raut, J. Shaji (2021), "HPLC method validation for quantification of tetrahydrocurcumin in bulk drug and formulation", *Future Journal of Pharmaceutical Sciences*, **7**, DOI: 10.1186/s43094-021-00194-7.
- [7] M. Naito, X. Wu, H. Nomura, et al. (2002), "The protective effects of tetrahydrocurcumin on oxidative stress in cholesterol-fed rabbits", *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*, **9**(5), pp.243-250, DOI: 10.5551/jat.9.243.
- [8] G. Sreeraj, J. Jacob, R. George, et al. (2016), "A unique formulation of hydrogenated curcuminoids with higher bio availability and the application in food matrices", *Journal of Nutrition & Food Sciences*, **6**(2), DOI: 10.4172/2155-9600.1000478.
- [9] C. Xu, Q.W. Xiong, Y. Li, et al. (2022), "Explore the multitarget mechanism of tetrahydrocurcumin preventing on UV-induced photoaging mouse skin", *Journal of Heliyon*, **8**(8), DOI: 10.1016/j.heliyon.2022.e09888.
- [10] M.K. Trivedi, P. Panda, K.K. Sethi, et al. (2020), "Solid and liquid state characterization of tetrahydrocurcumin using XRPD, FT-IR, DSC, TGA, LC-MS, GC-MS, and NMR and its biological activities", *Journal of Pharmaceutical Analysis*, **10**(4), pp.334-345, DOI: 10.1016/j.jpha.2020.02.005.
- [11] L.D. Sudewo, E. Saepudin, D.U.C. Rahayu (2020), "Antibacterial activity of curcuminoid derivatives resulted from hydrogenation reaction with Pd-C catalyst from turmeric (*Curcuma longa*) rhizomes extract", *Materials Science and Engineering*, **902**, DOI: 10.1088/1757-899X/902/1/012074.
- [12] C.E. Wagner, P.A. Marshall, T.M. Cahill, et al. (2013), "Visually following the hydrogenation of curcumin to tetrahydrocurcumin in a natural product experiment that enhances student understanding of NMR spectroscopy", *Journal of Chemical Education*, **90**(7), pp.930-933, DOI: 10.1021/ed3002489.
- [13] D.H. Toan, V.D. Hoang, T.K. Vu (2014), "New synthesis of tetrahydrocurcuminoids", *Journal of Science and Technology - Technical Universities*, https://www.researchgate.net/profile/Toan-Dao-Huy/publication/262560174_New_synthesis_of_tetracurcuminoids/links/00b49537f8ddb2270b000000/New-synthesis-of-tetracurcuminoids.pdf, accessed 24 February 2025.
- [14] N.M. Cuong (2017), *The Results of Semi-Synthetic Technological Process of Tetrahydrocurcumin from Curcumin of Turmeric for Cosmetics*, Project Code: 058/15-17, National Library of Science and Technology (in Vietnamese).
- [15] D. Hailong, H. Shen, Z. Jian, et al. (2019), *Preparation Method of Tetrahydrocurcumin and Intermediate Thereof*, CN111018705A (in Chinese).
- [16] J.T. Novaes, R. Lillico, C.L. Sayre, et al. (2017), "Disposition, metabolism and histone deacetylase and acetyltransferase inhibition activity of tetrahydrocurcumin and other curcuminoids", *Journal of Pharmaceutics*, **9**(45), DOI: 10.3390/pharmaceutics9040045.

Tác dụng hạ đường huyết *in vivo* của hệ vi tự nhũ berberin

Võ Văn Lệnh*, Nguyễn Việt Cường, Đào Thị Thanh Thảo, Nguyễn Dương Ngọc Thới

Khoa Dược, Trường Đại học Lạc Hồng, phường Trần Biên, tỉnh Đồng Nai, Việt Nam

Ngày nhận bài 8/5/2024, ngày chuyển phản biện 10/5/2024, ngày nhận phản biện 25/5/2024, ngày chấp nhận đăng 29/5/2024

Tóm tắt:

Berberin (BER) là một benzyloquinolin alkaloid có nhiều hoạt tính sinh học, được phân lập từ các dược liệu như Vàng đắng, Hoàng bá, Hoàng liên. Một số tác dụng của BER gồm kháng khuẩn, hạ lipid, chống khối u, trị Alzheimer và đặc biệt là tác dụng hạ đường huyết. Sinh khả dụng của BER rất thấp, do đó nhóm nghiên cứu đã bào chế BER thành hệ vi tự nhũ nhằm cải thiện độ tan và tính thấm với công thức gồm 19,5% Peceol, 39% Cremophor RH 40, 39% propylen glycol và 2,5% BER (kl/kl). Nghiên cứu này nhằm đánh giá hiệu quả hạ đường huyết của hệ vi tự nhũ BER (SMEDDS-BER), qua đó khẳng định hệ vi tự nhũ có thể cải thiện sinh khả dụng và hiệu quả trị liệu của BER. Hệ vi tự nhũ BER với liều 50 mg/kg có tác dụng hạ đường huyết có ý nghĩa trên chuột gây đái tháo đường (ĐTĐ) bởi alloxan, tương đương glibenclamid và hiệu quả hơn so với BER thô.

Từ khóa: berberin, hạ đường huyết, hệ vi tự nhũ, sinh khả dụng.

Chỉ số phân loại: 1.6, 3.1, 3.4

In vivo hypoglycemic activity of the self-microemulsifying drug delivery system of berberine

Van Lenh Vo*, Viet Cuong Nguyen, Thi Thanh Thao Dao, Duong Ngoc Thoi Nguyen

Faculty of Pharmacy, Lac Hong University, Tran Bien Ward, Dong Nai Province, Vietnam

Received 8 May 2024; revised 25 May 2024; accepted 29 May 2024

Abstract:

Berberine (BER) is a benzyloquinoline alkaloid with many biological activities, isolated from medicinal plants such as *Coscinium fenestratum*, *Phellodendron amurense* and *Coptis chinensis*. Some effects of BER include antibacterial, lipid-lowering, anti-tumor, anti-Alzheimer, and especially anti-diabetic activity. The bioavailability of BER is very low, so BER was formulated into a self-microemulsifying drug delivery system (SMEDDS) to improve the solubility and permeability of BER, using a formula consisting of 19.5% Peceol, 39% Cremophor RH 40, 39% propylene glycol, and 2.5% BER (w/w). This study aimed to evaluate the hypoglycemic effect of SMEDDS-BER, thereby confirming that SMEDDS-BER can improve the bioavailability and therapeutic effectiveness of BER. SMEDDS-BER at a dose of 50 mg/kg significantly lowered blood glucose in alloxan-induced diabetic rats compared to glibenclamide and demonstrated a more effective hypoglycemic effect than raw BER.

Keywords: berberine, bioavailability, hypoglycemic, self-microemulsifying drug delivery system.

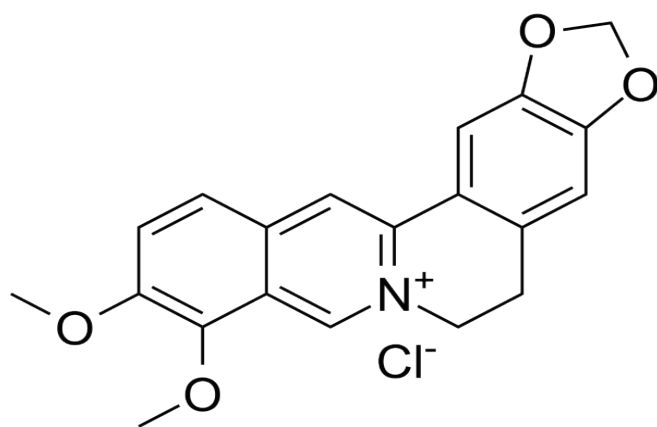
Classification numbers: 1.6, 3.1, 3.4

*Tác giả liên hệ: Email: vanlenh@lhu.edu.vn

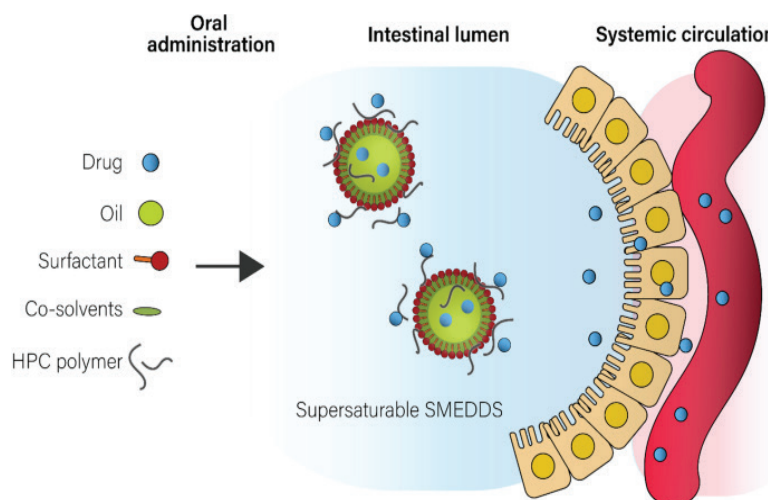
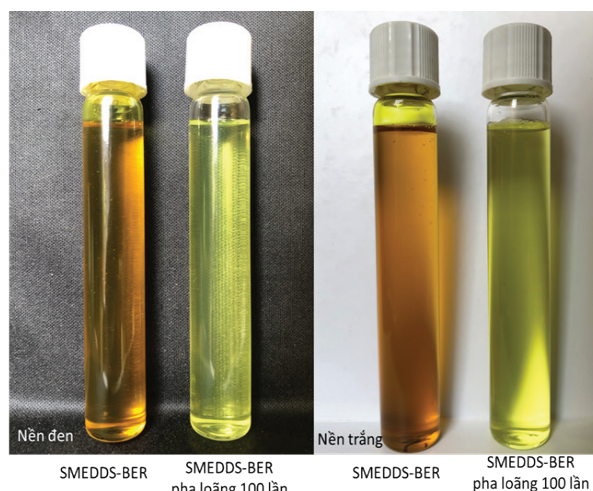
1. Đặt vấn đề

Một trong những bệnh lý mãn tính ngày càng gia tăng nhanh chóng là ĐTĐ. Trên toàn thế giới có khoảng 537 triệu người mắc ĐTĐ trong năm 2023. Dự đoán vào năm 2045, con số này sẽ lên tới khoảng 783 triệu người, tăng 46% [1]. Điều trị ĐTĐ bằng các thuốc tân dược giúp kiểm soát đường huyết tốt, tuy nhiên, các thuốc này vẫn không ngăn được các biến chứng và đều có tác dụng phụ không mong muốn. Vì vậy, sử dụng thuốc có nguồn gốc từ dược liệu đang là xu thế, nhằm giảm sự phụ thuộc vào thuốc tân dược, giảm tác dụng không mong muốn, phát huy thế mạnh nguồn dược liệu phong phú của nước ta.

Berberin là một benzyloquinoline alkaloid tự nhiên có nhiều tác dụng dược lý quan trọng. Các tác dụng như trị bệnh lý, tiêu chảy, kháng viêm, hạ lipid, kháng *Helicobacter pylori*, chống khối u và đặc biệt là tác dụng hạ đường huyết của BER đã được nghiên cứu cho nhiều kết quả khả quan [2, 3]. Với nhiều tác dụng dược lý hiệu quả nhưng sinh khả dụng (SKD) đường uống của BER rất thấp (<5%) do độ tan kém, tính thấm kém nên bị chuyển hóa và đào thải mạnh [4]. SMEDDS-BER đã được bào chế và đánh giá cho thấy độ hòa tan tăng ở môi trường pH 1,2 và 6,8; đồng thời kích thước tiểu phân đạt dưới 100 nm [5]. Nhằm khẳng định tác dụng hạ đường huyết của BER có được cải thiện khi tải vào hệ SMEEDS; do đó, nghiên cứu tác dụng hạ đường huyết *in vivo* của hệ vi tự nhũ BER được tiến hành.



Hình 1. Nguyên liệu berberin (trái) và cấu trúc phân tử berberin (phải).



Hình 2. Hình ảnh cảm quan SMEDDS-BER (trái) và cơ chế hình thành SMEDDS (phải).

2. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

2.1. Đối tượng

Nguyên liệu BER và cấu trúc phân tử BER được mô tả ở hình 1. SMEDDS-BER được bào chế tại Phòng Bảo chế - Công nghiệp dược, Khoa Dược, Trường Đại học Lạc Hồng theo nghiên cứu đã công bố [5] (hình 2).

Động vật thử nghiệm: Chuột nhắt trắng giống đực, loài *Swiss albino*, trọng lượng 22-28 g, tuổi 6-8 tuần, khỏe mạnh, được nhập từ Viện Pasteur Nha Trang. Chuột được nuôi ổn định ít nhất một tuần tại Phòng Thực hành Dược lý, Khoa Dược, Trường Đại học Lạc Hồng sau đó mới tiến hành thử nghiệm.

Dung môi, hóa chất: Berberin clorid (Trung Quốc), alloxan (98%) (A7413, Sigma Aldrich, Đức), glibenclamid 5 mg (Domesco). Bộ kit thử (Đức) gồm: dung dịch glucose chuẩn (100 mg/100 ml), dung dịch đệm phosphate pH 7,5, 4-aminophenazone (4 AAP), peroxidase (POD), phenol và glucose oxidase (GOD).

Trang thiết bị, dụng cụ nghiên cứu: Máy ly tâm mini centrifuge C1008-G (Việt Nam), máy phân tích sinh hóa Clindia SA-20 (Đức), tủ sấy Memmert IN5 (Đức), cân phân tích Praxium 224-1S Sartorius (Đức), micropipet AHN (Đức), máy siêu âm ELMA (Đức).

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Gây đái tháo đường trên chuột bởi alloxan

Những con chuột có đường huyết sinh lý sẽ được chọn để tiến hành thử nghiệm. Cho chuột nhịn đói 12 giờ, sau đó tiêm tĩnh mạch alloxan 60 mg/kg một liều duy nhất (pha trong nước muối sinh lý, điều kiện tiêm là 0,1 ml/10 g chuột). Sau 72 giờ, lấy máu và đo đường huyết, chuột có đường huyết >200 mg/dl (chuột ĐTĐ) đủ tiêu chuẩn cho thử nghiệm tiếp theo [6].

2.2.2. Đánh giá tính khả dụng của mô hình gây đái tháo đường bởi alloxan

Chia chuột bị ĐTĐ thành 2 lô (đường huyết không khác biệt có ý nghĩa giữa 2 lô): lô chứng bệnh (n=6): không điều trị và cho uống nước cất mỗi ngày; lô thuốc đối chứng (n=6): điều trị bằng glibenclamid liều 5 mg/kg, cho uống mỗi ngày. Lô sinh lý (n=6) là nhóm chuột không gây ĐTĐ và cho uống nước cất mỗi ngày. Ngày đầu tiên cho chuột uống glibenclamid được chọn là ngày 0, đường huyết của các lô chuột được đo vào các ngày 0, 5, 10 và 15.

2.2.3. Đánh giá tác dụng hạ đường huyết của hệ vi tự nhũ berberin

Từ những con chuột đã gây ĐTĐ, chia chuột một cách ngẫu nhiên thành 5 lô với tiêu chí đường huyết giữa các lô không khác biệt có ý (bảng 1).

Bảng 1. Các lô thử nghiệm tác dụng hạ đường huyết của SMEDDS-BER trên chuột.

Lô	Số lượng	Thuốc điều trị	Liều
Bệnh chứng	8	Uống nước cất mỗi ngày	50 mg/kg/ngày
Lô điều trị 1	8	BER nguyên liệu	50 mg/kg/ngày
Lô điều trị 2	8	SMEDDS-BER	Tá được tương ứng 50 mg berberin/kg/ngày
Lô placebo	8	SMEDDS placebo	Tá được tương ứng cho liều tương đương 50 mg berberin/kg/ngày
Lô thuốc đối chứng	8	Glibenclamid	5 mg/kg/ngày

Lô sinh lý (n=8) gồm những chuột không gây ĐTĐ và cho uống nước cất.

Ngày 0 là ngày cho chuột uống lần đầu, đo đường huyết các lô chuột thử nghiệm vào các ngày 0, 5, 10 và 15 (đo đường huyết trước khi cho chuột uống, điều kiện uống là 0,1 ml/10 g chuột, thuốc đối chiếu, glibenclamid được pha trong nước cất, SMEDDS-BER được cho uống trực tiếp).

2.2.4. Phương pháp định lượng đường huyết

Glucose được định lượng bằng phương pháp enzyme quang học theo cơ chế glucose trong mẫu sẽ phản ứng với enzyme glucose oxidase tạo thành hydrogen peroxide, hydrogen peroxide sẽ phản ứng với 4-Aminophenazone và phenol dưới xúc tác của peroxidase tạo ra phức hợp quinoimin có màu hồng, tiến hành đo quang sản phẩm tạo thành và so sánh với chuẩn để nồng độ glucose.

Cho chuột nhịn đói 12 giờ, sau đó lấy chính xác 30 µl máu đuôi chuột cho vào eppendorf có sẵn 50 µl EDTA 3,7 %, lắc đều để tránh đông máu. Ly tâm 1000 vòng/phút trong 5 phút, lấy 45 µl huyết thanh, sau đó đem đo đường huyết bằng phương pháp so màu dưới tác động của enzyme glucose oxidase. Định lượng đường huyết bằng phương pháp quang phổ từ ngoại khả kiến UV-Vis, với bộ kit định lượng glucose oxidase (máy phân tích sinh hóa Clindia SA-20). Nồng độ glucose huyết trong mẫu thử được tính theo công thức sau:

$$\text{Nồng độ glucose huyết (mg/dl)} = \frac{\text{OD (mẫu thử)} - \text{OD (mẫu trắng)}}{\text{OD (mẫu chuẩn)} - \text{OD (mẫu trắng)}} \times \frac{8}{3} \times n$$

trong đó n là hệ số pha loãng mẫu.

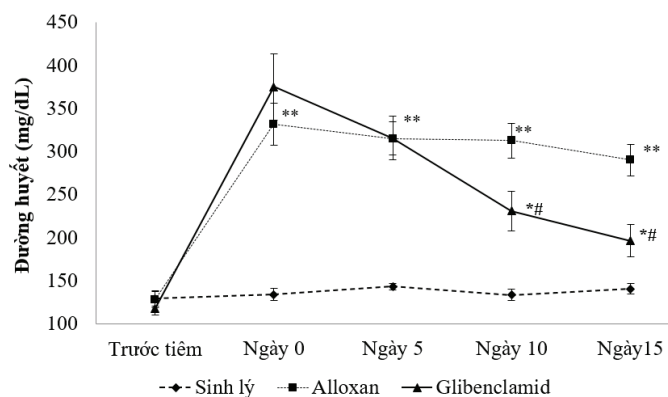
2.2.5. Phân tích số liệu thống kê thực nghiệm

Dữ liệu được trình bày dạng giá trị trung bình (Mean)±SD. Sự khác biệt đường huyết giữa các lô được phân tích bằng phương pháp ANOVA (phần mềm Minitab 18.0). Biểu đồ đường huyết được vẽ bằng phần mềm Microsoft Excel 2019.

3. Kết quả

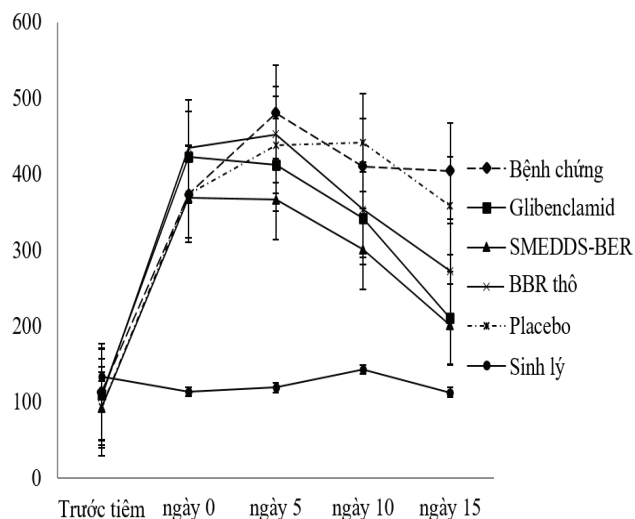
3.1. Đánh giá tính khả dụng của mô hình gây tăng đường huyết bằng alloxan

Dựa vào biểu đồ đường huyết (hình 3) cho thấy, chỉ số đường huyết sau 72 giờ thí nghiệm của chuột gây ĐTĐ bằng alloxan tăng rõ rệt với tỷ lệ thành công là 80%, đường huyết duy trì cao ổn định trong 15 ngày và khác biệt so với lô sinh lý. Vào ngày cuối thử nghiệm, đường huyết lô gây ĐTĐ vẫn tăng cao gấp hơn 2 lần so với lô sinh lý. Điều trị 15 ngày bằng glibenclamid cho thấy, hiệu quả giảm đường huyết trên chuột có ý nghĩa vào ngày 10 ($p=0,008$) và ngày 15 ($p=0,001$). Tỷ lệ giảm đường huyết của ngày cuối so với ngày đầu điều trị là 47,65%. Đường huyết lô điều trị bằng glibenclamid giảm có ý nghĩa thống kê tại ngày 10 ($p=0,008$) và ngày 15 ($p=0,039$) so với lô gây ĐTĐ không điều trị. Các kết quả trên cho thấy, mô hình gây ĐTĐ bằng alloxan có tính khả dụng, có thể áp dụng để thử nghiệm mẫu thử, glibenclamid phù hợp làm thuốc đối chiếu. Kết quả cũng tương đương với nghiên cứu trước đây [7], cho thấy tính lặp lại của thí nghiệm.



Hình 3. Biểu đồ đường huyết thể hiện tính khả dụng của mô hình gây đái tháo đường bằng alloxan. *: $p<0,05$ khác biệt đường huyết có ý nghĩa so với ngày 0 ở cùng một lô, #: $p<0,05$ khác biệt đường huyết có ý nghĩa so với lô alloxan trong cùng một ngày, **: $p<0,05$ khác biệt đường huyết có ý nghĩa so với trước tiêm.

3.2. Tác dụng hạ đường huyết của hệ vi tự nhũ berberin



Hình 4. Biểu đồ hiệu quả hạ đường huyết của SMEDDS-BER trên mô hình chuột gây đái tháo đường bằng alloxan.

Dựa vào biểu đồ đường huyết sau điều trị (hình 4) cho thấy:

Đường huyết lô bệnh chứng và lô placebo qua 15 ngày thử nghiệm không khác biệt có ý nghĩa thống kê so với ngày 0.

Đường huyết của chuột ở các lô thử nghiệm trừ lô sinh lý đều tăng có ý nghĩa thống kê so với đường huyết trước tiêm.

Điều trị với SMEDDS-BER đường huyết lô chuột giảm đáng kể vào ngày 15 ($p=0,012$) so với ngày 0, tỷ lệ giảm đường huyết ở ngày 15 là 45,29% so với ngày 0.

Sau 15 ngày điều trị bằng BER nguyên liệu thô, đường huyết giảm đáng kể vào ngày 10 ($p=0,003$) và ngày 15 ($p=0,001$) so sánh với ngày 0, tỷ lệ giảm đường huyết ở ngày 10 và ngày 15 lần lượt là 18,63 và 37,19%. Thuốc đối chứng điều trị glibenclamid với liều 5 mg/kg, đường huyết của chuột giảm đáng kể vào ngày 10 ($p=0,023$) và 15 ($p=0,001$) so sánh với ngày 0, tỷ lệ giảm đường huyết ở ngày 10 và 15 lần lượt là 19,05 và 50,03%.

So sánh kết quả hạ đường huyết của SMEDDS-BER với nguyên liệu thô cho thấy hiệu quả hạ đường huyết khác nhau có ý nghĩa thống kê ($p=0,009$), SMEDDS-BER thể hiện tác dụng hạ đường huyết tốt hơn nguyên liệu BER (45,29 so với 37,19%).

Như vậy, kết quả thực nghiệm cho thấy, SMEDDS-BER với liều 50 mg/kg giúp hạ đường huyết hiệu quả trên chuột gây ĐTĐ bởi alloxan và tương đương glibenclamid liều 5 mg/kg.

Với cùng liều 50 mg/kg berberin clorid, SMEDDS-BER thể hiện tác dụng hạ đường huyết hiệu quả hơn nguyên liệu BER.

4. Bàn luận

BER là một hoạt chất tiềm năng, có nhiều tác dụng dược lý. Tuy nhiên, SKD của nó rất thấp, đó là rào cản cho khả năng hấp thu vào tuần hoàn chung để cho hiệu quả trị liệu. Để cải thiện SKD của BER, hầu hết các nghiên cứu đều tập trung vào bào chế các tiểu phân nano theo nhiều phương pháp như nano lipid, nano polymer, liposome, micelles, dendrimer và nano hỗn dịch đều cho thấy cải thiện đáng kể độ hòa tan, SKD và tác dụng dược lý của BER [4]. SMEDDS-BER khi vào cơ thể sẽ được dịch tiêu hóa và nhu động ruột nhũ hóa pha dầu tạo thành các hạt vi nhũ tương ở kích thước nano chứa BER, các hạt nhũ này có bản chất gần giống cấu trúc màng tế bào, do đó rất dễ vận chuyển qua màng tế bào, cải thiện đáng kể các nhược điểm về độ tan và tính thấm của BER [5].

Nghiên cứu này đã khẳng định, hiệu quả hạ đường huyết của SMEDDS-BER ở liều 50 mg/kg tương đương với glibenclamid 5 mg/kg và vượt trội hơn nhiều so với BER dạng nguyên liệu thô. Qua đó có thể đánh giá SKD của BER khi được bào chế dạng vi tự nhũ sẽ được cải thiện đáng kể. Quá trình bào chế SMEDDS-BER không quá phức tạp, có thể phát triển thêm các nghiên cứu nhằm củng cố hiệu quả của dạng bào chế này, nhằm ứng dụng vào lâm sàng, gia tăng sự lựa chọn an toàn, hiệu quả trong điều trị ĐTĐ.

5. Kết luận

SMEDDS-BER với liều 50 mg/kg giúp hạ đường huyết có ý nghĩa trên chuột gây ĐTĐ bởi alloxan, hiệu quả tương đương với thuốc glibenclamid 5 mg/kg. Với cùng liều 50 mg/kg SMEDDS-BER thể hiện tác dụng hạ đường huyết hiệu quả hơn nhiều so với dạng BER nguyên liệu thô. Qua đó cho thấy, hệ vi tự nhũ chứa BER đã cải thiện được tác dụng hạ đường huyết của BER.

LỜI CẢM ƠN

Nghiên cứu này được tài trợ bởi Trường Đại học Lạc Hồng thông qua đề tài mã số LHU-RF-MP-22-07-04.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] International Diabetes Federation Diabetes Atlas (2023), “Diabetes facts and figures”, *International Diabetes Federation*, 10th Edition, <https://idf.org/about-diabetes/diabetes-facts-figures>, accessed 6 January 2023.
- [2] M.A. Neag, A. Mocan, J. Echeverría, et al. (2018), “Berberine: Botanical occurrence, traditional uses, extraction methods, and relevance in cardiovascular, metabolic, hepatic, and renal disorders”, *Frontiers in Pharmacology*, **9**, DOI: 10.3389/fphar.2018.00557.
- [3] X. Xu, H. Yi, J. Wu, et al. (2021), “Therapeutic effect of berberine on metabolic diseases: Both pharmacological data and clinical evidence”, *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **133**, DOI: 10.1016/j.biopha.2020.110984.
- [4] C.S. Liu, Y.R. Zheng, X.Y. Long, et al. (2016), “Research progress on berberine with a special focus on its oral bioavailability”, *Fitoterapia*, **109**, pp.274-282, DOI: 10.1016/j.fitote.2016.02.001.
- [5] L.V. Van, C.V. Nguyen, V.T. Tran (2021), “Development of self-microemulsifying drug delivery system of berberine”, *Vietnam Journal of Pharmacology*, **38**, pp.91-96 (in Vietnamese).
- [6] O.M. Ighodaro, A.M. Adeosun, O.A. Akinloye (2017), “Alloxan-induced diabetes: A common model for evaluating the glycemic-control potential of therapeutic compounds and plant extracts in experimental studies”, *Medicina (Kaunas)*, **53**(6), pp.365-374, DOI: 10.1016/j.medic.2018.02.001.
- [7] P. Ambika, S.N. Nair (2019), “Wound healing activity of plants from the Convolvulaceae family”, *Advances in Wound Care (New Rochelle)*, **8**(1), pp.28-37, DOI: 10.1089/wound.2017.0781.

Xây dựng và thẩm định phương pháp định lượng l-tetrahydropalmitine trong viên nén giải phóng kéo dài bằng sắc ký lỏng hiệu năng cao

Phạm Thị Phương Dung^{1,2*}, Trần Phương Thảo², Nguyễn Thị Trâm², Nguyễn Trần Linh¹, Nguyễn Thạch Tùng¹

¹Khoa Bảo chế và Công nghệ dược phẩm, Trường Đại học Dược Hà Nội, 13-15 Lê Thánh Tông, phường Cửa Nam, Hà Nội, Việt Nam

²Khoa Dược, Trường Đại học Đại Nam, 1 phố Xóm, phường Phú Lương, Hà Nội, Việt Nam

Ngày nhận bài 21/4/2025; ngày chuyển phản biện 23/4/2025; ngày nhận phản biện 20/5/2025; ngày chấp nhận đăng 26/5/2025

Tóm tắt:

Nghiên cứu được thực hiện nhằm xây dựng và thẩm định phương pháp định lượng l-tetrahydropalmitine (l-THP) trong các mẫu viên nén giải phóng kéo dài (GPKD) trong xây dựng tương quan *in vitro* - *in vivo*. Nghiên cứu sử dụng cột pha đảo C18 (250×4,6 mm; 5 µm), thể tích tiêm mẫu 20 µl, thời gian phân tích 10 phút. Các điều kiện pha động và tốc độ dòng khác nhau được khảo sát, và pha động tối ưu là hỗn hợp acetonitrile - dung dịch đệm phosphat 0,05 M pH 4,5 (tỷ lệ 30:70) với tốc độ dòng 1,5 ml/phút. Phương pháp có giới hạn phát hiện (LOD) là 3,125 ng/ml, giới hạn định lượng (LOQ) là 12,5 ng/ml và khoảng tuyến tính 10-100 µg/ml ($R^2=0,999$). Kết quả thẩm định cho thấy, phương pháp đáp ứng đầy đủ các tiêu chí theo hướng dẫn của Hội đồng Quốc tế về Hòa giải các yêu cầu kỹ thuật đối với dược phẩm (ICH) Q2 (R1) về độ chính xác, độ đúng, độ đặc hiệu, tuyến tính và độ nhạy. Phương pháp được áp dụng để định lượng l-THP trong 3 mẫu viên nén GPKD đã bào chế (FR, MR và SR) thu được kết quả lần lượt là $105,25 \pm 0,73$, $100,67 \pm 1,59$ và $103,65 \pm 1,09\%$. Phương pháp có thể sử dụng để kiểm soát chất lượng trong nghiên cứu bào chế viên nén GPKD chứa l-THP.

Từ khóa: định lượng, l-tetrahydropalmitine, rotundin, sắc ký lỏng hiệu năng cao, viên nén giải phóng kéo dài.

Chỉ số phân loại: 2.4, 3.4

Development and validation of a high-performance liquid chromatography method for the quantification of l-tetrahydropalmitine in extended-release tablets

Thi Phuong Dung Pham^{1,2*}, Phuong Thao Tran², Thi Tram Nguyen², Tran Linh Nguyen¹, Thach Tung Nguyen¹

¹Faculty of Pharmaceutics and Pharmaceutical Technology, Hanoi University of Pharmacy, 13-15 Le Thanh Tong Street, Cua Nam Ward, Hanoi, Vietnam

²Faculty of Pharmacy, Dai Nam University, 1 Xom Street, Phu Luong Ward, Hanoi, Vietnam

Received 21 April 2025; revised 20 May 2025; accepted 26 May 2025

Abstract:

This study aimed to develop and validate a high-performance liquid chromatography (HPLC) method for quantification of l-tetrahydropalmitine (l-THP) in extended-release tablets used in an *in vitro* - *in vivo* correlation study. A reversed-phase C18 column (250×4.6 mm; 5 µm) was used with an injection volume of 20 µl and a total run time of 10 minutes. Various mobile phase compositions and flow rates were investigated, and the optimal mobile phase was a mixture of acetonitrile and 0.05 M phosphate buffer (pH 4.5) in a 30:70 ratio, with a flow rate of 1.5 ml/min. The method demonstrated a limit of detection (LOD) of 3.125 ng/ml and a limit of quantification (LOQ) of 12.5 ng/ml, with a linear calibration range from 10 to 100 µg/ml ($R^2=0.999$). Validation was conducted in accordance with the International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) Q2(R1) guidelines, confirming the method's accuracy, precision, specificity, linearity, and sensitivity. The method was successfully applied to quantify l-THP in three extended-release tablet samples (FR, MR, SR), yielding measured drug contents of 105.25 ± 0.73 , 100.67 ± 1.59 , and $103.65 \pm 1.09\%$, respectively. This HPLC method can be used for quality control in the formulation and development of extended-release tablets containing l-THP.

Keywords: extended-release tablets, high-performance liquid chromatography, l-tetrahydropalmitine, quantification, rotundine.

Classification numbers: 2.4, 3.4

*Tác giả liên hệ: Email: dung.pham.dkh@gmail.com/dungptp@dainam.edu.vn

1. Đặt vấn đề

l-tetrahydropalmatine ($C_{21}H_{25}NO_4$, l-THP) là một alkaloid được chiết từ củ bình vôi, đã được nghiên cứu sử dụng trong cai nghiện opioid [1, 2]. Tuy nhiên, l-THP có thời gian bán thải ngắn, khoảng $3,9 \pm 0,9$ giờ ở chuột, thỏ [3, 4], nên cần bào chế dưới dạng thuốc GPKD nhằm giảm số lần dùng thuốc, giảm tác dụng phụ, duy trì nồng độ được chất ổn định trong huyết tương. Để tối ưu hóa công thức viên nén GPKD và rút ngắn quá trình phát triển thuốc, các mẫu viên nén GPKD chứa l-THP trong nghiên cứu này sẽ được dùng để đánh giá sinh khả dụng và thiết lập tương quan *in vitro* - *in vivo*. Tuy nhiên, hiện Dược điển Việt Nam và Dược điển Trung Quốc chỉ đề cập phương pháp định lượng l-THP từ nguyên liệu [5, 6], viên nén giải phóng ngay [7-9] và thuốc tiêm rotundin sulfat [10] mà chưa có phương pháp định lượng l-THP trong viên nén GPKD. Theo ICH [11, 12] và Cơ quan Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ (US-FDA) [13], phương pháp phân tích cần phải thẩm định lại khi sử dụng với dạng bào chế mới. Với viên nén GPKD, sự có mặt của các tá dược kiểm soát giải phóng là polyme có độ nhớt cao, có thể ảnh hưởng tới khả năng tách của pha động và độ chính xác của phương pháp định lượng. Vì vậy, việc xây dựng và thẩm định phương pháp HPLC để định lượng l-THP trong viên nén GPKD là cần thiết, để đảm bảo độ chính xác của tương quan *in vitro* - *in vivo* và hỗ trợ phát triển công thức viên nén GPKD sau này.

2. Nguyên liệu, thiết bị và phương pháp nghiên cứu

2.1. Nguyên liệu

Chuẩn l-tetrahydropalmatine, số kiểm soát CFS201902, hàm lượng 99,54%, nhà sản xuất ChemFaces, Trung Quốc. Chế phẩm thử là các viên nén GPKD chứa 30 mg l-THP bào chế tại Khoa Bào chế - Công nghệ Dược phẩm, Trường Đại học Dược Hà Nội. Các dung môi đạt tiêu chuẩn tinh khiết dùng cho sắc ký: methanol, acetonitrile, nước.

2.2. Thiết bị

Hệ thống sắc ký lỏng hiệu năng cao JASCO tiêm mẫu thủ công (Nhật Bản), máy siêu âm Elmasonic S100H (Đức), máy lắc xoáy IKA Vortex 3 (Đức), máy ly tâm HERMLE Z200A (Đức), cân phân tích Ohaus PA214 (Hoa Kỳ), thiết bị lọc hút chân không bằng thủy tinh borosilicat, màng lọc cellulose acetat 0,2 μ m. Các thiết bị được hiệu chuẩn theo quy định.

2.3. Phương pháp nghiên cứu

Phương pháp xử lý mẫu:

Tham khảo phương pháp xử lý mẫu viên nén rotundin của Dược điển Việt Nam, viên nén GPKD thường sử dụng các tá dược trương nở chậm, độ nhớt cao nên thời gian siêu

âm hòa tan được điều chỉnh nhằm thu được hỗn dịch đồng nhất. Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình rồi nghiền thành bột mịn, rây qua rây 180 μ m. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với 25 mg l-THP vào bình định mức 50 ml, thêm 20 ml methanol, lắc xoáy 5 phút, siêu âm 15 phút, sau đó bổ sung pha động tới vạch, lắc đều. Ly tâm 5000 vòng/phút trong 5 phút. Lấy phần dịch trên, pha loãng 10 lần bằng pha động, lắc đều, lọc qua màng cellulose acetat 0,45 μ m sau đó tiêm vào hệ thống sắc ký.

Chuẩn bị dung dịch chuẩn gốc l-THP 1 mg/ml trong methanol. Pha loãng bằng pha động để được dung dịch chuẩn làm việc có nồng độ 50 μ g/ml.

Chuẩn bị mẫu placebo: Cân các thành phần tá dược theo công thức bào chế, trộn đồng lượng. Cân một lượng bột tá dược bằng với lượng tá dược có trong mẫu bột viên chứa 25 mg dược chất. Sau đó xử lý tương tự như mẫu bột viên ở trên.

Khảo sát điều kiện sắc ký:

Cột Thermo Hypersil Gold C18 (250x4,8 mm; 5 μ m), nhiệt độ cột 25°C, thể tích tiêm mẫu 20 μ l. Bước sóng phát hiện, thành phần pha động, tốc độ dòng được lựa chọn từ các kết quả khảo sát xây dựng phương pháp.

Quét phổ dung dịch chuẩn 50 μ g/ml trong khoảng bước sóng 200-800 nm, lựa chọn bước sóng hấp thụ cực đại để phát hiện l-THP trong các mẫu phân tích.

Khảo sát các hệ pha động: methanol; acetonitrile; acetonitrile - nước tỷ lệ 50:50; acetonitrile - đệm phosphat 0,05 M pH 4,5 các tỷ lệ 30:70, 50:50, 70:30; acetonitrile - đệm phosphat pH 5,5 các tỷ lệ 30:70, 50:50, 70:30; acetonitrile - đệm phosphat pH 6,5 các tỷ lệ 30:70, 50:50, 70:30; acetonitrile - đệm acetat pH 4,5 các tỷ lệ 30:70, 50:50, 70:30 với các tốc độ dòng 1,0, 1,2 và 1,5 ml/phút. Pha động được lựa chọn sao cho pic của chất phân tích gọn, đỉnh nhọn, tách hoàn toàn khỏi pic tạp, pic không có hiện tượng kéo đuôi, đổ đầu, chiều cao và diện tích lớn, thời gian lưu hợp lý.

Thẩm định phương pháp phân tích: Thẩm định phương pháp đã xây dựng theo các tiêu chí của ICH Q2 (R1) [11].

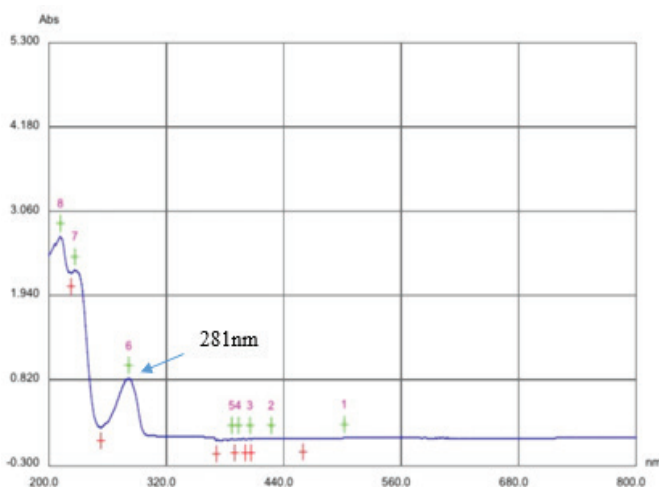
Định lượng l-THP trong viên nén giải phóng kéo dài: Sử dụng phương pháp đã xây dựng và thẩm định để định lượng l-THP trong các mẫu viên nén GPKD bào chế tại Khoa Bào chế - Công nghệ dược phẩm, Trường Đại học Dược Hà Nội. Các mẫu viên này có tốc độ giải phóng khác nhau là nhanh (fast release - FR), trung bình (medium release - MR) và chậm (slow release - SR) được sử dụng trong nghiên cứu xây dựng tương quan *in vitro* - *in vivo*. Hàm lượng l-THP trong viên là 30 mg.

Phương pháp xử lý số liệu: Các số liệu được xử lý thống kê bằng phần mềm Microsoft Excel 2016.

3. Kết quả

3.1. Xây dựng phương pháp định lượng

Khảo sát lựa chọn bước sóng: Từ phổ hấp thụ UV-Vis của dung dịch chuẩn I-THP 50 µg/ml, bước sóng phân tích được lựa chọn là 281 nm vì tại đây xuất hiện đỉnh hấp thụ rõ nét, tách biệt với các đỉnh khác trên phổ (hình 1).



Hình 1. Phổ hấp thụ từ ngoại khả kiến của I-THP.

Bảng 1. Kết quả khảo sát pha động.

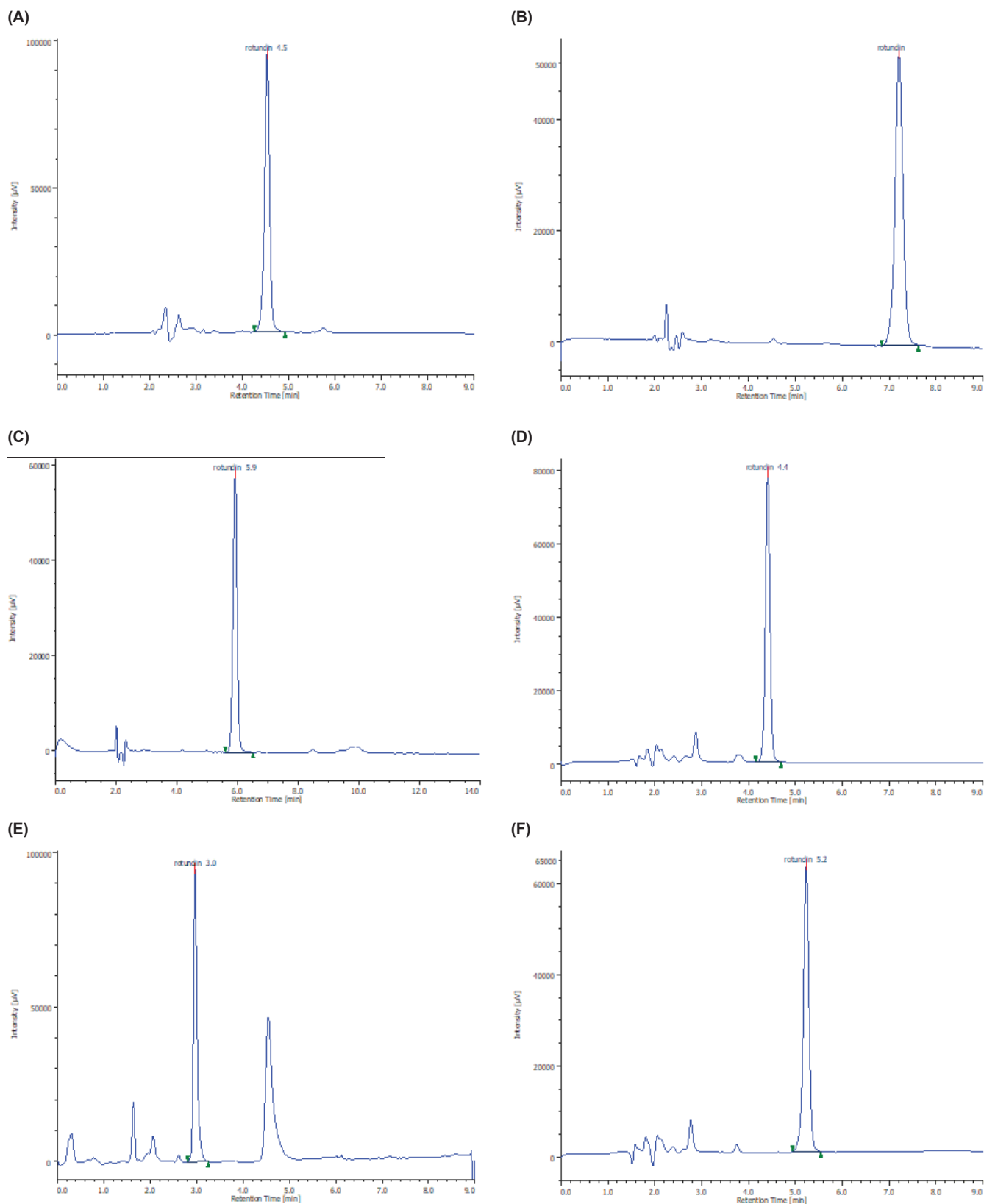
Pha động	Tỷ lệ	Khả năng tách	Thời gian lưu (phút)	Số đĩa lý thuyết (N)	Hệ số đối xứng (SF)
Methanole	100	Không	-	-	-
Acetonitrile (ACN)	100	Kém	2,11	4701	0,90
ACN - Nước	50:50	Có	5,72	8288	1,15
ACN - AB pH 4,5	70:30	Có	4,53	9282	0,90
ACN - AB pH 4,5	50:50	Có	7,21	9195	0,97
ACN - AB pH 4,5	30:70	Không	-	-	-
ACN - PB pH 4,5	70:30	Kém	3,71	3006	1,08
ACN - PB pH 4,5	50:50	Kém	2,79	6558	0,92
ACN - PB pH 4,5	30:70	Có	5,92	9461	0,97
ACN - PB pH 5,5	70:30	Không	-	-	-
ACN - PB pH 5,5	50:50	Có	4,41	10164	0,99
ACN - PB pH 5,5	30:70	Không	-	-	-
ACN - PB pH 6,5	70:30	Có	2,97	7638	0,93
ACN - PB pH 6,5	50:50	Có	5,23	10025	1,36
ACN - PB pH 6,5	30:70	Không	-	-	-

ACN: acetonitrile; AB: dung dịch đệm acetat; PB: dung dịch đệm phosphat.

Khảo sát lựa chọn pha động: Tiến hành phân tích mẫu thử bằng các hệ pha động như đã liệt kê ở phần phương pháp nghiên cứu với tốc độ 1,5 ml/phút, bước sóng phân tích 281 nm. Kết quả được trình bày ở bảng 1 và hình 2.

Do I-THP là một alkaloid khó tan trong nước, có độ tan phụ thuộc pH và mức độ phân cực trung bình, do đó khả năng tách chất phân tích khỏi nền mẫu phụ thuộc vào mức độ phân cực và pH của pha động. Từ bảng 1 có thể thấy, khi mức độ phân cực tăng (methanole; acetonitrile; hỗn hợp acetonitrile:nước), khả năng tách chất phân tích cũng tăng lên. Pha động acetonitrile - nước tỷ lệ 50:50 có khả năng tách tốt, pic gọn, đỉnh nhọn, hình dạng cân đối, thời gian lưu phù hợp cho quá trình phân tích định lượng (5,72 phút), diện tích và chiều cao pic lớn. Tuy nhiên, khi thẩm định phương pháp không đạt yêu cầu về độ đúng.

Thay nước bằng các dung dịch đệm acetat và phosphat có pH từ 4,5 đến 6,5. Kết quả cho thấy, tỷ lệ dung dịch đệm trong pha động, loại dung dịch đệm (acetat hay phosphat) và pH đều ảnh hưởng tới khả năng tách chất phân tích, thời gian lưu, diện tích, số đĩa lý thuyết và hệ số đối xứng. Trong số các hệ pha động, hệ acetonitrile - dung dịch đệm acetat pH 4,5 (70:30), hệ acetonitrile - dung dịch đệm phosphat 0,05 M pH 4,5 (30:70) và hệ acetonitrile - dung dịch đệm phosphat pH 5,5 (50:50) có khả năng tách tốt, pic gọn, đỉnh nhọn, hình dạng cân đối (0,8<SF=0,9; 0,97 và 0,99<1,2),



Hình 2. Sắc ký đồ của các hệ dung môi có khả năng tách I-THP (rotundin) khỏi nền mẫu. (A) Acetonitrile - đệm acetat pH 4,5 (70:30); **(B)** Acetonitrile - đệm acetat pH 4,5 (50:50); **(C)** Acetonitrile - đệm phosphat pH 4,5 (30:70); **(D)** Acetonitrile - đệm phosphat pH 5,5 (50:50); **(E)** Acetonitrile - đệm phosphat pH 6,5 (70:30); **(F)** Acetonitrile - đệm phosphat pH 6,5 (50:50).

thời gian lưu phù hợp để phân tích định lượng (4,53, 5,92 và 4,41 phút), diện tích và chiều cao pic lớn, số đĩa lý thuyết $N > 2000$ (9282, 9461 và 10164). Số đĩa lý thuyết được tính toán dựa trên thời gian lưu thực tế của chất phân tích. Do không sử dụng chất đối chiếu không hấp thu, giá trị này phản ánh tương đối hiệu suất tách của các hệ dung môi trong điều kiện khảo sát. Tuy vậy, với giá trị thu được các hệ dung môi trên đều cho thấy hiệu suất tách tốt. Trong số 3 hệ dung môi, hệ acetonitrile - dung dịch đệm phosphat 0,05 M pH 4,5 (30:70) sử dụng ít dung môi hữu cơ hơn cả, tiết kiệm chi phí cho quá trình phân tích nên được lựa chọn.

Khảo sát lựa chọn tốc độ dòng: Khi tốc độ dòng tăng từ 1,0 lên 1,5 ml/phút thời gian lưu của chất phân tích giảm từ 8,38 xuống 5,92 phút, không ảnh hưởng tới khả năng tách cũng như hình dạng của pic. Để rút ngắn thời gian phân tích, lựa chọn tốc độ dòng là 1,5 ml/phút.

Từ các kết quả khảo sát, lựa chọn điều kiện sắc ký như sau: Thiết bị HPLC Jasco LC4000 tiêm mẫu thủ công, pha tĩnh là cột Thermo Hypersil GOLD C18 (250x4,8 mm; 5

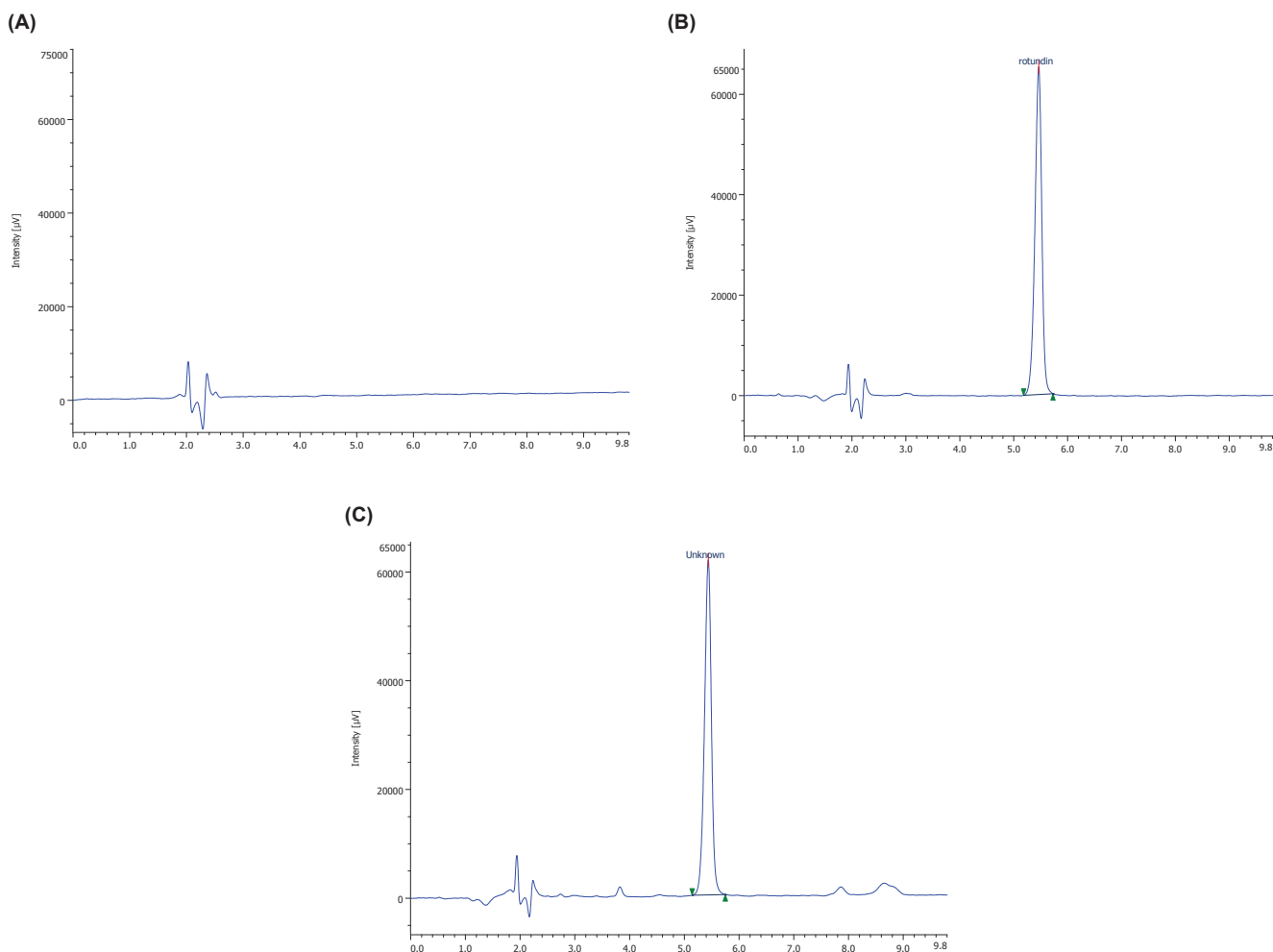
μm), pha động acetonitrile - đệm phosphat 0,05 M pH 4,5 tỷ lệ 30:70, tốc độ dòng 1,5 ml/phút, thể tích tiêm mẫu 20 μl , bước sóng phát hiện 281 nm, nhiệt độ cột duy trì ở 25°C.

3.2. Thẩm định phương pháp định lượng đã xây dựng

Tính thích hợp hệ thống: Phân tích dung dịch chuẩn 1-THP nồng độ 50 $\mu\text{g/ml}$ lặp lại 6 lần. Kết quả bảng 2 cho

Bảng 2. Kết quả thẩm định tính thích hợp hệ thống.

STT	Thời gian lưu (phút)	Diện tích pic (mAu.s)	Số đĩa lý thuyết	Hệ số đối xứng
1	5,48	585526	8894	0,903
2	5,38	581908	8671	0,896
3	5,40	585761	8735	0,904
4	5,39	584201	8805	0,903
5	5,43	587629	8840	0,909
6	5,40	584757	8735	0,913
Trung bình	5,41	584964	8780	0,905
RSD (%)	0,70	0,32	0,93	0,66

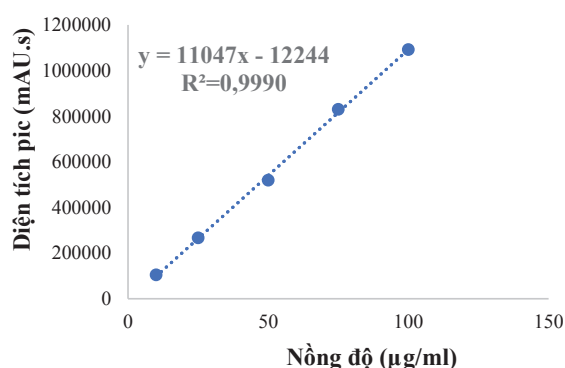


Hình 3. Sắc ký đồ của mẫu placebo (A), mẫu chuẩn (B) và mẫu thử (C).

thấy, độ lệch chuẩn tương đối của thời gian lưu nằm trong giới hạn cho phép của ICH (<1%) [11]. Độ lệch chuẩn tương đối (RSD) của diện tích pic, số đĩa lý thuyết, hệ số đối xứng đạt yêu cầu theo ICH (<2%) [11]. Như vậy, hệ thống ổn định và phù hợp để định tính, định lượng l-THP trong mẫu nghiên cứu.

Độ đặc hiệu: Tiến hành phân tích mẫu placebo, mẫu chuẩn và mẫu thử theo phương pháp đã xây dựng. Kết quả cho thấy, trên sắc ký đồ của mẫu placebo không xuất hiện pic có thời gian lưu tương ứng với thời gian lưu của pic l-THP ở sắc ký đồ của mẫu chuẩn và mẫu thử; trên sắc ký đồ của mẫu thử, pic l-THP được nhận diện rõ ràng và có thời gian lưu ($t_R=5,44$ phút) tương ứng với thời gian lưu của pic l-THP trên sắc ký đồ của mẫu chuẩn ($t_R=5,46$ phút) (hình 3). Như vậy, phương pháp đạt yêu cầu về độ đặc hiệu.

Đường chuẩn và khoảng tuyến tính: Pha một dãy các dung dịch chuẩn l-THP có nồng độ 10, 25, 50, 75 và 100 $\mu\text{g/ml}$ từ dung dịch chuẩn gốc có nồng độ 1 mg/ml, tiến hành sắc ký theo điều kiện đã lựa chọn. Kết quả cho thấy, trong khoảng nồng độ 10-100 $\mu\text{g/ml}$ có sự tương quan tuyến tính chặt chẽ giữa diện tích pic và nồng độ l-THP theo phương trình $y = 11047x - 12244$ với bình phương hệ số tương quan $R^2=0,9990$ ($>0,99$) (hình 4).



Hình 4. Đồ thị biểu diễn mối tương quan giữa diện tích pic và nồng độ l-THP.

Bảng 3. Kết quả phân tích ANOVA mối tương quan giữa diện tích pic và nồng độ l-THP.

Nguồn phương sai	df	SS	MS	F	p-value
Hồi quy (Regression)	1	5324,60	5324,60	2956,02	0,000014
Sai số (Residual)	3	5,40	1,80		
Tổng	4	5330,00			

df: bậc tự do; SS (Sum of Square): tổng bình phương; MS (Mean Square): bình phương trung bình.

Phân tích phương sai hồi quy tuyến tính (ANOVA) giữa diện tích pic (Y) và nồng độ chất phân tích (X) cho thấy, mô hình có ý nghĩa thống kê với $F=2956,02$; $p=0,000014$ ($<0,0001$) (bảng 3). Điều này cho thấy, sự biến đổi diện tích pic tương quan có ý nghĩa với nồng độ l-THP.

Độ đúng: Chuẩn bị các dung dịch chuẩn, dung dịch thử thêm chuẩn có nồng độ 80, 100 và 120% so với nồng độ định lượng như sau: Cân 1 lượng bột viên tương ứng 12,5 mg được chất cho vào bình định mức 50 ml, thêm 3, 5 hoặc 7 ml dung dịch chuẩn gốc 2,5 mg/ml và tiếp tục thực hiện các bước tiếp theo của quy trình xử lý mẫu. Tại mỗi mức nồng độ, tiến hành phân tích 3 mẫu độc lập.

Bảng 4. Kết quả thẩm định độ đúng.

Phần trăm so với nồng độ định lượng (%)	Lượng chuẩn thêm vào (mg)	Lượng chuẩn tìm lại (mg)	Độ thu hồi (%)	Trung bình (%)	RSD (%)
80	7,50	7,41	98,81	99,60	1,45
		7,60	101,27		
		7,40	98,73		
100	12,50	12,28	98,21	99,01	0,72
		12,41	99,25		
		12,45	99,57		
120	17,50	17,28	98,76	99,04	1,14
		17,17	98,09		
		17,55	100,28		

Kết quả bảng 4 cho thấy, ở cả 3 nồng độ 80, 100 và 120% so với nồng độ định lượng, độ lệch chuẩn tương đối đều nằm trong giới hạn cho phép ($RSD<2\%$). Độ thu hồi trung bình từ 99,01 đến 99,60% nằm trong giới hạn cho phép (98,0-102,0%) (bảng 4). Như vậy, phương pháp đạt yêu cầu về độ đúng theo ICH Q2 (R1) [11].

Độ chính xác: Độ chính xác của phương pháp gồm độ chụm và độ chụm trung gian. Độ chụm trung gian được đánh giá trên các mẫu tự tạo tương tự độ lặp lại trên cùng thiết bị nhưng khác ngày và khác kiểm nghiệm viên (KNV).

Bảng 5. Kết quả thẩm định độ chụm và độ chụm trung gian.

Ngày	STT	Khối lượng mẫu (g)	Diện tích pic (mAu.s)	Độ thu hồi (%)	Trung bình (%)	RSD (%)
Ngày 1, KNV 1	1	0,1676	512018	100,69	99,22	1,32
	2	0,1681	515298	101,03		
	3	0,1676	499040	98,14		
	4	0,1677	503674	98,99		
	5	0,1675	499032	98,19		
	6	0,1678	500420	98,29		
Ngày 2, KNV 2	7	0,1678	503099	98,29	99,47	1,31
	8	0,1680	497874	97,68		
	9	0,1675	512523	100,85		
	10	0,1677	503580	98,97		
	11	0,1676	514070	101,09		
	12	0,1675	505184	99,41		

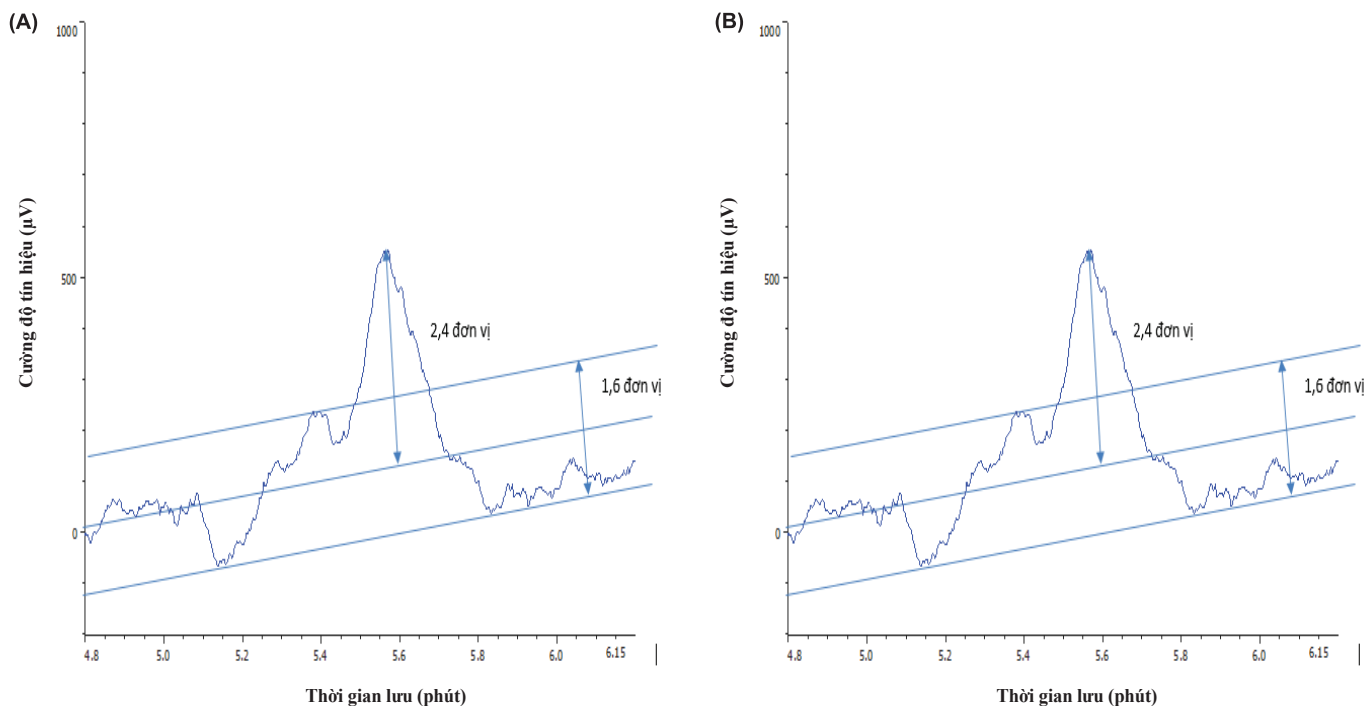
Độ thu hồi trung bình=99,35%; RSD: 1,32% (n=12).

Chuẩn bị 6 mẫu thử độc lập và 1 mẫu chuẩn như đã nêu ở phần phương pháp nghiên cứu. Tiến hành sắc ký theo phương pháp đã chọn, kết quả thu được như ở bảng 5. Kết quả cho thấy, độ lệch chuẩn của 6 mẫu cùng ngày đều nhỏ hơn 2%, độ lệch chuẩn của 12 mẫu nhỏ hơn 3%. Phương pháp có độ chính xác đạt yêu cầu của ICH [11].

Giới hạn phát hiện (LOD) và giới hạn định lượng (LOQ): Tiến hành phân tích các mẫu chuẩn được pha loãng từ dung dịch chuẩn gốc 1 mg/ml đến khi nồng độ thấp nhất thu được có tín hiệu của chất phân tích gấp 2-3 lần cường độ nhiễu đường nền (LOD). Giá trị LOQ là nồng độ thấp nhất mà tại đó tín hiệu của chất phân tích thu được gấp khoảng 10 lần cường độ nhiễu đường nền.

Kết quả xác định được giới hạn phát hiện của phương pháp là 3,125 ng/ml (đáp ứng pic gấp 3 lần độ nhiễu đường nền) và giới hạn định lượng là 12,5 ng/ml (đáp ứng pic gấp 10 lần độ nhiễu đường nền) (hình 5).

Ứng dụng: Áp dụng phương pháp đã xây dựng được để định lượng l-THP trong các mẫu viên nén GPKD sử dụng trong nghiên cứu xây dựng tương quan *in vitro* - *in vivo*. Kết quả bảng 6 cho thấy, hàm lượng l-THP trong các mẫu viên đều nằm trong khoảng 90-110% so với hàm lượng lý thuyết.



Hình 5. Giới hạn phát hiện (A) và giới hạn định lượng (B) của phương pháp.

Bảng 6. Hàm lượng I-THP định lượng được từ các mẫu viên nén giải phóng kéo dài.

Mẫu viên	FR	MR	SR
Hàm lượng trung bình (%)	105,25	100,67	103,65
Độ lệch chuẩn (SD, %)	0,73	1,59	1,09
Khoảng tin cậy 95% (%)	103,44-107,06	96,72-104,62	100,94-106,36

FR: fast release; MR: medium release; SR: slow release.

4. Bàn luận

Trong nghiên cứu này, phương pháp định lượng được phát triển dựa trên phương pháp của Dược điển Việt Nam [5, 9], với một số điều chỉnh về cách xử lý mẫu, thành phần pha động và điều kiện sắc ký nhằm phù hợp hơn với điều kiện thực tế của phòng thí nghiệm. Trong quá trình xử lý mẫu, phương pháp sử dụng thể tích methanol lớn hơn (20 μ l so với 10 μ l), thời gian lắc và siêu âm dài hơn (15 phút so với 5 phút) đảm bảo hòa tan hoàn toàn I-THP từ nền mẫu chứa các polyme kiểm soát giải phóng trương nở chậm. Phương pháp cũng sử dụng pha động đơn giản, dễ chuẩn bị hơn nhưng vẫn đảm bảo khả năng tách và độ đặc hiệu cần thiết. Thành phần pha động mới gồm acetonitrile - dung dịch đệm phosphat 0,05 M pH 4,5 (30:70) sử dụng ít dung môi hữu cơ hơn, tiết kiệm chi phí cho quá trình phân tích so với pha động trong phương pháp của Dược điển Việt Nam V (dung dịch đệm pH 6,5 - methanol (35:65)). Ngoài ra, dung dịch đệm phosphat 0,05 M pH 4,5 được pha chế đơn giản, nhanh chóng hơn so với dung dịch đệm pH 6,5. Trong nghiên cứu này, dung dịch đệm phosphat 0,05 M pH 4,5 được chuẩn bị bằng cách hòa tan 6,80 g kali dihydrophosphat vào nước vừa đủ 1000,0 ml theo hướng dẫn của Phụ lục 2.2 của Dược điển Việt Nam V [14]. Trong khi đó, dung dịch đệm pH 6,8 sử dụng các hóa chất ít phổ biến với quy trình pha chế phức tạp hơn: hỗn hợp dung dịch kali dihydrophosphat 0,05 M và dung dịch natri heptansulfonat 0,05 M (1:1) có chứa 0,2% triethylamin, điều chỉnh pH đến $6,5 \pm 0,05$ bằng acid phosphoric [9].

Phương pháp đã được thẩm định đầy đủ theo hướng dẫn ICH Q2(R1) [11], đáp ứng các tiêu chí về độ đúng, độ chính xác, độ đặc hiệu, tính tuyến tính và giới hạn định lượng. Tuy nhiên, theo hướng tiếp cận mới trong ICH Q14 (2024), các nội dung như ước lượng sai số đo lường (measurement uncertainty), đánh giá yếu tố gây biến thiên và thiết lập

chiến lược kiểm soát phương pháp chưa được thực hiện đầy đủ. Các nội dung này sẽ được tiếp tục hoàn thiện trong các nghiên cứu tiếp theo, hướng tới việc phát triển phương pháp theo vòng đời sản phẩm thuốc và chất lượng theo thiết kế (Quality by design).

5. Kết luận

Qua khảo sát, nghiên cứu đã lựa chọn được các điều kiện sắc ký phù hợp để định lượng I-THP trong viên nén GPKD. Phương pháp có giới hạn phát hiện là 3,125 ng/ml, giới hạn định lượng là 12,5 ng/ml, khoảng tuyến tính 10-100 μ g/ml. Phương pháp có độ đúng, độ chính xác đáp ứng yêu cầu của ICH Q2(R1) và đã được áp dụng để định lượng I-THP trong 3 mẫu viên nén GPKD. Hàm lượng I-THP trong các mẫu viên xác định được đều nằm trong giới hạn 90-110% so với hàm lượng lý thuyết.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] J.B. Wang, J.R. Mantsch (2012), "I-tetrahydropalmitine: A potential new medication for the treatment of cocaine addiction", *Future Medicinal Chemistry*, **4**(2), pp.177-186, DOI: 10.4155/fmc.11.166.
- [2] H.E. Hassan, D. Kelly, M. Honick, et al. (2017), "Pharmacokinetics and safety assessment of I-tetrahydropalmitine in cocaine users: A randomized, double-blind, placebo-controlled study", *The Journal of Clinical Pharmacology*, **57**(2), pp.151-160, DOI: 10.1002/jcph.789.
- [3] Z. Hong, G. Fan, Y. Chai, et al. (2005), "Stereoselective pharmacokinetics of tetrahydropalmitine after oral administration of (-)-enantiomer and the racemate", *Chirality*, **17**(5), pp.293-296, DOI: 10.1002/chir.20161.
- [4] S.C. Tran, N.D. Duc, N.T. Tung (2016), "Pharmacokinetic analysis of levo-tetrahydropalmitine in rabbit plasma by rapid sample preparation and liquid chromatography-tandem mass spectrometry", *Journal of Chromatography B: Analytical Technologies in The Biomedical and Life Sciences*, **1008**, pp.81-86, DOI: 10.1016/j.jchromb.2015.11.033.

- [5] Vietnamese Ministry of Health (2017a), “Rotundin”, *Vietnamese Pharmacopoeia V*, Medical Publishing House, pp.842-843 (in Vietnamese).
- [6] Chinese Pharmacopoeia Commission (2015a), “Rotundine”, *Pharmacopoeia of The People’s Republic of China*, **1**, pp.736-737.
- [7] Chinese Pharmacopoeia Commission (2015b), “Rotundine hydrochloride tablets”, *Pharmacopoeia of The People’s Republic of China*, **1**, p.738.
- [8] Chinese Pharmacopoeia Commission (2015c), “Rotundine Tablets”, *Pharmacopoeia of The People’s Republic of China*, **1**, p.737.
- [9] Vietnamese Ministry of Health (2017b), “Rotundin tablets”, *Vietnamese Pharmacopoeia V*, Medical Publishing House, 844pp (in Vietnamese).
- [10] Chinese Pharmacopoeia Commission (2015d), “Rotundine sulfate injection”, *Pharmacopoeia of The People’s Republic of China*, **1**, p.738.
- [11] International Council on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (2005), *Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology Q2(R1)*.
- [12] International Council on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (2024), *ICH Q14 Guideline on Analytical Procedure Development*.
- [13] United States Food and Drug Administration (2013), “Chapter <1225> Validation of compendial procedures”, *The United States Pharmacopeia-National Formulary (USP-NF)*.
- [14] Vietnamese Ministry of Health (2017c), “Appendix 2.2. volumetric solutions (VS)”, *Vietnamese Pharmacopoeia V*, Medical Publishing House, 10pp (in Vietnamese).

Khác biệt về tỷ lệ thành công của phẫu thuật tạo đường vào mạch máu để thẩm tách máu trên người bệnh có và không có đái tháo đường

Tiêu Chí Đức*, Trần Hữu Phước

Khoa Ngoại lồng ngực - Mạch máu, Bệnh viện Nhân dân Gia Định, 1 Nơ Trang Long, phường Gia Định, TP. Hồ Chí Minh, Việt Nam

Ngày nhận bài 10/10/2024; ngày chuyển phản biện 14/10/2024; ngày nhận phản biện 30/10/2024; ngày chấp nhận đăng 5/11/2024

Tóm tắt:

Phương pháp tiếp cận mạch máu thường được sử dụng để thẩm tách máu cho người có bệnh thận mạn giai đoạn cuối, là tạo cầu nối động - tĩnh mạch tự thân (AVF). Tuy nhiên, một tỷ lệ đáng kể AVF không sử dụng được. Trong số các yếu tố, sự hiện diện của bệnh đái tháo đường (ĐTĐ) là một trong những yếu tố nguy cơ dẫn đến suy đường vào mạch máu, mặc dù một số nghiên cứu khác lại cho là không ảnh hưởng. Do đó, nghiên cứu này nhằm đánh giá mối tương quan giữa bệnh ĐTĐ và tỷ lệ thành công của AVF. Kết quả nghiên cứu trên 125 người bệnh (trong đó có 75 nữ, 60%) cho thấy, có tổng cộng 151 AVF được thực hiện. Trong đó, 22 người bệnh được phẫu thuật 2 lần ở 2 vị trí khác nhau (17,6%), 2 người bệnh được phẫu thuật 3 lần ở 3 vị trí khác nhau (1,6%). Tắc cầu nối sớm và cầu nối không thành công có 34/151 trường hợp (22,5%). Trong nhóm người bệnh có ĐTĐ, 54/67 trường hợp (80,6%) phẫu thuật thành công có thể thẩm tách máu; ở nhóm không mắc ĐTĐ, tỷ lệ này là 63/84 (75%). Khác biệt không có ý nghĩa thống kê. Bệnh lý mạch máu do ĐTĐ, đặc biệt ở giai đoạn cuối, có một số vấn đề cụ thể, trong đó quan trọng nhất dường như là tình trạng vôi hóa và xơ cứng động mạch.

Từ khóa: bệnh thận mạn giai đoạn cuối, cầu nối động - tĩnh mạch, đái tháo đường, thẩm tách máu.

Chỉ số phân loại: 2.6, 3.2

Differences in the success rate of the surgical creation of vascular access for hemodialysis in patients with and without diabetes

Chi Duc Tieu*, Huu Phuoc Tran

Department of Thoracic and Vascular Surgery, Nhan dan Gia Dinh Hospital, 1 No Trang Long Street, Gia Dinh Ward, Ho Chi Minh City, Vietnam

Received 10 October 2024; revised 30 October 2024; accepted 5 November 2024

Abstract:

The most preferred vascular access method for hemodialysis in patients with end-stage renal disease is the autologous arteriovenous fistula (AVF). However, a significant percentage of AVF fails to support dialysis therapy due to a lack of adequate maturity. Among all the factors, the presence of diabetes has been identified by some authors to be one of the risk factors for vascular access failure; however, some other authors found no such association. Therefore, this study aimed to evaluate the correlation between diabetes and the success rate of AVF. Among the 125 patients included in the study, 75 were female (60%), a total of 151 autologous arteriovenous fistulas were performed. Among the patients, 22 underwent surgery twice at two different sites (17.6%), and 2 patients underwent surgery three times at three different sites (1.6%). Early fistula occlusion and failure to mature occurred in 34 out of 151 cases (22.5%). Among these, 54 of 67 patients with diabetes (80.6%) and 63 of 84 patients without diabetes (75%) had successful fistula maturation and were able to undergo hemodialysis. The difference was not statistically significant. Diabetic vasculopathy, particularly in patients with end-stage chronic kidney disease, presents a number of specific problems, the most important of which appears to be arterial calcification and stiffening.

Keywords: arteriovenous fistula, diabetes, end-stage renal disease, hemodialysis.

Classification numbers: 2.6, 3.2

*Tác giả liên hệ: Email: duc_tieu@yahoo.com

1. Đặt vấn đề

Số lượng người bệnh mắc bệnh thận mạn tính (CKD) cũng như bệnh thận giai đoạn cuối (ESRD) đang gia tăng trên toàn thế giới [1]. Trong đó phải đề cập đến một lượng lớn người bệnh có liên quan đến bệnh lý ĐTD. Ở các nước phát triển, gần 40% người mắc bệnh ĐTD là nguyên nhân gây ra bệnh thận giai đoạn cuối cần điều trị thay thế thận [2]. Theo hướng dẫn cập nhật của Tổ chức Thận quốc gia (NKF)/Sáng kiến Chất lượng kết quả lọc máu (DOQI), đường vào mạch máu qua AVF là lựa chọn ưu tiên nhất dùng trong thẩm tách máu (HD) trong số ba loại đường vào chính, bao gồm cầu nối động - tĩnh mạch nhân tạo (AVG) và ống thông tĩnh mạch trung tâm (CVC).

Trong những năm gần đây đã xuất hiện các báo cáo liên quan đến việc tiếp cận mạch máu ở người bệnh có ĐTD bắt đầu điều trị thay thế thận và còn gây tranh cãi về kết quả và khuyến nghị liên quan đến phương pháp chuẩn bị đường vào mạch máu ở nhóm người bệnh này. Do đó, nghiên cứu của chúng tôi nhằm mục đích đánh giá mối liên quan giữa bệnh lý ĐTD và tỷ lệ thành công của phẫu thuật AVF.

2. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: Hồi cứu, mô tả loạt ca.

Dân số mục tiêu: Tất cả người bệnh có bệnh thận mạn giai đoạn cuối được phẫu thuật tạo đường vào mạch máu tại Khoa Ngoại lồng ngực - Mạch máu, Bệnh viện Nhân dân Gia Định từ tháng 1/2020 đến tháng 12/2022.

Tiêu chuẩn chọn bệnh: Người bệnh được chẩn đoán bệnh thận mạn giai đoạn cuối có chỉ định điều trị thay thế thận bằng phương pháp thẩm tách máu và được phẫu thuật tạo đường vào mạch máu tại Khoa Ngoại lồng ngực - Mạch máu.

Tiêu chuẩn loại trừ: Hồ sơ không đủ dữ liệu nghiên cứu. Người bệnh không được theo dõi hoặc mất liên lạc sau phẫu thuật.

3. Kết quả

Nghiên cứu tiến hành khảo sát trên 160 người mắc bệnh thận giai đoạn cuối được phẫu thuật từ tháng 1/2020 đến tháng 12/2022 tại Khoa Ngoại lồng ngực - Mạch máu, Bệnh viện Nhân dân Gia Định. Trong đó, có 35 người bệnh mất

liên lạc, không theo dõi sau hậu phẫu hoặc tử vong trong thời gian nghiên cứu. Trong 125 người bệnh trong nhóm nghiên cứu, có 75 người bệnh nữ (chiếm 60%) (bảng 1). Độ tuổi trung bình là $57 \pm 14,5$ tuổi (nhỏ nhất là 21 tuổi, lớn nhất là 82 tuổi). Đa số người bệnh đang được điều trị thay thế thận với 92 người bệnh (73,6%), còn lại 33 người bệnh (26,4%) được phẫu thuật để chuẩn bị thẩm tách máu ngay khi có chỉ định thay thế thận.

Bảng 1. Đặc điểm của người bệnh trong nhóm nghiên cứu.

Đặc điểm	n=125
Tuổi (năm)	$57 \pm 14,5$ (21-82)
Giới nữ	75 (60%)
BMI (kg/m ²)	$22,7 \pm 3,5$ (16,7-35,2)
eGFR	$8,4 \pm 4$ (2,6-27,2)
Đái tháo đường	44,7%

Phẫu thuật tạo đường vào mạch máu được thực hiện trên 125 người bệnh với 151 cầu nối động - tĩnh mạch chi trên. Trong đó, có 22 người bệnh được phẫu thuật 2 lần ở 2 vị trí khác nhau (17,6%); 2 người bệnh được phẫu thuật 3 lần ở 3 vị trí khác nhau (1,6%). Tất cả người bệnh trong nhóm nghiên cứu đều được khảo sát bằng siêu âm Doppler động - tĩnh mạch chi trên trước mổ để đánh giá và định vị trí tạo cầu nối thích hợp. Chúng tôi thường ưu tiên lựa chọn tay bên không thuận của người bệnh, nhưng trong một số trường hợp mạch máu không phù hợp, vẫn cần lựa chọn tay bệnh thuận.

Bảng 2. Sự tương quan giữa kết quả thành công và đái tháo đường.

Đái tháo đường	Thành công	Thất bại	Tổng cộng
Có (n)	54	13	67
Tỷ lệ	80,6%	19,4%	100%
Không (n)	63	21	84
Tỷ lệ	75%	25%	100%
Tổng cộng (n)	117	34	151
Tỷ lệ	77,5%	22,5%	100%

Kiểm định chi bình phương $p=0,924$.

Trong 151 cầu nối được thực hiện, có 67 trường hợp người bệnh có ĐTD (44,4%) và tất cả đều là ĐTD type 2 đã được chẩn đoán xác định trước phẫu thuật (bảng 2). Tắc cầu nối sớm và cầu nối không trưởng thành có 34/151 trường hợp (22,5%). Trong 117 trường hợp thành công, có 54 trường hợp có ĐTD và 63 trường hợp không có ĐTD. Khi so sánh giữa hai nhóm bệnh nhân về tỷ lệ thành công thì không ghi nhận khác biệt có ý nghĩa thống kê.

4. Bàn luận

Cầu nối động - tĩnh mạch tự thân (AVF) là đường vào mạch máu lâu dài để thẩm tách máu và là cứu cánh cho những người bệnh cần điều trị thay thế thận. AVF trưởng thành cung cấp lưu lượng máu đầy đủ và thời gian sử dụng lâu dài với ít biến chứng, đã trở thành đường tiếp cận mạch máu lý tưởng cho người bệnh thẩm tách máu. Tuy nhiên, rối loạn chức năng AVF vẫn là vấn đề chính khiến bác sỹ và người bệnh lo lắng.

Đái tháo đường là nguyên nhân ngày càng gia tăng liên quan đến bệnh thận giai đoạn cuối. Kết quả từ một số nghiên cứu phân tích tổng hợp chỉ ra rằng, người bệnh ĐTD có nhiều khả năng gây ra suy AVF hơn [3]. Mặc dù cơ chế vẫn chưa rõ ràng nhưng có vài lời giải thích có khả thi. Bệnh ĐTD có nguy cơ kết tập tiểu cầu cao và làm tăng giải phóng yếu tố von Willebrand, yếu tố này thúc đẩy quá trình kết tập tiểu cầu và dẫn đến tổn thương các tế bào nội mô trong mạch máu [4]. Cơ chế sinh lý bệnh của bệnh ĐTD dẫn đến việc hình thành huyết khối dễ dàng hơn. Nếu tổn thương nội mạc mạch máu và xơ cứng mạch tồn tại đồng thời thì việc hình thành huyết khối trở nên cực kỳ dễ dàng. Nghiên cứu cơ bản chứng minh thành mạch máu có cả yếu tố chống huyết khối và tiền huyết khối, hậu quả cuối cùng sau tổn thương mạch máu phụ thuộc vào sự cân bằng của hai bên. Ngoài ra, tăng đường huyết và tăng sản phẩm cuối cùng của quá trình glycosyl hóa gây ra một loạt rối loạn hoạt chất sinh học, khiến thành mạch dễ bị tổn thương và mạch máu trở nên kém đàn hồi, từ đó dẫn đến chậm lưu thông máu, kết tập tiểu cầu và cuối cùng là huyết khối.

Do xơ vữa động mạch tồn tại thường xuyên và nghiêm trọng hơn ở người bệnh ĐTD, nên tổn thương mạch máu càng lan rộng và gây khó khăn cho việc thiết lập đường vào mạch máu [5]. Ngoài ra, bệnh ĐTD thường đi kèm với tình trạng tăng lipid máu, hạ albumin máu, và tình trạng đông máu cao, dẫn đến dễ tắc nghẽn AVF. Ngoài ra, người bệnh ĐTD dễ bị lắng đọng lipid, nhất là ở thành mạch gần vị trí miệng nối, dễ gây loạn sản cục máu đông. Do ảnh hưởng của huyết động học, tĩnh mạch gần vị trí thông nối bị dòng máu va vào, dẫn đến tổn thương màng trong, lắng đọng tiểu cầu và xơ, gây tăng sản nội mạc mạch và gây hẹp.

Trong quá khứ, mặc dù bệnh ĐTD được coi là một yếu tố nguy cơ cho cầu nối không trưởng thành, một số nghiên cứu đã báo cáo kết quả thành công ở người bệnh ĐTD. M. Sedlacek và cs (2001) [6] đã báo cáo rằng, bệnh ĐTD không phải là một yếu tố nguy cơ độc lập đối với sự không trưởng thành của AVF và sự hiện diện của bệnh ĐTD không ảnh hưởng đến sự thành công của việc tạo AVF. M. Allon và cs (2011) [7] cho biết, cả bệnh ĐTD và tuổi tác đều không ảnh hưởng đến kết quả trưởng thành của AVF, mặc dù cả hai đều có liên quan đáng kể đến tình trạng tăng sản nội mạc. Nhưng cỡ mẫu của nghiên cứu này rất nhỏ, với 50% là nữ và 50% bị ảnh hưởng bởi bệnh ĐTD. Tương tự, A. Farber và cs (2016) [8] thấy rằng, ĐTD không liên quan đến huyết khối sớm. Ngược lại, B. Salmela và cs (2013) [9] phát hiện ra rằng, bệnh ĐTD, giới tính nữ và bệnh lý huyết khối có liên quan đến việc giảm tỷ lệ giãn nở cầu nối nguyên phát. Trong nghiên cứu này, chúng tôi thấy rằng, kết quả ở người bệnh mắc hoặc không mắc bệnh ĐTD là tương tự nhau ($p=0,924$), cho thấy bệnh ĐTD không phải là yếu tố nguy cơ độc lập đối với sự không trưởng thành của AVF. Điều này có thể liên quan đến việc đánh giá lâm sàng kết hợp với siêu âm khảo sát trước mổ đã góp phần vào kết quả phẫu thuật thành công trên cả người bệnh có hay không có ĐTD.

5. Kết luận

Bệnh lý mạch máu do ĐTD, đặc biệt ở những bệnh nhân mắc bệnh thận mạn giai đoạn cuối, có một số vấn đề cụ thể, trong đó quan trọng nhất dường như là tình trạng vôi hóa và xơ cứng động mạch.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] C.E. Lok, T.S. Huber, T. Lee, et al. (2020), “KDOQI clinical practice guideline for vascular access: 2019 Update”, *Am. J. Kidney Dis.*, **75**(4 Suppl 2), DOI: 10.1053/j.ajkd.2019.12.001.
- [2] S. Sultan, N. Hynes, N. Hamada, et al. (2012), “Patients on hemodialysis are better served by a proximal arteriovenous fistula for long-term venous access”, *Vasc Endovascular Surg.*, **46**(8), pp.624-634, DOI: 10.1177/1538574412462635.
- [3] Y. Yan, D. Ye, L. Yang, et al. (2018), “A meta-analysis of the association between diabetic patients and AVF failure in dialysis”, *Ren. Fail.*, **40**(1), pp.379-383, DOI: 10.1080/0886022X.2018.1456464.
- [4] M.A. Creager, T.F. Luscher, F. Cosentino, et al. (2003), “Diabetes and vascular disease: Pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: Part I”, *Circulation*, **108**(12), pp.1527-1532, DOI: 10.1161/01.CIR.0000091257.27563.32.
- [5] T. Golebiowski, W. Weyde, M. Kusztal, et al. (2015), “Vascular access in diabetic patients: Are these patients “difficult”?”, *Postępy Hig Med. Dosw. (Online)*, DOI: 10.5604/17322693.1164430.
- [6] M. Sedlacek, V. Teodorescu, A. Falk, et al. (2001), “Hemodialysis access placement with preoperative noninvasive vascular mapping: Comparison between patients with and without diabetes”, *Am. J. Kidney Dis.*, **38**(3), pp.560-564, DOI: 10.1053/ajkd.2001.26873.
- [7] M. Allon, S. Litovsky, C.J. Young, et al. (2011), “Medial fibrosis, vascular calcification, intimal hyperplasia, and arteriovenous fistula maturation”, *Am. J. Kidney Dis.*, **58**(3), pp.437-443, DOI: 10.1053/j.ajkd.2011.04.018.
- [8] A. Farber, P.B. Imrey, T.S. Huber, et al. (2016), “Multiple preoperative and intraoperative factors predict early fistula thrombosis in the hemodialysis fistula maturation study”, *J. Vasc Surg.*, **63**(1), pp.163-70, DOI: 10.1016/j.jvs.2015.07.086.
- [9] B. Salmela, J. Hartman, S. Peltonen, et al. (2013), “Thrombophilia and arteriovenous fistula survival in ESRD”, *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, **8**(6), pp.962-968, DOI: 10.2215/CJN.03860412.

Kết quả bước đầu phẫu thuật phục hồi bàn tay bị cụt nhiều ngón (metacarpal hand) bằng chuyển ngón chân

Lê Văn Đoàn, Nguyễn Việt Tân*

Bệnh viện Trung ương Quân đội 108, 1 Trần Hưng Đạo, phường Hai Bà Trưng, Hà Nội, Việt Nam

Ngày nhận bài 8/1/2025; ngày chuyển phản biện 10/1/2025; ngày nhận phản biện 6/2/2025; ngày chấp nhận đăng 11/2/2025

Tóm tắt:

Tổn thương bàn tay bị cụt nhiều ngón là tình trạng nặng nề và phức tạp. Mục đích của nghiên cứu này là chia sẻ kinh nghiệm bước đầu thu được sau phẫu thuật chuyển các ngón chân để tạo hình phục hồi cho bàn tay bị cụt nhiều ngón. Đây là nghiên cứu tiến cứu, theo dõi dọc, không có nhóm chứng. Tổng cộng 7 vạt các ngón chân (4 vạt ngón chân kép II-III, 3 vạt ngón chân thứ II) đã được sử dụng để tạo hình phục hồi 5 bàn tay bị mất nhiều ngón ở 5 bệnh nhân từ tháng 11/2017 đến tháng 3/2019. Thời gian theo dõi trung bình là 37 tháng. Kết quả gần: Tỷ lệ vạt sống hoàn toàn là 7/7. Kết quả xa: Động tác nhón 3 điểm (tripod pinch) đạt được ở cả 5 trường hợp; cảm giác ở tất cả các ngón chuyển là S3(+). Độ dài gang tay trung bình là 12,8 cm. Điểm chức năng trung bình cổ bàn chân là 95,6/100; 3/5 bệnh nhân bị biến chứng ngón chân cắt kéo (toe crossover). 4/5 bệnh nhân có thể quay trở lại công việc cũ. Như vậy, phẫu thuật chuyển ngón chân để phục hồi lại bàn tay bị cụt nhiều ngón là an toàn với tỷ lệ vạt sống hoàn toàn (7/7), mang lại kết quả phục hồi tốt cả về vận động và cảm giác. Di chứng để lại ở bàn chân là không nhiều, với điểm chức năng trung bình cổ bàn chân là 95,6/100.

Từ khóa: bàn tay bị cụt nhiều ngón, chuyển ngón chân, cụt nhiều ngón.

Chỉ số phân loại: 2.6, 3.2

Initial results of reconstructive surgery for metacarpal hand using toe transfers

Van Doan Le, Viet Tan Nguyen*

108 Military Central Hospital, 1 Tran Hung Dao Street, Hai Ba Trung Ward, Hanoi, Vietnam

Received 8 January 2025; revised 6 February 2025; accepted 11 February 2025

Abstract:

Metacarpal hand is a severe and complicated injury. The aim of this study is to share initial experiences obtained after using toe transfers to reconstruct metacarpal hands. This is a prospective, longitudinal study without a control group. A total of seven toe flaps (4 combined second and third toe flaps, 3 second toe flaps) were used to reconstruct 5 metacarpal hands in 5 patients from November 2017 to March 2019. The average follow-up was 37 months. Primary result: The survival rate of the transferred toes was 7/7. Secondary results: Tripod pinch grasp was achieved in all 5 cases; sensory recovery grade S3(+) was reached in all transferred toes. The average maximum grip span was 12.8 cm. The average foot and ankle disability index score was 95.6/100. 3/5 cases had toe crossover complications. 4/5 patients could return to their previous work. In conclusion, toe transfer surgery for functional reconstruction of the metacarpal hand was safe with a survival rate of 7/7, resulting in good recovery of both movement and sensation. Foot morbidity was minimal, with an average foot and ankle disability index score of 95.6/100.

Keywords: metacarpal hand, multi-digital amputations, toe transfer.

Classification numbers: 2.6, 3.2

*Tác giả liên hệ: Email: Dr.nguyenviettan@gmail.com

1. Đặt vấn đề

Bàn tay bị cắt nhiều ngón là tình trạng mà bàn tay bị cắt toàn bộ 3-4 ngón dài ở trên độ dài chức năng, có hoặc không có kèm theo mất ngón cái [1-3]. Đây là tổn thương nặng nề và thường kèm theo những tổn thương nghiêm trọng khác về phần mềm, gân, xương, mạch máu và thần kinh của bàn tay, cẳng tay. Chính vì vậy, điều trị phục hồi lại chức năng cho bàn tay bị cắt nhiều ngón thực sự là thách thức và phức tạp.

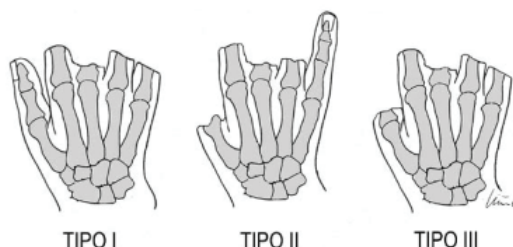
Một số phương pháp tạo hình đã được đề xuất. Các phương pháp kinh điển như đốt hóa xương bàn (phalangisation of the metacarpals), làm dài mỏm cụt xương bàn bằng ghép xương cho kết quả hạn chế do ngón tạo hình không có cảm giác, độ dài gang tay ngắn và thẩm mỹ kém [1]. Phẫu thuật ghép chi cho kết quả tốt nhưng lại không thể áp dụng rộng rãi do sự hạn chế của nguồn cho, chi phí cao và những hậu quả của việc sử dụng thuốc chống thải ghép kéo dài [4]. Phẫu thuật chuyển ngón chân phục hồi ngón tay đã tránh và khắc phục được những nhược điểm của hai phương pháp trên, đảm bảo làm tăng độ dài gang tay để cầm nắm được các vật lớn nhưng cũng vừa phục hồi lại cảm giác và vận động để bàn tay vẫn có thể cầm nắm các đồ vật nhỏ. Do đó, phẫu thuật ngày nay được áp dụng rộng rãi tại các cơ sở tạo hình và chấn thương chỉnh hình trên thế giới.

Ở Việt Nam, đã có nhiều cơ sở thực hiện phẫu thuật chuyển ngón chân để phục hồi bàn tay bị mất ngón tay cái đơn thuần, tuy nhiên điều trị phục hồi cho bàn tay bị cắt nhiều ngón thì còn chưa nhiều, số lượng các báo cáo cũng còn khá hạn chế [5]. Trong bài báo này, chúng tôi xin được chia sẻ những kinh nghiệm bước đầu thu được khi chuyển các ngón chân để phục hồi bàn tay bị cắt nhiều ngón ở 5 bệnh nhân.

2. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

2.1. Đối tượng nghiên cứu

5 bàn tay bị cắt nhiều ngón trên 5 bệnh nhân sau di chứng chấn thương đã được phẫu thuật phục hồi bằng chuyển 7 vạt các ngón chân (4 vạt ngón chân kép II-III, 3 vạt ngón chân thứ II) từ tháng 11/2017 tới tháng 3/2019 ở Bệnh viện Trung ương Quân đội 108. Phân loại bàn tay bị cắt nhiều ngón theo phân loại TIPO của F.D. Piñal (2007) [6] (hình 1). Đặc điểm đối tượng được mô tả chi tiết trong bảng 1.



Hình 1. Phân loại bàn tay bị cắt nhiều ngón theo phân loại TIPO.

Bảng 1. Đặc điểm đối tượng của 5 trường hợp.

	Ca bệnh 1*	Ca bệnh 2	Ca bệnh 3	Ca bệnh 4	Ca bệnh 5
Tuổi	33	29	19	23	19
Giới	Nam	Nam	Nam	Nam	Nam
Bên	Trái	Trái	Trái	Phải	Trái
Tay thuận hay không	Không thuận	Không thuận	Thuận	Không thuận	
Phân loại	TIPO III	TIPO I	TIPO I	TIPO I	TIPO II
Tình trạng tay đối diện	Cụt 1/3 giữa cánh tay	Bình thường	Bình thường	Bình thường	Bình thường
Thời gian theo dõi (tháng)	75	12	12	12	74

*: ca bệnh 1 bị cắt 1/3 giữa cánh tay phải, bàn tay trái mất cả 5 ngón tay (TIPO III).

2.2. Tiêu chuẩn lựa chọn

Bàn tay bị cắt 3-4 ngón dài, có hoặc không có mất ngón cái kèm theo. Bệnh nhân đồng ý tham gia nghiên cứu; đầy đủ hồ sơ tư liệu nghiên cứu.

2.3. Tiêu chuẩn loại trừ

Bệnh nhân không đủ điều kiện phẫu thuật, gây mê hồi sức; thời gian theo dõi dưới 12 tháng, thiếu hồ sơ, tư liệu; không có dị tật bàn ngón chân.

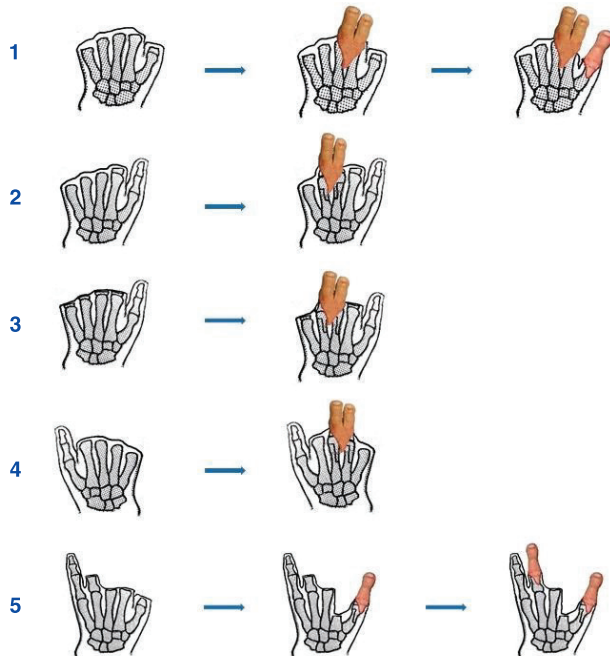
2.4. Phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu tiền cứu, theo dõi dọc, không nhóm chứng.

2.5. Phương pháp phẫu thuật

Đặc điểm tổn thương và phương pháp phẫu thuật cho từng trường hợp cụ thể được minh họa trong hình 2. Có một bàn tay bị mất cả 5 ngón được phục hồi bằng chuyển 1 vạt ngón chân thứ II và 1 vạt ngón chân kép II-III (hình 3). Ba bàn tay bị cắt 4 ngón dài được tạo hình phục hồi 2 ngón dài bằng vạt ngón chân kép II-III (hình 4, hình 5). Một bàn tay bị cắt 3 ngón dài và 1 ngón cái được phục hồi bằng chuyển 2 vạt ngón chân thứ II phục hồi ngón cái và ngón IV (hình 6). Trước mổ, cả 5 bệnh nhân được chụp mạch cắt

lớp vi tính để khảo sát động mạch cấp máu cho bàn ngón chân hai bên. Các vạt ngón chân được bóc tách với cuống động mạch là động mạch mu đốt bàn I và bó mạch mu chân. Phương pháp kết xương sử dụng là bằng đinh Kirschner và dây thép. Bó mạch của vạt ngón chân sẽ được nối vào mạch nhận là bó mạch quay hoặc trụ bằng kỹ thuật vi phẫu.



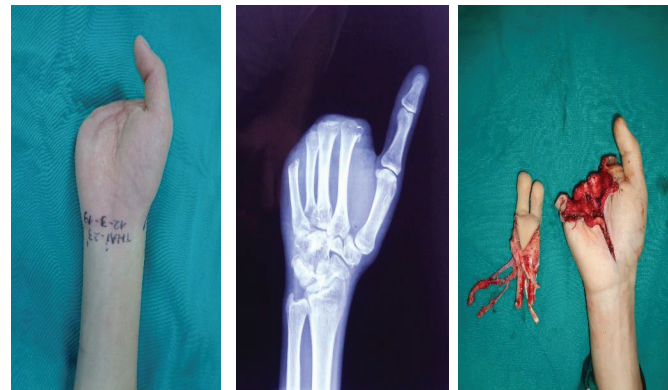
Hình 2. Minh họa tổn thương và phương pháp phẫu thuật cho 5 trường hợp.



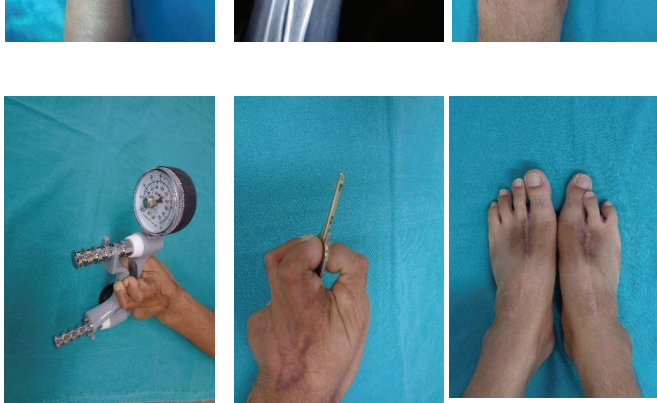
Hình 3. Hình ảnh minh họa ca bệnh 1.



Hình 4. Hình ảnh minh họa ca bệnh 2.



Hình 5. Hình ảnh minh họa ca bệnh 4.





Hình 6. Hình ảnh minh họa ca bệnh 5.

2.6. Đánh giá kết quả gần

Tỷ lệ ngón sống; biến chứng tắc mạch, chảy máu, nhiễm trùng tại bàn tay nhận ngón và bàn chân lấy ngón.

2.7. Đánh giá kết quả xa đạt được tại bàn tay (thời gian ≥ 12 tháng)

Đánh giá chức năng vận động với dụng cụ khám bàn tay Jamar Hand Evaluation Set Model 7460046 (Hoa Kỳ): đo tổng biên độ vận động khớp bàn ngón, khớp liên đốt (TAM) của ngón chuyển theo đơn vị độ ($^{\circ}$). Đo lực nắm, lực nhón tại bàn tay tạo hình theo đơn vị pound. Đo độ dài gang tay: từ đầu ngón tay cái trong tư thế gập tối đa cho tới đầu ngón tay dài theo đơn vị cm.

Đánh giá phục hồi cảm giác bằng test phân biệt 2 điểm tĩnh được đo tại mặt gan đốt xa của ngón chuyển và từ đó phân độ phục hồi cảm giác theo Hội đồng Y học Anh [7].

Đánh giá dựa trên chủ quan của bệnh nhân qua bộ câu hỏi: Đánh giá nhanh mức độ ảnh hưởng chi trên (Quick Disabilities of Arm, Shoulder and Hand score - QuickDASH) [8]

Bảng 2. Kết quả phục hồi ở bàn tay.

	Ca bệnh 1	Ca bệnh 2	Ca bệnh 3	Ca bệnh 4	Ca bệnh 5	Trung bình
Dính gân	Không	Không	Không	Không	Không	
Lực ngón (pound)	4	5	6	10	5	5,8
Lực nắm (pound)	10	30	35	60	20	31
Độ dài gang tay (cm)	8	12	14	15	15	12,8
Cảm giác	Tất cả các ngón chuyển phục hồi cảm giác đạt mức S3(+)					
Điểm QuickDASH	25	0	0	0	0	5
Điểm Michigan	88	93	93	97	91	92,4

và bộ câu hỏi Đánh giá chức năng bàn tay Michigan (Michigan Hand outcomes questionnaire - MHQ) [9]. Cả hai bộ câu hỏi này được tính trên thang điểm 100. Trong đó, điểm QuickDASH càng cao thì mức độ thiếu hụt chức năng chi trên càng lớn, điểm MHQ càng cao thì chức năng bàn tay càng tốt. Bộ câu hỏi MHQ gồm 37 câu hỏi đánh giá trên 6 tiêu chí liên quan tới bàn tay được phẫu thuật: chức năng chung (5 câu), sinh hoạt (11 câu), lao động (5 câu), mức độ đau (5 câu), thẩm mỹ (4 câu), hài lòng (6 câu). Kết quả của từng tiêu chí là trung bình cộng kết quả của các câu hỏi. Kết quả cuối cùng là trung bình cộng kết quả của 6 tiêu chí trên.

Tìm các biến chứng như dính gân, cứng khớp.

2.8. Đánh giá ảnh hưởng tại bàn chân lấy ngón (thời gian ≥ 12 tháng)

Tìm các biến chứng: chai chân mới, điểm đau, biến dạng ngón kế cận qua khám lâm sàng và XQ. Khảo sát cảm giác của bệnh nhân khi đi giày dép và so với bàn chân lành.

Tính điểm chức năng cổ bàn chân qua bộ câu hỏi FADI (The foot and ankle disability index Score) [10]. Bộ câu hỏi FADI gồm 26 câu hỏi và được tính trên thang điểm 100. Điểm FADI càng cao thì chức năng bàn chân càng tốt.

2.9. Xử lý số liệu

Số liệu được xử lý bằng thuật toán thống kê y học với phần mềm SPSS 22.0.

3. Kết quả

3.1. Kết quả gần

Trong báo cáo này, chúng tôi đã chuyển 7 vạt các ngón chân (3 vạt ngón chân thứ II và 4 vạt ngón chân kép II-III) để phục hồi cho 5 bàn tay bị cụt nhiều ngón.

Tỷ lệ sống hoàn toàn của vạt là 7/7.

Không có trường hợp nào gặp biến chứng tắc mạch, chảy máu, nhiễm trùng tại bàn tay và bàn chân.

3.2. Kết quả xa tại bàn tay

Kết quả phục hồi ở bàn tay trên từng trường hợp cụ thể được thể hiện trong bảng 2. Cả 5 bàn tay được tạo hình đều

có thể thực hiện được động tác nhón 3 điểm (tripod pinch), cầm nắm các vật nhỏ tới lớn. Cảm giác ở tất cả các ngón chuyển phục hồi đều đạt ở mức S3(+). Độ dài gang tay trung bình cho 5 trường hợp là 12,8 cm.

3.3. Di chứng tại nơi cho

Trong nghiên cứu này, chúng tôi đã lấy vật ngón II ở 3 bàn chân và vật ngón chân kép II-III ở 4 bàn chân.

Ở 3 bàn chân chỉ lấy ngón II đơn thuần, không ghi nhận bất thường.

Ở 4 bàn chân lấy vật ngón kép II-III, tình trạng lỏng chân khi đi giày dép ghi nhận ở cả 4 trường hợp, $\frac{3}{4}$ bàn chân bị biến chứng ngón chân cắt kéo (cross toes, ngón chân thứ IV trèo lên ngón chân cái và tạo hình kéo), có $\frac{1}{4}$ bàn chân bị cảm giác đau ở kẽ xương bàn I-IV.

Khi đi giày dép, cả 5 bệnh nhân đều có thể thực hiện được các động tác đứng, đi, chạy và nhảy mà hầu như không gặp khó khăn gì. Điểm chức năng cổ bàn chân trung bình là: 95,6/100.

3.4. Kết quả thẩm mỹ, độ hài lòng, khả năng quay lại công việc

Điểm thẩm mỹ trung bình (theo Michigan) là: 84/100.

Điểm hài lòng trung bình (theo Michigan) là: 96/100.

Có 4/5 bệnh nhân quay trở lại được công việc cũ như trước khi bị tai nạn. Có 1 bệnh nhân (bệnh nhân số 1 bị cắt 1/3 giữa cánh tay phải và cắt 5 ngón bàn tay trái) phải chuyển nghề. Cả 5/5 bệnh nhân đều hài lòng với kết quả phẫu thuật đạt được và trả lời đồng ý khuyến cáo cho các trường hợp bị tổn thương tương tự thực hiện phẫu thuật tạo hình bàn tay bằng chuyển ngón chân.

4. Bàn luận

4.1. Nguyên tắc điều trị cho bàn tay bị cắt nhiều ngón

Mục tiêu điều trị chính cho bàn tay bị cắt nhiều ngón theo F.C. Wei và cs (1997) [2] là phục hồi được lực nhón 3 điểm (tripod pinch) do cách thức này cung cấp một lực nắm khỏe, tăng độ ổn định và khoảng cách làm việc rộng hơn so với động tác nhón 2 điểm (pulp-to pulp pinch). Như vậy, với bàn tay bị cắt cả 5 ngón thì cần chuyển ít nhất là 3 ngón chân để phục hồi ngón cái và 2 ngón tay dài. Trái ngược với quan điểm của F.C. Wei và cs (1997) [2], H. Venkatramani và cs (2016) [11] chủ trương chỉ tạo hình phục hồi lực nhón 2 điểm (pulp-to pulp pinch). Do đó, ảnh hưởng tại bàn chân

theo quan điểm điều trị của H. Venkatramani và cs (2016) [11] sẽ là ít hơn so với F.C. Wei và cs (1997) [2]. Trong báo cáo của mình, chúng tôi ủng hộ theo quan điểm của F.C. Wei và cs (1997) [2] là phục hồi lại động tác nhón 3 điểm. Trong kết quả xa, tất cả 5 bệnh nhân của chúng tôi đều phục hồi được động tác nhón nhất và cầm nắm cơ bản. Quan điểm của F.C. Wei và cs (1997) [2] về sau này cũng được đa số các tác giả khác ủng hộ vì có ưu điểm là: (1) tăng sự ổn định và khả năng kim kẹp, (2) làm rộng chiều dài gang tay, tăng khả năng cầm vật to, (3) tăng lực nắm, (4) tăng độ chính xác và chức năng nắm nói chung của bàn tay, (5) tăng thẩm mỹ của bàn tay tạo hình [6, 12, 13].

Vị trí ngón dài được tạo hình cho đến nay vẫn còn là vấn đề tranh cãi. Tuy nhiên, theo đa số các tác giả, tạo hình phục hồi cho các ngón ở bờ trụ (ngón IV, V) là phù hợp cho bệnh nhân có công việc yêu cầu lực nắm và cầm các đồ vật to. Tạo hình phục hồi cho ngón ở bờ quay (ngón II, III) là phù hợp với bệnh nhân có công việc yêu cầu động tác nhón nhất tinh tế. Trong trường hợp hẹp kẽ ngón I-II, Wei khuyến cáo nên cắt bỏ xương bàn II và tạo hình phục hồi cho ngón III, IV [2]. Trong trường hợp chuyển một ngón đơn để phục hồi động tác nhón 2 điểm, vị trí ưa thích trong tạo hình phục hồi của các tác giả Ấn Độ là ngón II [11]. Tuy nhiên, theo chúng tôi, vị trí ngón dài được tạo hình là linh động và phụ thuộc vào nhiều yếu tố như: tình trạng phần mềm, xương, gân của mỏm cụt từng ngón, cũng như nguyện vọng của từng bệnh nhân cụ thể. Trong báo cáo này với 5 trường hợp, có 1 trường hợp chúng tôi phục hồi lại ngón II, III; 1 trường hợp phục hồi ngón IV, V; 3 trường hợp phục hồi lại ngón III, IV.

Một xu hướng mới hiện nay là chuyển ngón chân phục hồi ngón tay tức thì sau chấn thương trong thời gian 2 tuần [14, 15]. Ưu điểm của điều này là rút ngắn thời gian điều trị, giảm sẹo dính vào cấu trúc mạch máu thần kinh, giúp người bệnh nhanh chóng quay lại sinh hoạt và lao động, tiết kiệm chi phí, số lần phẫu thuật. Tuy nhiên, theo chúng tôi, xu hướng này chưa thực sự phù hợp với điều kiện thực tiễn trong nước vì sẽ làm tăng áp lực cho nhân viên y tế cũng như chưa có được sự chuẩn bị kỹ lưỡng về tâm lý, tài chính ở bệnh nhân và gia đình. Các bệnh nhân trong nghiên cứu này của chúng tôi đều được thực hiện tạo hình ở thì di chứng chấn thương. Nhiều báo cáo đến từ các trung tâm tạo hình bàn tay không tìm thấy sự khác biệt trong kết quả đạt được giữa 2 nhóm chuyển ngón tức thì và chuyển ngón có trì hoãn [15, 16].

4.2. Kết quả gần

Trong báo cáo năm 1989 của F.C. Wei và cs (1989) [17], các tác giả chuyển 26 vật ngón chân kép 2-3 cho 25 bệnh nhân, kết quả vật sống hoàn toàn là 25/26 vật (96%). Tỷ lệ vật sống hoàn toàn trong báo cáo của Z. Yu và cs (2000) [18] tại Trung Quốc trên 64 bàn tay cụt nhiều ngón ở 58 bệnh nhân là 92,2%. Trong báo cáo của F.D. Piñal và cs (2007) [6], tỷ lệ vật ngón chân kép sống hoàn toàn là 5/5 nhưng có 2/5 trường hợp bị biến chứng tắc mạch. Trong nghiên cứu này, chúng tôi đã chuyển 3 vật ngón chân thứ II và 4 vật ngón chân kép II-III để phục hồi cho 5 bàn tay bị cụt nhiều ngón. Ở tất cả các trường hợp, vật đều sống hoàn toàn và không có biến chứng tắc mạch, chảy máu hay nhiễm trùng. Mặc dù số lượng còn ít, tuy nhiên kết quả này cũng là rất khả quan và cho thấy phẫu thuật chuyển ngón chân phục hồi lại ngón tay khá an toàn với tỷ lệ sống cao (>90%). Trong nghiên cứu này, chúng tôi đã sử dụng chụp mạch cắt lớp vi tính để khảo sát động mạch cấp máu cho vật ngón chân trước mổ. Theo chúng tôi, đây là một phương pháp hiện đại giúp cho phẫu thuật viên tiên lượng được trước những khó khăn, lên kế hoạch mổ chi tiết, rút ngắn thời gian và tăng tỷ lệ thành công của phẫu thuật.

4.3. Kết quả xa ở bàn tay

Do đặc tính hiếm gặp và thách thức trong bàn tay bị cụt nhiều ngón nên các báo cáo về kết quả phẫu thuật điều trị hiện nay vẫn còn hạn chế, phương pháp nghiên cứu cũng không thống nhất. Nghiên cứu của Z. Yu và cs (2000) [18] tại Trung Quốc báo cáo thực hiện phẫu thuật chuyển vật ngón chân cái kết hợp với ngón chân thứ 2 hoặc ngón II, III chung trên cuống mạch mu chân cho 64 bàn tay bị cụt nhiều ngón ở 58 bệnh nhân. Kết quả: phân biệt cảm giác 2 điểm tĩnh là 10 mm, khoảng cách từ ngón tay cái đến ngón tay thứ II là 6-10 cm [18]. T. Kotkansalo và cs (2009) [19] tại Phần Lan báo cáo thực hiện chuyển 11 ngón chân để điều trị 8 bàn tay bị cụt nhiều ngón. Điểm Tamai trung bình là 63 (tốt) và theo test chức năng bàn tay Sollerman là 54/80. Điểm cảm giác phục hồi ở mức S3(+). H. Venkatramani và cs (2016) [11] ở Ấn Độ báo cáo thực hiện phẫu thuật chuyển 12 ngón chân để điều trị cho 11 trường hợp bàn tay bị cụt nhiều ngón với thời gian theo dõi trung bình sau phẫu thuật là 43 tháng. Kết quả là Tamai score = 69. 6 bệnh nhân đạt kết quả tốt, 1 bệnh nhân đạt kết quả rất tốt. Trong nghiên cứu này với 5 bàn tay, lực nhón và nắm trung bình lần lượt

là: 5,8 và 31 Pound, độ dài gang tay trung bình là: 12,8 cm. Cũng như các nghiên cứu khác, mức độ phục hồi cảm giác của ngón chuyển trong nghiên cứu của chúng tôi là S3(+) (S2PD 8-15 mm). Điểm chức năng bàn tay theo Michigan trung bình là 95,6/100.

4.4. Ảnh hưởng ở bàn chân

Với trường hợp cụt ngón tay cái, có thể chuyển ngón chân cái hoặc ngón chân thứ II. Với các trường hợp cụt ngón dài, các vật ngón chân có thể sử dụng là vật ngón chân II, vật ngón chân III hoặc vật ngón chân kép II-III. Với tạo hình phục hồi ngón tay cái, đa số nghiên cứu đều cho thấy chuyển ngón chân cái cho kết quả chức năng và thẩm mỹ ở bàn tay cao hơn chuyển ngón chân II nhưng ảnh hưởng tại nơi cho lại nhiều hơn [20, 21]. Quyết định lựa chọn ngón chân để chuyển phải dựa trên từng trường hợp cụ thể, kinh nghiệm của phẫu thuật viên, cũng như nguyện vọng trên từng bệnh nhân. Trong nghiên cứu này, có 3 trường hợp chúng tôi sử dụng vật ngón chân II, ảnh hưởng tại bàn chân sau mổ gần như là không đáng kể. Có 4 trường hợp, chúng tôi phải sử dụng vật ngón chân kép II-III. Tình trạng lỏng chân khi đi giày dép ghi nhận ở cả 4 trường hợp, 3/4 bàn chân bị biến chứng ngón chân cắt kéo (cross toes). Biến chứng bàn chân cắt kéo xảy ra khi lấy vật ngón chân II-III kèm theo xương bàn II, III; từ đó làm hẹp vòm trước gan chân và khó khăn trong đóng vết mổ ở bàn chân. Để khắc phục biến chứng này, F.C. Wei và cs (1989) [17] khuyến cáo sử dụng ghép xương tại nơi cho để bảo tồn được vòm trước gan chân, hạn chế biến chứng ở nơi cho. Tuy nhiên, trên thực tế theo dõi, tất cả các bệnh nhân khi đi giày dép đều có thể thực hiện được các động tác cơ bản trong sinh hoạt và lao động với điểm chức năng cổ bàn chân FADI trung bình là 95,6/100.

4.5. Ưu, nhược điểm của nghiên cứu

Ưu điểm của nghiên cứu này là: (1) báo cáo về một vấn đề còn tương đối mới, còn là thách thức trong điều trị phục hồi chức năng bàn tay ở nước ta; (2) sử dụng chụp mạch cắt lớp vi tính khảo sát động mạch cấp máu cho bàn ngón chân trước mổ, cho phép lên kế hoạch và rút ngắn thời gian phẫu thuật.

Nhược điểm của nghiên cứu này là: (1) mới chỉ là báo cáo bước đầu, số lượng bệnh nhân còn thấp; (2) chưa đánh giá được áp lực bàn chân và dáng đi của bệnh nhân sau mổ. Do vậy, cần phải tiếp tục có các báo cáo trong tương lai để làm sáng tỏ vấn đề này.

5. Kết luận

Phẫu thuật chuyển ngón chân để phục hồi lại bàn tay bị cắt nhiều ngón là an toàn với tỷ lệ vật sống hoàn toàn là 7/7. Phẫu thuật phục hồi lại được động tác nhón 3 điểm cho bàn tay tổn thương với lực nhón trung bình là 5,8 pound, lực nắm trung bình là 31 pound, độ dài gang tay trung bình là: 12,8 cm. Tất cả các ngón tạo hình đều phục hồi cảm giác ở mức S3(+). Di chứng để lại ở bàn chân là không nhiều với điểm chức năng trung bình cổ bàn chân là 95,6/100. Tất cả các bệnh nhân đều hài lòng với kết quả tạo hình và đồng ý khuyến cáo các trường hợp bị tổn thương tương tự như mình thực hiện phẫu thuật.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] J. Michon, B.H. Dolich (1974), "The metacarpal hand", *The Hand*, **6(3)**, pp.285-290, DOI: 10.1016/0072-968X(74)90041-2.
- [2] F.C. Wei, T.A.E. Gammal, C.H. Lin, et al. (1997), "Metacarpal hand: Classification and guidelines for microsurgical reconstruction with toe transfers", *Plast. Reconstr. Surg.*, **99(1)**, pp.122-128, DOI: 10.1097/00006534-199701000-00019.
- [3] F.C. Wei, N.F.A. Deek, Y.T. Lin, et al. (2018), "Metacarpal-like hand: Classification and treatment guidelines for microsurgical reconstruction with toe transplantation", *Plast. Reconstr. Surg.*, **141(1)**, pp.128-135, DOI: 10.1097/PRS.00000000000003940.
- [4] J.T. Shores, G. Brandacher, W.P.A. Lee (2015), "Hand and upper extremity transplantation: An update of outcomes in the worldwide experience", *Plast. Reconstr. Surg.*, **135(2)**, pp.351e-360e, DOI: 10.1097/PRS.0000000000000892.
- [5] V.M. Duc, T.V. Tai, N.D. Phu (2016), "Toes-to-hand transfer at the department of trauma and orthopedic of the People's Hospital 115, three cases report", *Journal of The Vietnam Orthopedic Association, Special Volume*, pp.270-275 (in Vietnamese).
- [6] F.D. Piñal, F.J.G. Bernal, J. Delgado, et al. (2007), "Metacarpal hand reconstruction by combined second and third toe transfer", *Rev. Ortop. Traumatol (Madr)*, **51(1)**, pp.15-24, DOI: 10.1016/S1988-8856(07)70004-4.
- [7] M.Oruç, K. Ozer, O. Çolak, et al. (2016), "Does crossover innervation really affect the clinical outcome? A comparison of outcome between unilateral and bilateral digital nerve repair", *Neural Regen Res.*, **11(9)**, pp.1499-1505, DOI: 10.4103/1673-5374.191226.
- [8] D.E. Beaton, J.G. Wright, J.N. Katz (2005), "Upper extremity collaborative group development of the quickDASH: Comparison of three item-reduction approaches", *J. Bone Joint Surg Am*, **87(5)**, pp.1038-1046, DOI: 10.2106/JBJS.D.02060.
- [9] K.C. Chung, M.S. Pillsbury, M.R. Walters, et al. (1998), "Reliability and validity testing of the Michigan Hand Outcomes questionnaire", *J. Hand Surg Am*, **23(4)**, pp.575-587, DOI: 10.1016/S0363-5023(98)80042-7.
- [10] S.A. Hale, J. Hertel (2005), "Reliability and sensitivity of the foot and ankle disability index in subjects with chronic ankle instability", *J. Athl. Train*, **40(1)**, pp.35-40.
- [11] H. Venkatramani, P. Bhardwaj, A. Sierakowski, et al. (2016), "Functional outcomes of post-traumatic metacarpal hand reconstruction with free toe-to-hand transfer", *Indian J. Plast Surg*, **49(1)**, pp.16-25, DOI: 10.4103/0970-0358.182232.
- [12] N.F.A. Deek, Y.T. Lin, F.C. Wei (2016), "Metacarpal-like and metacarpal hand", *Hand Clin.*, **32(4)**, pp.549-554.
- [13] M.H. Cheng, F.C. Wei, E. Santamaria, et al. (1998), "Single versus double arterial anastomoses in combined second- and third-toe transplantation", *Plast. Reconstr. Surg.*, **102(7)**, pp.2408-2412, DOI: 10.1097/00006534-199812000-00021.
- [14] S.H. Woo, M.J. Yoo, J.W. Paeng (2016), "Recent advances in immediate toe-to-hand transfer", *J. Hand Surg. Asian Pac.*, **21(3)**, pp.292-299, DOI: 10.1142/S2424835516400099.
- [15] S.H. Woo, J.S. Kim, J.H. Seul (2004), "Immediate toe-to-hand transfer in acute hand injuries: Overall results, compared with results for elective cases", *Plast. Reconstr. Surg.*, **113(3)**, pp.882-892, DOI: 10.1097/01.prs.0000105340.26227.b5.
- [16] K.K. Yim, F.C. Wei, C.H. Lin (2004), "A comparison between primary and secondary toe-to-hand transplantation", *Plast Reconstr Surg*, **114(1)**, pp.107-112, DOI: 10.1097/01.prs.0000127803.00139.96.
- [17] F.C. Wei, L.H. Colony, H.C. Chen, et al. (1989), "Combined second and third toe transfer", *Plast. Reconstr. Surg.*, **84(4)**, pp.651-661.
- [18] Z. Yu, Y. Huang (2000), "Sixty-four cases of thumb and finger reconstruction using transplantation of the big toe skin-nail flap combined with the second toe or the second and third toes", *Plast. Reconstr. Surg.*, **106(2)**, pp.335-341, DOI: 10.1097/00006534-200008000-00015.
- [19] T. Kotkansalo, S.K. Vilkkilä, P. Elo (2009), "The functional results of post-traumatic metacarpal hand reconstruction with microvascular toe transfers", *J. Hand Surg. Eur.*, **34(6)**, pp.730-742, DOI: 10.1177/1753193409337958.
- [20] S.L. Henry, F.C. Wei (2010), "Thumb reconstruction with toe transfer", *J. Hand Microsurg*, **2(2)**, pp.72-78, DOI: 10.1007/s12593-010-0017-4.
- [21] C.H. Lin, P. Sassu (2007), "Toe flaps and toe transplantation", *Flaps and Reconstructive Surgery*, Elsevier Inc., pp.473-497.

Kết quả phẫu thuật cắt gan điều trị ung thư đường mật trong gan tại Bệnh viện Bạch Mai từ tháng 1/2020 đến tháng 6/2024

Nguyễn Thành Khiêm^{1*}, Lê Viết Bách², Phạm Minh Lan¹, Nguyễn Hàm Hội¹

¹Trung tâm Phẫu thuật Tiêu hóa, Bệnh viện Bạch Mai, 78 Giải Phóng, phường Kim Liên, Hà Nội, Việt Nam

²Trường Đại học Y Dược, Đại học Quốc gia Hà Nội, 144 Xuân Thủy, phường Cầu Giấy, Hà Nội, Việt Nam

Ngày nhận bài 2/4/2025; ngày chuyển phản biện 4/4/2025; ngày nhận phản biện 18/4/2025; ngày chấp nhận đăng 25/4/2025

Tóm tắt:

Ung thư đường mật trong gan là loại ung thư ác tính phổ biến thứ hai sau ung thư biểu mô tế bào gan, chiếm khoảng 10-15% các ung thư nguyên phát tại gan [1]. Phẫu thuật triệt căn hiện vẫn là phương pháp điều trị hiệu quả duy nhất giúp cải thiện thời gian sống, do bệnh thường tiến triển âm thầm và đáp ứng kém với hóa xạ trị cũng như các liệu pháp nhắm trúng đích. Mục tiêu: Nghiên cứu nhằm đánh giá kết quả phẫu thuật cắt gan điều trị ung thư đường mật trong gan với mục đích triệt căn. Đối tượng và phương pháp: Nghiên cứu hồi cứu trên 32 bệnh nhân được phẫu thuật cắt gan tại Bệnh viện Bạch Mai từ tháng 1/2020 tới tháng 6/2024. Kết quả: Tuổi trung bình của bệnh nhân là $58,8 \pm 11,59$; tỷ lệ biến chứng sau mổ chiếm 15,5%, không có trường hợp nào tử vong tại viện. Thời gian tái phát trung bình là $21,8 \pm 2,5$ tháng, bệnh nhân mắc di căn hạch có thời gian tái phát sớm hơn. Thời gian sống trung bình sau mổ là $26,6 \pm 3,08$ tháng. Gây sút cân, tình trạng di căn hạch và thời gian tái phát <2 năm là các yếu tố ảnh hưởng xấu tới thời gian sống sau mổ. Kết luận: Phẫu thuật cắt gan điều trị ung thư đường mật trong gan là phương pháp an toàn, hiệu quả, giúp cải thiện thời gian sống sau mổ cho bệnh nhân, đặc biệt với nhóm bệnh nhân chưa có di căn hạch.

Từ khóa: di căn hạch, thời gian sống thêm sau mổ, ung thư đường mật trong gan.

Chỉ số phân loại: 2.6, 3.2

Outcomes of surgical treatment for intrahepatic cholangiocarcinoma at Bach Mai Hospital (January 2020 - June 2024)

Thanh Khiem Nguyen^{1*}, Viet Bach Le², Minh Lanh Pham¹, Ham Hoi Nguyen¹

¹Center of Digestive Surgery, Bach Mai Hospital, 78 Giai Phong Street, Kim Lien Ward, Hanoi, Vietnam

²University of Medicine and Pharmacy, Vietnam National University - Hanoi, 144 Xuan Thuy Street, Cau Giay Ward, Hanoi, Vietnam

Received 2 April 2025; revised 18 April 2025; accepted 25 April 2025

Abstract:

Intrahepatic cholangiocarcinoma is the second most common primary liver malignancy after hepatocellular carcinoma, accounting for approximately 10-15% of all primary liver cancers [1]. Curative surgery remains the only effective treatment to improve survival, as the disease often progresses silently and responds poorly to chemoradiotherapy and targeted therapies. Objectives: This study aimed to evaluate the postoperative outcomes of curative liver resection for intrahepatic cholangiocarcinoma. Patients and Methods: A retrospective study was conducted on 32 patients who underwent liver resection at Bach Mai Hospital between January 2020 and June 2024. Results: The mean patient age was 58.8 ± 11.59 years. The postoperative complication rate was 15.5%, and no in-hospital mortality was recorded. The mean recurrence time was 21.8 ± 2.5 months; patients with lymph node metastasis experienced earlier recurrence. The mean overall survival after surgery was 26.6 ± 3.08 months. Postoperative survival was significantly affected by weight loss, lymph node metastasis, and recurrence within two years. Conclusion: Liver resection is a safe and effective treatment that improves postoperative survival for patients with intrahepatic cholangiocarcinoma, particularly those without lymph node metastasis.

Keywords: intrahepatic cholangiocarcinoma, lymph node metastasis, overall survival after surgery.

Classification numbers: 2.6, 3.2

*Tác giả liên hệ: Email: nguyenthankhiemvd@gmail.com

1. Đặt vấn đề

Ung thư đường mật trong gan là loại ung thư ác tính phổ biến thứ hai sau ung thư biểu mô tế bào gan, chiếm 10-15% tổng số ung thư nguyên phát tại gan [1]. Bệnh thường diễn biến âm thầm, ít đáp ứng với hóa xạ trị, nhất là hiện nay khi điều trị đích vẫn còn đang trong giai đoạn thử nghiệm. Vì vậy, phẫu thuật triệt căn hiện vẫn được coi là phương pháp duy nhất cải thiện thời gian sống cho bệnh nhân. Tuy nhiên, các nghiên cứu cho thấy, chỉ có 20-30% bệnh nhân có chỉ định cắt bỏ và ngay cả khi phẫu thuật triệt để, tỷ lệ sống sau 5 năm còn thấp, chỉ khoảng 23,9% [2]. Một số nghiên cứu trong nước đã được thực hiện, song những dữ liệu về hiệu quả phẫu thuật triệt căn ung thư đường mật trong gan còn hạn chế [3].

Xuất phát từ thực tiễn đó, nhóm tác giả thực hiện nghiên cứu với mục tiêu đánh giá kết quả phẫu thuật cắt gan điều trị ung thư đường mật trong gan với mục đích triệt căn tại Bệnh viện Bạch Mai trong thời gian từ tháng 1/2020 đến tháng 6/2024.

2. Đối tượng, phương pháp nghiên cứu

2.1. Đối tượng

Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân: Bệnh nhân được chẩn đoán ung thư đường mật trong gan, được phẫu thuật cắt gan tại Bệnh viện Bạch Mai từ tháng 1/2020 đến tháng 6/2024, có kết quả giải phẫu bệnh là ung thư biểu mô đường mật.

Hồ sơ bệnh án đầy đủ theo chỉ tiêu nghiên cứu.

Tiêu chuẩn loại trừ: Ung thư đường mật trong gan kèm ung thư đường mật ở rốn gan hoặc ngoài gan; hồ sơ bệnh án không đầy đủ theo chỉ tiêu nghiên cứu, thiếu dữ kiện trong quá trình theo dõi.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả, hồi cứu.

Cỡ mẫu và phương pháp lấy mẫu: Cỡ mẫu toàn thể, phương pháp lấy mẫu thuận tiện.

Phương pháp phẫu thuật: Phẫu thuật nội soi hoặc mổ mở theo đường trắng giữa, thăm dò ổ bụng, cắt túi mật, hạ gan, di động gan. Nạo vét hạch cuống gan. Kiểm soát cuống gan theo Lortat-Jacob ± Takasaki, sau đó cắt gan theo ranh giới giải phẫu bằng panh Kelly và dao siêu âm/Ligasure. Cầm máu diện cắt, đặt dẫn lưu và đóng bụng.

Chỉ tiêu nghiên cứu: Dữ liệu thu thập bao gồm: tuổi, giới, tiền sử bệnh lý gan, và các bệnh lý kèm theo khác; các đặc điểm lâm sàng: đau hạ sườn phải, gầy sút cân và cận lâm sàng: CA 19-9, CEA, AFP, HBsAg.

Trong mổ: Phương pháp cắt gan lớn (cắt 3 hạ phân thùy trở lên [3]), cắt gan nhỏ (cắt dưới 3 hạ phân thùy [2]), thời gian phẫu thuật; đặc điểm u: vị trí, kích thước, số lượng u; giải phẫu bệnh khối u (theo hướng dẫn của Tổ chức Y tế thế giới năm 2019); tỷ lệ và số hạch nạo vét trung bình; phân giai đoạn ung thư theo hệ thống TNM (Tumor-Node-Metastasis) của Ấn bản lần thứ 8 do Ủy ban Hỗn hợp về Ung thư Hoa Kỳ (AJCC) và Liên đoàn Quốc tế Chống Ung thư (UICC) ban hành; đánh giá diện cắt (R0: không phát hiện tế bào ung thư trên vi thể, R1: còn tế bào ung thư trên vi thể) và tổn thương, tai biến trong mổ.

Sau mổ: Các biến chứng sau phẫu thuật được chẩn đoán theo tiêu chí của International Study Group of Liver Surgery (ISGLS) và phân độ theo Dindo (2009): chảy máu, suy gan, rò mật nhiễm trùng vết mổ và áp-xe tồn dư, rò bạch huyết...; các biến chứng nội khoa: viêm phổi, toan chuyển hóa do đái tháo đường...; thời gian tái phát, thời gian sống sau mổ (tháng), xác suất sống sau mổ sau thời điểm 1, 2 và 3 năm. Đánh giá các yếu tố ảnh hưởng tới biến chứng sau mổ, tái phát và thời gian sống còn, bao gồm: tuổi, gầy sút, CA 19-9 trước mổ, giai đoạn bệnh, phương pháp phẫu thuật, nạo vét hạch, số lượng - kích thước u, di căn hạch, thời gian tái phát <2 năm.

Các bệnh nhân được hóa trị hỗ trợ sau mổ đối với giai đoạn I-II (Capecitabine đơn thuần), đối với giai đoạn III-IV (Gemcitabin+Cisplatin).

Xử lý số liệu: Bằng phần mềm SPSS 26.0. Sử dụng các test thống kê (t-test, chi-square) để kiểm định, so sánh và tìm mối tương quan.

Thời gian sống thêm sau mổ, thời gian tái phát sau mổ bằng phương pháp Kaplan-Meier và test log-rank, có ý nghĩa với $p < 0,05$.

3. Kết quả và bàn luận

3.1. Kết quả

Có 32 bệnh nhân trải qua phẫu thuật cắt gan, tỷ lệ nam/nữ là 2,2, tuổi trung bình là $58,8 \pm 11,59$.

Triệu chứng đau hạ sườn phải và sút cân chiếm 78,1%. Bệnh nhân mắc viêm gan B chiếm 46,9%, 21,9% có bệnh lý sỏi mật, 15,6% có đái tháo đường. Chất chỉ điểm khối u CA 19-9, CEA, AFP có trung vị lần lượt là 21,8 (0,6-1000) U/ml, 6,6 (1,5-38,1) UI/l, 2,5 (0,99-6437) ng/ml (bảng 1).

Kết quả bảng 1 cho thấy, 65,6% bệnh nhân cắt gan lớn, thời gian mổ trung bình là $140,7 \pm 81,6$ phút, số hạch nạo vét trung bình là 6,09, diện cắt u đạt R0 chiếm chủ yếu. Kích thước u trung bình $4,5 \pm 1,7$ cm và đa phần giải phẫu bệnh là ung thư biểu mô tuyến (87,5%). Các bệnh nhân đều được hóa trị hỗ trợ sau mổ.

Bảng 1. Những thông tin trong và sau phẫu thuật.

Đặc điểm			Kết quả
Cắt gan lớn (n, %)			21 (65,6%)
Cắt gan nhỏ (n, %)			11 (34,4%)
Khối u	Thời gian phẫu thuật trung bình (TB±SD, min-max, phút)		140,7±81,6 (42-288)
	Kích thước u lớn nhất (TB±SD, min-max, cm)		4,5±1,7 (1,4-8,4)
	Vị trí u	Gan phải (n, %)	16 (50%)
		Gan trái (n, %)	13 (40,6%)
		Cả 2 gan (n, %)	2 (9,4%)
	Phân loại u	1 khối (n, %)	29 (90,6%)
		Nhiều khối 1 thùy (n, %)	1 (3,1%)
		Nhiều khối nhiều thùy (n, %)	2 (6,3%)
Nạo vét hạch cuống gan (n, %)			29 (90,6%)
Số hạch vét trung bình (TB, min-max)			6 (1-17)
Di căn hạch (n, %)			11 (37,9%)
Phân loại giải phẫu bệnh u	Ung thư biểu mô tuyến đường mật		28 (87,5%)
	Thể hỗn hợp (ung thư đường mật trong gan kết hợp ung thư biểu mô tế bào gan)		4 (12,5%)
Diện cắt	R0 (n, %)		31 (96,9%)
	R1(n, %)		1 (3,1%)

Bảng 2. Biến chứng sau mổ.

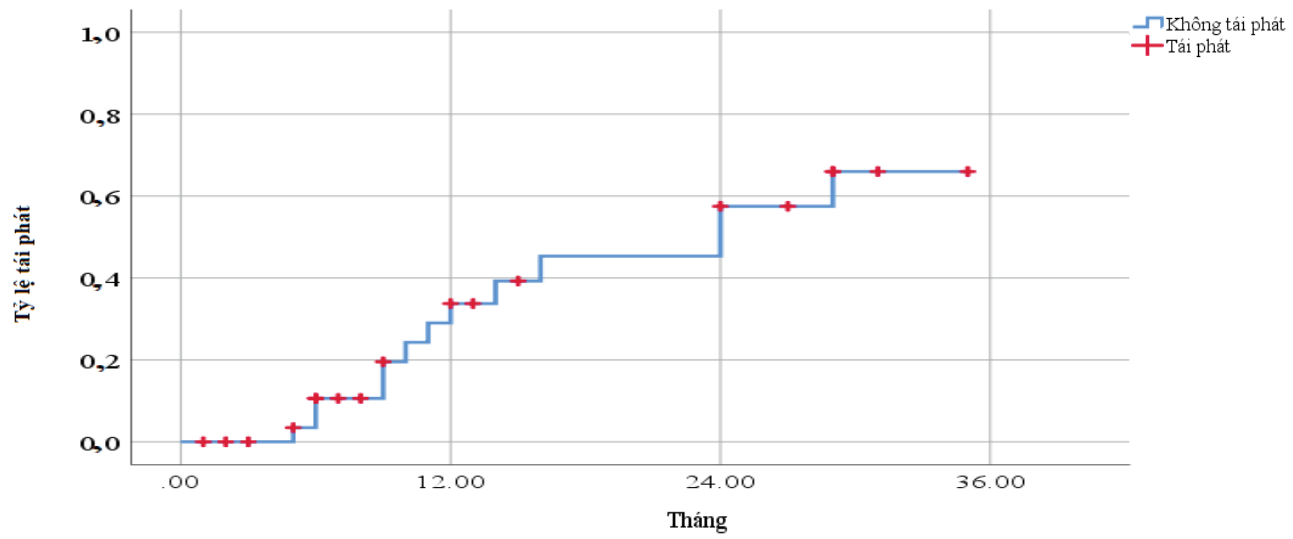
Biến chứng sau mổ	Số ca	Tỷ lệ %	Clavien-Dindo
Chảy máu	1	3,1	IV
Nhiễm trùng vết mổ	1	3,1	II
Áp xe tồn dư	1	3,1	II
Rò bạch huyết - suy gan	1	3,1	III
Toan chuyển hóa do đái tháo đường	1	3,1	IV
Tổng	5	15,5	

Kết quả bảng 2 cho thấy, biến chứng sau mổ chiếm 15,5%, trong đó có 3/5 bệnh nhân có biến chứng nặng cần can thiệp.

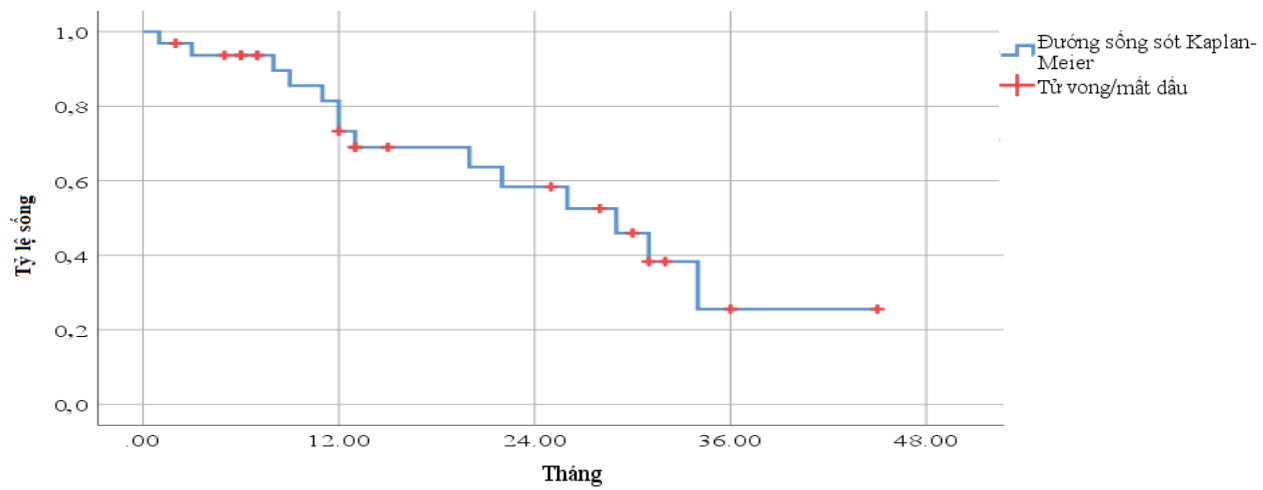
Từ hình 1 có thể thấy, tỷ lệ tái phát sau 1, 2 và 3 năm lần lượt là 33,7, 45,5 và 65,5%.

Từ hình 2 có thể thấy, tỷ lệ sống sau 1, 2 và 3 năm lần lượt là 73,3, 58,4 và 25,5%.

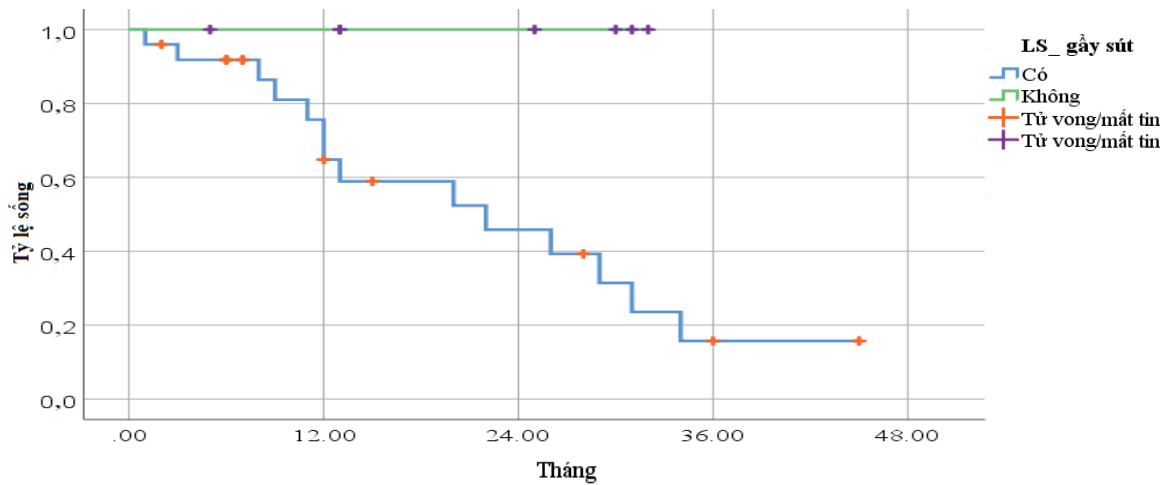
Từ hình 3 có thể thấy, tỷ lệ sống của nhóm gây sút lần lượt là 75,6 và 15,7% tại thời điểm 1 và 2 năm, của nhóm không gây sút là 100% tại 2 thời điểm trên. Gây sút ảnh hưởng tới thời gian sống sau mổ ($p=0,018$).



Hình 1. Tỷ lệ tái phát tại các thời điểm.



Hình 2. Tỷ lệ sống sót tại các thời điểm.



Hình 3. Ảnh hưởng của yếu tố gây sút tới thời gian sống sau mổ.

Bảng 3. Những yếu tố ảnh hưởng đến thời gian tái phát sau mổ.

Chỉ tiêu	Thời gian tái phát (tháng)	log-rank
Tuổi	<50 (n=10)	18,9±3,79
	≥50 (n=22)	22,89±3,1
CA 19-9	≤89 (n=14)	18,9±3,7
	>89 (n=6)	22,9±3,1
Giai đoạn bệnh	I+II (n=15)	24,3±2,8
	III+IV (n=17)	18,7±3,5
Số lượng khối u	Khối u đơn độc (n=29)	22,9±2,6
	Có nhiều khối u (n=3)	10,6±0,9
Di căn hạch	Có di căn (n=11)	13,9±2,5
	Không di căn (n=21)	26,7±2,813

Bảng 4. Những yếu tố ảnh hưởng đến thời gian sống sau mổ.

Chỉ tiêu	Thời gian sống thêm (tháng)	log-rank
CA 19-9	≤89 (n=14)	24,8±3,1
	>89 (n=6)	31,7±5,7
Di căn hạch	Có di căn (n=11)	17,8±3,5
	Không di căn (n=21)	32,94±3,8
Kích thước khối u	<5 cm (n=23)	18,4±4,6
	≥5 cm (n=9)	27,5±3,3
Số lượng khối u	1 khối (n=29)	27,71±3,2
	Nhiều khối 1 thùy (n=1)	12
	Nhiều khối nhiều thùy	12,5±0,35
Nạo vét hạch	Có (n=29)	25,5±3,3
	Không (n=3)	24,3±5,7
Thời gian tái phát	≤2 năm (n=26)	15,2±1,8
	>2 năm (n=6)	33,8±1,1

Kết quả bảng 3 cho thấy, có 13/32 bệnh nhân tái phát trong đó 30,7% di căn tại gan, 61,5% tái phát ngoài gan, 7,8% cả trong và ngoài gan, thời gian tái phát trung bình là 21,8±2,5 tháng. Tỷ lệ tái phát trước 2 năm là 45,5% (hình 1). Bệnh nhân có di căn hạch có thời gian tái phát (13,9±2,5 tháng) sớm hơn so với bệnh nhân không di căn hạch (26,7±2,813 tháng).

Kết quả bảng 4 cho thấy, tại thời điểm kết thúc nghiên cứu, có 17 trường hợp còn sống, 14 trường hợp đã chết, 1 trường hợp mất tin. Thời gian sống trung bình sau mổ là

26,6±3,08 tháng. Gầy sút cân, di căn hạch và thời gian tái phát <2 năm là những yếu tố ảnh hưởng tới thời gian sống sau mổ ($p<0,05$).

3.2. Bàn luận

Trong nghiên cứu này, tỷ lệ nam/nữ là 2,2; độ tuổi trung bình là 58,8±11,59; tuổi thấp nhất là 39 và cao nhất là 79. Triệu chứng đau hạ sườn phải và gầy sút cân là hai triệu chứng thường gặp nhất (78,1%). Nghiên cứu của A. Nickkholgh và cs (2019) [4] trên 190 bệnh nhân, độ tuổi trung bình là 63, tỷ lệ nam/nữ là 0,77; hai triệu chứng đau

hạ sườn phải (42,3%) và gầy sút cân (19,5%) cũng là triệu chứng hay gặp nhất. Sự khác biệt về giới tính và biểu hiện lâm sàng giữa hai nghiên cứu có thể liên quan đến đặc điểm dân số và yếu tố nguy cơ theo vùng địa lý. Tại châu Á, nam giới chiếm ưu thế do tỷ lệ viêm gan mạn, sỏi mật, uống rượu và hút thuốc cao hơn, trong khi ở phương Tây, nữ giới có thể mắc bệnh nhiều hơn do liên quan đến bệnh lý đường mật bẩm sinh hoặc miễn dịch. Tăng CA 19-9 và CEA, kết hợp với hình ảnh học, góp phần gợi ý chẩn đoán ung thư đường mật. Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận tỷ lệ cắt gan lớn 65,6%, kích thước khối u trung bình $4,5 \pm 1,7$ cm và tỷ lệ R0 đạt 96,9%. Trong khi đó, nghiên cứu của M.C.D. Jong và cs (2011) [5] trên 449 bệnh nhân có tỷ lệ cắt gan lớn cao hơn (74,9%), kích thước khối u trung bình lớn hơn (6,5 cm) và tỷ lệ R0 thấp hơn (81,1%), với R1 cao hơn (15,6%). Sự khác biệt này có thể do kích thước khối u lớn hơn làm tăng nguy cơ xâm lấn, dẫn đến tỷ lệ cắt gan lớn cao hơn và đạt được R0 thấp hơn. Đa phần hình ảnh đại thể khối u là dạng đơn độc (90,6%), chỉ có 2 trường hợp có nhiều khối u ở nhiều thùy ảnh hưởng tới khả năng triệt căn, tuy nhiên vẫn có khả năng cắt bỏ triệt căn. Mặc dù vậy, vẫn ghi nhận có 1 trường hợp khối u nằm ở thùy I chỉ đạt diện cắt R1 do khối u lớn chiếm toàn bộ phân thùy I và tính phức tạp về giải phẫu của phân thùy này. Tỷ lệ bệnh nhân ở giai đoạn III-IV chiếm 53,1%, cao hơn so với nghiên cứu của H. Yang và cs (2019) [6] (24,4%). Sự khác biệt này có thể đến từ việc chẩn đoán muộn do ít tầm soát và chỉ đi khám khi có triệu chứng ở người Việt Nam. Đáng chú ý, có 1 bệnh nhân giai đoạn IV đã di căn phúc mạc, tuy nhiên, nhân phúc mạc nằm ở cuống gan, do đó có thể lấy bỏ được cùng với động tác nạo vét hạch cuống gan và đạt diện cắt R0.

Tỷ lệ nạo vét hạch trong nghiên cứu của M.C.D. Jong và cs (2011) [5] đạt 55,2%, với số hạch nạo vét trung bình là 3, trong đó, 29,8% bệnh nhân phát hiện có di căn hạch. Nhóm tác giả cho rằng, nạo vét hạch không chỉ giúp giảm nguy cơ tái phát tại chỗ mà quan trọng hơn là giúp xác định chính xác giai đoạn bệnh, từ đó đưa ra hướng điều trị và tiên lượng phù hợp cho bệnh nhân. Nhận định đó cũng được khẳng định trong nghiên cứu này, khi kết quả của chúng tôi cho thấy tỷ lệ nạo vét hạch cao hơn (90,6%) giúp tăng tỷ lệ phát hiện di căn hạch (37,9%). Tỷ lệ này cũng cho thấy, bạch huyết là một con đường di căn phổ biến của ung thư đường mật trong gan.

Về kết quả gần: có 5 trường hợp biến chứng sau mổ (15,6%) bao gồm 2 biến chứng phân độ II là nhiễm trùng vết mổ, áp-xe tồn dư, 1 biến chứng phân độ III là rò bạch huyết - suy gan và 2 biến chứng phân độ IV là hôn mê toàn chuyển hóa do đái tháo đường type 2 và chảy máu, không có bệnh nhân nào tử vong. Nghiên cứu của T.M. Cuong và cs (2024) [3] cũng cho tỷ lệ biến chứng sau mổ tương tự là 15,15%, trong đó có 1 trường hợp suy gan, 3 trường hợp cổ trướng và 1 trường hợp viêm phổi. Các yếu tố như cắt gan lớn, truyền máu trong mổ, nạo vét hạch thường được nhắc tới như những nguy cơ làm tăng biến chứng sau mổ trong một số nghiên cứu [7], tuy nhiên, ở trong nghiên cứu này, chúng tôi chưa tìm thấy mối liên hệ giữa các yếu tố này với các biến chứng sau mổ.

Về tỷ lệ tái phát: Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy, có 13 bệnh nhân (40,6%) bị tái phát. Thời gian tái phát trung bình là $21,8 \pm 2,5$ tháng. Những vị trí tái phát bao gồm di căn tại gan có 4 trường hợp (30,7%), 8 trường hợp di căn ngoài gan (61,5%), 1 trường hợp tái phát cả trong và ngoài gan (7,8%). Trong nghiên cứu của A. Nickkholgh và cs (2019) [4], tỷ lệ tái phát là 45,8%, thời gian tái phát trung bình sau mổ là 11 tháng, số bệnh nhân tái phát tại gan là 62,07%, 20,69% số bệnh nhân tái phát ngoài gan, 17,24% số bệnh nhân tái phát cả trong và ngoài gan. Di căn hạch là yếu tố duy nhất ảnh hưởng tới thời gian tái phát sau mổ trong nghiên cứu của chúng tôi. Bệnh nhân ung thư đường mật trong gan đã có di căn hạch có thời gian tái phát trung bình ngắn hơn (13,9 tháng) so với bệnh nhân không có di căn hạch (26,7 tháng). Nghiên cứu của H. Yang và cs (2019) [6] cũng kết luận rằng, di căn hạch làm tăng nguy cơ tái phát trong vòng 2 năm, vì thế nên điều trị xạ trị sau mổ ở những bệnh nhân có di căn hạch để ngăn ngừa tái phát sớm. Nghiên cứu của G. Spolverato và cs (2015) [8] cho rằng, diện cắt R0 < 1 cm hoặc R1 có tỷ lệ tái phát cao hơn tại các thời điểm 1 và 3 năm so với nhóm R0 $\geq$ 1 cm. Nghiên cứu của chúng tôi không đề cập ảnh hưởng của diện cắt lên tỷ lệ tái phát do tỷ lệ R1 nhỏ (1/32 bệnh nhân), dẫn đến kết quả không đủ ý nghĩa thống kê. Ngoài ra, các nghiên cứu trên thế giới cũng chỉ ra CA 19-9 cao hay số lượng khối u nhiều cũng là nguyên nhân dẫn tới tái phát sớm [6, 8]. Tuy nhiên, chúng tôi không tìm thấy mối liên quan của các yếu tố trên so với tỷ lệ tái phát trong nghiên cứu này.

Về thời gian sống sau mổ: Thời gian sống trung bình trong nghiên cứu này là $26,6 \pm 3,08$ tháng. Tỷ lệ sống tại thời điểm 1 năm là 73,3% và 3 năm là 25,5%. Trong khi đó, nghiên cứu của Y. Kwarada và cs (2002) [9] báo cáo thời gian sống trung bình sau mổ là 31,7 tháng, tỷ lệ sống tích lũy sau 1 và 3 năm lần lượt là 54,1 và 34,0%. Các nghiên cứu khác cũng cho thấy, tỷ lệ sống sau 3 năm cao hơn, như nghiên cứu của A. Nickkholgh và cs (2019) [4] là 56,6% hay của H. Yang và cs (2019) [6] là 47,8%. Sự khác biệt này có thể xuất phát từ việc phân lớn bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi được chẩn đoán ở giai đoạn muộn.

Phân tích các yếu tố có liên quan tới thời gian sống sau mổ cho thấy, gây sút cân, di căn hạch và thời gian tái phát ≤ 2 năm là những yếu tố ảnh hưởng tới thời gian sống sau mổ ($p < 0,05$). Trong đó, gây sút cân là một trong những dấu hiệu cho thấy ung thư đang ở trong giai đoạn tiến triển. Nhiều nghiên cứu chỉ ra bệnh nhân sút $> 10\%$ trọng lượng trong 6 tháng có tỷ lệ sống thấp hơn, do tình trạng suy kiệt ảnh hưởng đến sức chịu đựng điều trị như phẫu thuật, hóa xạ trị sau phẫu thuật. Di căn hạch được xác định là yếu tố tiên lượng xấu, ảnh hưởng đáng kể đến thời gian sống sau mổ. Cụ thể, nhóm có di căn hạch có thời gian sống trung bình sau mổ chỉ $17,8 \pm 3,5$ tháng, thấp hơn đáng kể so với nhóm không di căn ($32,94 \pm 3,8$ tháng). Nhiều nghiên cứu trên thế giới cũng đã chứng minh điều này, trong đó Y. Umeda và cs (2022) [10] báo cáo thời gian sống của bệnh nhân có di căn hạch chỉ 16,9 tháng, so với 57,2 tháng ở nhóm không di căn ($p < 0,05$), cho thấy sự khác biệt rõ rệt, nghiên cứu của H. Yang và cs (2019) [6] cũng cho kết quả tương tự. Ngoài hai yếu tố trên, tái phát sớm cũng ảnh hưởng tiêu cực tới thời gian sống sau mổ. Nghiên cứu cho thấy, những bệnh nhân tái phát trong vòng < 2 năm có thời gian sống trung bình chỉ $15,2 \pm 1,8$ tháng, thấp hơn rõ rệt so với nhóm tái phát sau 2 năm là $33,8 \pm 1,1$ tháng. Nghiên cứu của H. Yang và cs (2019) [6] cũng có cùng kết luận khi so sánh giữa hai nhóm bệnh nhân này, cụ thể bệnh nhân tái phát trong sau 2 năm có thời gian sống là 44,7 tháng, dài hơn rất nhiều so với nhóm tái phát trong vòng 2 năm chỉ 16,5 tháng. Ông nhận định những bệnh nhân có một số đặc điểm ác tính cao của bệnh như nhiều khối u, di căn hạch, giai đoạn bệnh muộn (III, IV), nồng độ CA 19-9 cao, thường có xu hướng tái phát sớm hơn những bệnh nhân không mang những đặc điểm sinh học trên, điều này lý giải vì sao bệnh nhân tái phát sớm thường có tiên lượng kém hơn [6].

4. Kết luận

Phẫu thuật cắt gan là phương pháp an toàn, hiệu quả điều trị cho bệnh nhân ung thư đường mật trong gan. Phát hiện và điều trị bằng phẫu thuật ở giai đoạn sớm khi chưa có di căn hạch mang lại tiên lượng tốt hơn cho bệnh nhân.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] S. Sarcognato, D. Sacchi, M. Fassan, et al. (2021), "Cholangiocarcinoma", *Pathologica - Journal of The Italian Society of Anatomic Pathology and Diagnostic Cytopathology*, **113**, pp.158-169, DOI: 10.32074/1591-951X-252.
- [2] S.M. Strasberg, J. Belghiti, P.A. Clavien, et al. (2000), "The Brisbane 2000 terminology of liver anatomy and resections", *HPB*, **2**(3), pp.333-339, DOI: 10.1016/S1365-182X(17)30755-4.
- [3] T.M. Cuong, P.T. Anh (2024), "Early surgical outcomes of anatomical liver resection for intrahepatic cholangiocarcinoma at K Hospital", *Vietnam Medical Journal*, **539**(3), pp.9-13, DOI: 10.51298/vmj.v539i3.9991 (in Vietnamese).
- [4] A. Nickkholgh, O. Ghamarnejad, E. Khajeh, et al. (2019), "Outcome after liver resection for primary and recurrent intrahepatic cholangiocarcinoma", *BJS Open*, **3**(6), pp.793-801, DOI: 10.1002/bjs5.50217.
- [5] M.C.D. Jong, H. Nathan, G.C. Sotiropoulos, et al. (2011), "Intrahepatic cholangiocarcinoma: An international multi-institutional analysis of prognostic factors and lymph node assessment", *JCO*, **29**(23), pp.3140-3145, DOI: 10.1200/JCO.2011.35.6519.
- [6] H. Yang, J. Wang, Z. Li, et al. (2019), "Risk factors and outcomes of early relapse after curative resection of intrahepatic cholangiocarcinoma", *Front. Oncol.*, **9**, DOI: 10.3389/fonc.2019.00854.
- [7] T. Miyata, Y. Yamashita, T. Yamao, et al. (2017), "Prognostic impacts of postoperative complications in patients with intrahepatic cholangiocarcinoma after curative operations", *Int. J. Clin. Oncol.*, **22**(3), pp.526-532, DOI: 10.1007/s10147-017-1099-9.
- [8] G. Spolverato, M.Y. Yakoob, Y. Kim, et al. (2015), "Impact of complications on long-term survival after resection of intrahepatic cholangiocarcinoma", *Cancer*, **121**(16), pp.2730-2739, DOI: 10.1002/cncr.29419.
- [9] Y. Kwarada, K. Yamagiwa, B.C. Das (2002), "Analysis of the relationships between clinicopathologic factors and survival time in intrahepatic cholangiocarcinoma", *Am. J. Surg.*, **183**(6), pp.679-685, DOI: 10.1016/s0002-9610(02)00853-x.
- [10] Y. Umeda, T. Mitsuhashi, T. Kojima, et al. (2022), "Impact of lymph node dissection on clinical outcomes of intrahepatic cholangiocarcinoma: Inverse probability of treatment weighting with survival analysis", *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences*, **29**(2), pp.217-229, DOI: 10.1002/jhbp.1038.

Ứng dụng phân tích di truyền liên kết sử dụng trình tự lặp lại ngắn trong chẩn đoán di truyền tiền làm tổ bệnh Pompe

Nguyễn Văn Phong¹, Triệu Tiến Sang^{1*}, Trần Văn Khoa¹, Đặng Thị Hồng¹, Trần Văn Tuấn²

¹Bộ môn Sinh học - Di truyền y học, Học viện Quân y, 160 Phùng Hưng, phường Hà Đông, Hà Nội, Việt Nam

²Viện Mô phôi Lâm sàng Quân đội, Học viện Quân y, 222 Phùng Hưng, phường Hà Đông, Hà Nội, Việt Nam

Ngày nhận bài 21/5/2025; ngày chuyển phản biện 22/5/2025; ngày nhận phản biện 6/6/2025; ngày chấp nhận đăng 12/6/2025

Tóm tắt:

Bệnh Pompe là bệnh rối loạn dự trữ glycogen di truyền lặn do bất thường gen *GAA* gây thiếu hụt enzym acid alpha-glucosidase. Chẩn đoán di truyền tiền làm tổ hiện đang là phương pháp dự phòng bệnh hiệu quả. Nghiên cứu khuếch đại 6 chỉ thị trình tự lặp lại ngắn (STR) (D17S802, D17S1806, D17S784, D17S78.0, D17S78.57, D17S928) gần gen *GAA* bằng kỹ thuật phản ứng chuỗi polymerase đa bội (Multiplex-PCR), phục vụ phân tích di truyền liên kết trên 17 thành viên và 23 mẫu phôi sinh thiết của 5 gia đình có tiền sử sinh con mắc bệnh Pompe. Kết quả khuếch đại được so sánh với kết quả giải trình tự gen Sanger. Kết quả phân tích di truyền liên kết và giải trình tự Sanger cho thấy trùng khớp ở 22/23 (95,65%) mẫu phôi, ngoại trừ 1/23 (4,35%) mẫu chẩn đoán trực tiếp sai do hiện tượng mất alen. Kỹ thuật phân tích di truyền liên kết sử dụng bộ 6 STR nằm gần gen *GAA* khuếch đại bằng Multiplex-PCR đã được ứng dụng thành công trong chẩn đoán di truyền tiền làm tổ bệnh Pompe. Kỹ thuật có độ chính xác cao, giúp giảm nguy cơ chẩn đoán sai do hiện tượng mất alen và phù hợp với điều kiện thực tiễn tại Việt Nam.

Từ khóa: chẩn đoán di truyền tiền làm tổ cho bệnh lý đơn gen, gen *GAA*, Pompe, trình tự lặp lại ngắn.

Chỉ số phân loại: 3.1, 3.2, 3.5

Application of short tandem repeat based linkage analysis in preimplantation genetic testing for Pompe disease

Van Phong Nguyen¹, Tien Sang Trieu^{1*}, Van Khoa Tran¹, Thi Hong Dang¹, Van Tuan Tran²

¹Department of Biology and Medical genetics, Vietnam Military Medical University, 160 Phung Hung Street, Ha Dong Ward, Hanoi, Vietnam

²Military Institute of Clinical Embryology and Histology, Vietnam Military Medical University, 222 Phung Hung Street, Ha Dong Ward, Hanoi, Vietnam

Received 21 May 2025; revised 6 June 2025; accepted 12 June 2025

Abstract:

Pompe disease is an autosomal recessive glycogen storage disorder caused by genetic alterations in the *GAA* gene, leading to a deficiency of the enzyme acid alpha-glucosidase. Preimplantation genetic testing for monogenic disorders (PGT-M) is an effective method for the prevention of Pompe disease. Six short tandem repeats (STR) markers (D17S802, D17S1806, D17S784, D17S78.0, D17S78.57, and D17S928) flanking the *GAA* gene were amplified using Multiplex polymerase chain reaction (Multiplex-PCR) for linkage analysis in 17 family members and 23 biopsied embryo samples from five families with a history of Pompe disease. Linkage analysis results were compared with Sanger sequencing. Linkage analysis and Sanger sequencing results were consistent in 22 out of 23 embryo samples (95.65%), except for one embryo (4.35%) that was misdiagnosed directly due to allelic dropout. Linkage analysis using a panel of 6 STRs near the *GAA* gene amplified by Multiplex-PCR has been successfully applied in PGT-M for Pompe disease. This technique is highly reliable, helps reduce the risk of misdiagnosis due to allelic dropout, and is compatible with current clinical practice in Vietnam.

Keywords: *GAA* gene, Pompe, preimplantation genetic testing for monogenic disorders, short tandem repeats.

Classification numbers: 3.1, 3.2, 3.5

*Tác giả liên hệ: Email: trieusangk83@yahoo.com.vn

1. Đặt vấn đề

Bệnh Pompe (GSD-II) là bệnh di truyền lặn đơn gen do đột biến gen *GAA* trên nhiễm sắc thể số 17 (vùng 17q25.3) gây thiếu hụt enzym alpha-glucosidase, dẫn tới tích tụ glycogen trong lysosome và tổn thương cơ quan. Bệnh được phân loại gồm hai thể: thể khởi phát sớm với các triệu chứng yếu cơ nặng; và thể khởi phát muộn với biểu hiện lâm sàng nhẹ hơn [1, 2]. Tỷ lệ mắc bệnh thay đổi theo chủng tộc, ước tính tỷ lệ trẻ sơ sinh mắc bệnh trung bình trên thế giới qua nhiều nghiên cứu khoảng 1/18.711 [3]. Ở Việt Nam vẫn chưa có nghiên cứu nào đưa ra tỷ lệ mắc bệnh Pompe, bệnh nhân đầu tiên được chẩn đoán xác định bệnh Pompe vào năm 2015 và thống kê đến năm 2021, tại Bệnh viện Nhi Trung ương đã có 52 bệnh nhân Pompe được chẩn đoán, trong đó 28 bệnh nhân được điều trị liệu pháp thay thế enzym (Enzyme replacement therapy - ERT) [4].

Hiện nay, ERT đã được triển khai trong điều trị bệnh Pompe và mang lại cải thiện đáng kể về lâm sàng [4]. Tuy nhiên, chi phí điều trị rất cao và bệnh nhân cần duy trì điều trị suốt đời. Do đó, dự phòng thông qua chẩn đoán trước sinh và chẩn đoán di truyền tiền lâm tổ cho nhóm bệnh lý đơn gen (Preimplantation genetic testing for monogenic disorders - PGT-M) là chiến lược quan trọng nhằm giảm gánh nặng bệnh tật.

Việc thực hiện PGT-M đối với bệnh Pompe gặp nhiều thách thức, đặc biệt trong việc xác định chính xác biến thể bệnh trên mẫu DNA phôi, do dễ xảy ra hiện tượng mất alen (Allele dropout - ADO) và hiện tượng khuếch đại ưu tiên. Phân tích di truyền liên kết thông qua các chỉ thị đa hình gần gen bệnh đang là phương pháp hỗ trợ đáng tin cậy giúp tăng độ chính xác chẩn đoán. Theo khuyến cáo của Hội Sinh sản và Phôi học châu Âu (ESHRE) năm 2020, phân tích di truyền liên kết, hoặc kết hợp với phát hiện biến thể gen gây bệnh trực tiếp, được xem là “tiêu chuẩn vàng” trong PGT-M cho các bệnh đơn gen [5]. Tuy nhiên, phương pháp sử dụng đa hình đơn nucleotide (Single nucleotide polymorphism - SNP) hiện nay thường yêu cầu kỹ thuật giải trình tự gen thế hệ mới (Next-generation sequencing - NGS) với chi phí cao, chưa phổ biến rộng rãi ở Việt Nam. Ngược lại, các chỉ thị STR vẫn được ưa chuộng nhờ khả năng khuếch đại hiệu quả bằng PCR và chi phí hợp lý. Xuất phát từ thực tiễn, nghiên cứu này, với mục tiêu ứng dụng phân tích di truyền liên kết sử dụng các chỉ thị STR nhằm phục vụ sàng lọc phôi mang biến thể gây bệnh Pompe trong các gia đình có tiền sử bệnh lý, góp phần hỗ trợ chẩn đoán di truyền tiền lâm tổ chính xác và đánh giá hiệu quả ứng dụng trong thực tiễn điều kiện lâm sàng tại Việt Nam.

2. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

2.1. Đối tượng

Đối tượng nghiên cứu gồm mẫu máu ngoại vi của 17 thành viên thuộc 5 gia đình có tiền sử sinh con mắc bệnh Pompe, cùng 23 mẫu phôi sinh thiết ngày 5-6 có được từ các cặp vợ chồng này. Tất cả các mẫu được thu thập tại Viện Mô phôi lâm sàng quân đội, Học viện Quân y. Các cặp vợ chồng đã được tư vấn di truyền và đồng ý thực hiện PGT-M bệnh Pompe.

Ở mỗi gia đình, người con mắc bệnh Pompe đã được xác định biến thể gây bệnh trên gen *GAA* bằng giải trình tự NGS hoặc giải trình tự toàn bộ exon gen *GAA*, cụ thể:

Gia đình 01: Con trai bị bệnh mang kiểu gen đồng hợp tử biến thể *GAA*: c.1933G>C (p.Asp645His). Bảy mẫu phôi sinh thiết của gia đình gồm Q1-Q7.

Gia đình 02: Con gái bị bệnh mang kiểu gen dị hợp tử phức biến thể *GAA*: c.2563G>C (p.Gly855Arg) và *GAA*: c.625T>C (p.Tyr209His). Năm mẫu phôi sinh thiết của gia đình gồm P1-P5.

Gia đình 03: Con trai bị bệnh mang kiểu gen đồng hợp tử *GAA*: c.625T>C (p.Tyr209His). Bảy mẫu phôi sinh thiết của gia đình gồm D1-D7.

Gia đình 04: Con gái bị bệnh mang kiểu gen dị hợp tử phức biến thể *GAA*: c.1933G>C (p.Asp645His) và *GAA*: c.322T>C (p.Cys108Arg). Ba mẫu phôi sinh thiết của gia đình gồm H1-H3.

Gia đình 05: Con trai bị bệnh mang kiểu gen đồng hợp tử biến thể *GAA*: c.1933G>C (p.Asp645His). Một mẫu phôi sinh thiết của gia đình là QT1.

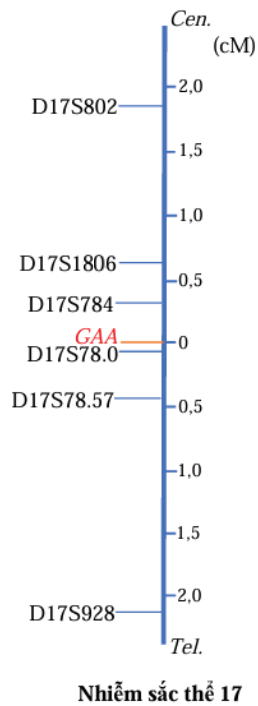
2.2. Phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu tiến hành tại Bộ môn Sinh học - Di truyền y học, Học viện Quân y.

2.2.1. Tách chiết DNA từ máu ngoại vi và nhân bản bộ gen phôi

Mẫu máu ngoại vi của thành viên trong gia đình được tách chiết DNA sử dụng bộ kit G-spin™ Total DNA Extraction (iNtRON Biotechnology) theo quy trình chuẩn của hãng. Mẫu phôi sinh thiết được khuếch đại toàn bộ hệ gen bằng bộ kit REPLI-g® Single Cell (QIAGEN) theo quy trình chuẩn của hãng. Sản phẩm khuếch đại sau đó được pha loãng đạt nồng độ 10-20 ng/μl, DNA tổng số sau tách chiết và sản phẩm sau WGA được bảo quản ở -20°C trước khi tiến hành các phân tích di truyền tiếp theo.

2.2.2. Phân tích di truyền liên kết



Hình 1. Bản đồ vị trí các chỉ thị STR xung quanh gen *GAA* (1 cM -1 Mb).

Bộ chỉ thị STR liên kết gen *GAA* sử dụng cho phân tích di truyền liên kết được lựa chọn bao gồm: D17S802, D17S1806, D17S784, D17S78.0, D17S78.57, D17S928. Cả

6 STR đã được sử dụng cùng nằm trên nhánh dài nhiễm sắc thể số 17 (hình 1). Trình tự các STR D17S802, D17S1806, D17S784 và D17S928 được tham khảo trên cơ sở dữ liệu UCSC Genome Browser, và các STR: D17S78.0 và D17S78.57 được nhóm nghiên cứu tự thiết kế sử dụng công cụ Primer BLAST (NCBI) (bảng 1). Các cặp mồi được tổng hợp và cung cấp bởi Công ty Integrated DNA Technologies (Hoa Kỳ).

Mỗi mẫu được khuếch đại bằng hai phản ứng Multiplex-PCR (set 1: D17S802, D17S784, D17S1806; set 2: D17S78.0, D17S78.57, D17S928) với thể tích 25 µl, gồm 12,5 µl MyTaq HS Mix 2X (Meridian Bioscience); 0,5 µl mỗi mồi (nồng độ 10 pmol/µl); 4,5 µl nước và 5,0 µl DNA. Chu trình nhiệt với các bước như sau: biến tính 95°C trong 5 phút, 40 chu kỳ [biến tính 95°C-30 giây, bắt cặp với thời gian 30 giây tại 54,5°C (set 1) và 59,5°C (set 2), kéo dài chuỗi 72°C-30 giây], kết thúc bằng giai đoạn kéo dài 10 phút ở 72°C và giữ ở 4°C.

Sản phẩm PCR được kiểm tra trên gel agarose 3%, sau đó pha 1 µl sản phẩm này với 11,5 µl Hi-Di formamide, 0,5 µl GeneScan™ LIZ 500 và biến tính ở 95°C trong 5 phút. Mẫu sau biến tính được điện di mao quản trên máy SeqStudio Genetic Analyzer (Thermo Fisher Scientific, Hoa Kỳ). Kết quả được phân tích bằng phần mềm GeneMapper ID6.0. Kiểu gen STR của bố-mẹ-con bị bệnh được phân tích để luận giải alen liên kết với các biến thể gen gây bệnh, từ đó kết luận kiểu gen của mỗi phôi.

Bảng 1. Trình tự các cặp mồi sử dụng khuếch đại các chỉ thị trình tự lặp lại ngắn.

Chỉ thị trình tự lặp lại ngắn	Trình tự (5'-3')	Kích thước (bp)	Khoảng cách đến gen <i>GAA</i> (vị trí theo GRCh38/hg38)
D17S802 (AFM210XA5)	5'-/FAM/-GCCACCTGCCCTCAA-3' 5'-CTGCCAGCAGAGGCCA-3'	≈196 bp	1,8 cM (78.238.445- 78.238.716)
D17S1806 (AFMA238YB5)	5'-/FAM/-GATGTGCTTATTTGAAACCTGC-3' 5'-TGTAACGTCCACCAGCAGAG-3'	≈131 bp	0,6 cM (79.449.450-79.449.737)
D17S784 (AFM044XG3)	5'-/FAM/-GAGTCTCCTAAATGCTGGGG-3' 5'-AGCTCCTGCACAGTTCTTAAATA-3'	≈252 bp	0,3 cM (79.828.322-79.828.625)
D17S78.0	5'-/FAM/-TGGGTGACAGAGCTGGAC-3' 5'-AGCAGTTTATGGGGAAAG-3'	≈122 bp	0,02 cM (80.127.616-80.127.719)
D17S78.57	5'-/FAM/-TATCCAGAAGAGCTGCTCAGT-3' 5'-AGGTTGAGGCTGCAGTGATC-3'	≈232 bp	0,48 cM (80.598.784-80.598.998)
D17S928 (AFM217YD10)	5'-/FAM/-TAAAACGGCTACAACACATACA-3' 5'-ATTTCCCCACTGGCTG-3'	≈167 bp	2,2 cM (82.294.963-82.295.264)

Bảng 2. Trình tự mỗi khuếch đại các đoạn chứa biến thể gen *GAA*.

Biến thể	Môi	Trình tự (5'-3')	Kích thước (bp)
<i>GAA</i> :c.1933G>C (p.Asp645His)	1933. F	5'-TGAGGACCAGCCTGACTCT-3'	230
	1933. R	5'-CTTGGGTGGGTGGGATCG-3'	
<i>GAA</i> :c.2563G>C (p.Gly855Arg)	2563. F	5'-TGCTGTACCAGCCTAGCATTC-3'	246
	2563. R	5'-CCAGGAAGATGACCTGTGTGTAG-3'	
<i>GAA</i> : c.322T>C (p.Cys108Arg)	322. F	5'-CTGACAAGGCCATCACCCA -3'	246
	322. R	5'-CAGTCTCCATCATCACGTCCAG -3'	
<i>GAA</i> :c.625T>C (p.Tyr209His)	625. F	5'-CGGGTTGTTCTCTGGAGAG-3'	274
	625. R	5'-CTCCCTGCCGTGTGAGAAAT-3'	

2.2.3. Giải trình tự gen Sanger

Các đoạn trình tự DNA chứa biến thể quan tâm (tùy theo từng trường hợp gia đình) được khuếch đại bằng phản ứng PCR với cặp mỗi đặc hiệu thiết kế bằng công cụ Primer BLAST (NCBI), dựa trên trình tự tham chiếu nhiễm sắc thể 17 (GRCh38/NC_000017.11) chứa gen *GAA* (bảng 2). Phản ứng PCR thực hiện với tổng thể tích 25 µl gồm DNA (khoảng 50 ng); nước; 12,5 µl GotaqGreen Mastermix 2X (Promega); 0,5 µl mỗi môi (nồng độ 10 pmol/µl); chu trình nhiệt: 95°C-5 phút; 40 chu kỳ (95°C-30 giây, 56°C-30 giây, 72°C-30 giây); và 72°C-10 phút.

Sản phẩm PCR được tinh sạch bằng ExoSAP-IT™ (Thermo Fisher Scientific), giải trình tự một chiều sử dụng các môi: 1933.R, 2563.F, 322.R và 625.F bằng bộ kit BigDye® Terminator v3.1 Cycle Sequencing Kit (Thermo Fisher Scientific), sau đó tinh sạch bằng BigDye XTerminator™ Purification Kit theo quy trình hướng dẫn của hãng (bảng 2). Điện di mao quản trên máy SeqStudio Genetic Analyzer (Thermo Fisher Scientific, Hoa Kỳ). Dữ liệu giải trình tự được phân tích bằng phần mềm BioEdit Sequence Alignment Editor xác định trực tiếp biến thể gây bệnh trên gen.

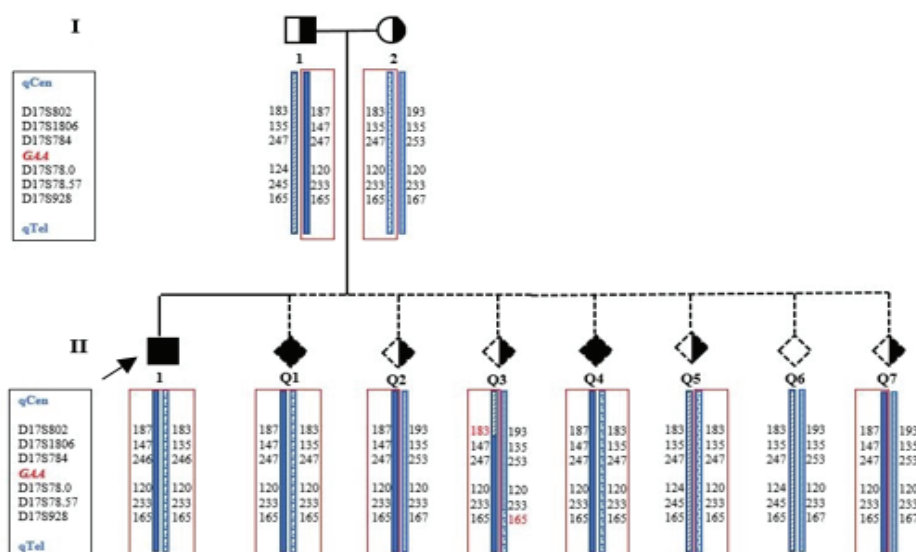
2.3. Đạo đức nghiên cứu

Dữ liệu của các đối tượng trong nghiên cứu được bảo mật. Nghiên cứu được thực hiện phù hợp với các quy định đạo đức trong nghiên cứu y sinh học, theo Quyết định số 1068/2019/VMMU-IRB của Học viện Quân y. Nghiên cứu không nhận tài trợ từ bất kỳ tổ chức hoặc nguồn kinh phí bên ngoài nào và cam kết không có bất kỳ xung đột lợi ích nào liên quan đến công trình này.

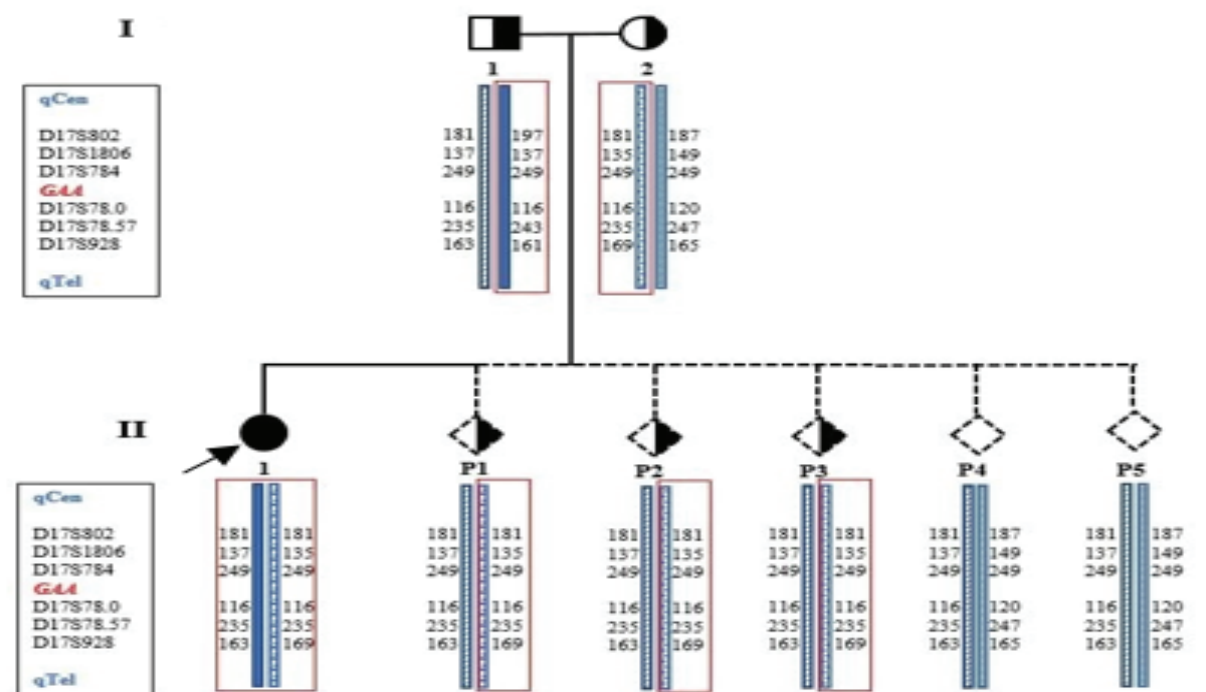
3. Kết quả

3.1. Kết quả phân tích di truyền liên kết và giải trình tự gen Sanger

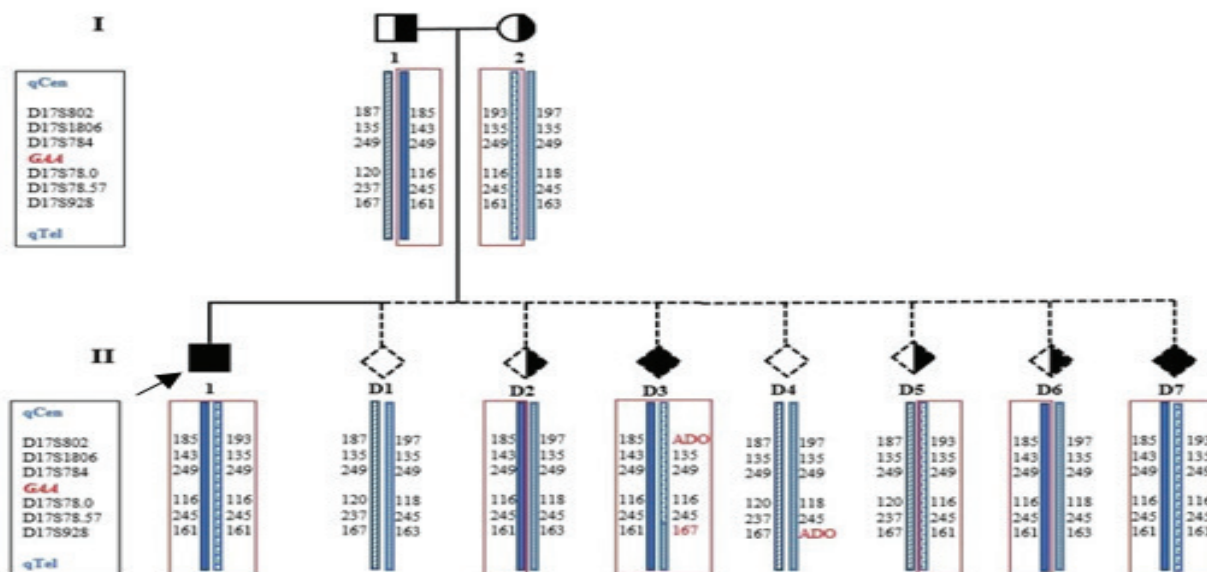
Phân tích kết quả điện di mao quản và lập thống kê dữ liệu STR trên các phôi (hình 2-6) cho thấy, hiện tượng ADO xảy ra trên hai locus D17S802 và D17S928 với tỷ lệ là 2/23



Hình 2. Phả hệ của gia đình số 1 với các kiểu haplotype của các chỉ thị trình tự lặp lại ngắn liên kết gen *GAA*.



Hình 3. Phả hệ của gia đình số 2 với các kiểu haplotype của các chỉ thị trình tự lặp lại gắn liền kết gen *GAA*.

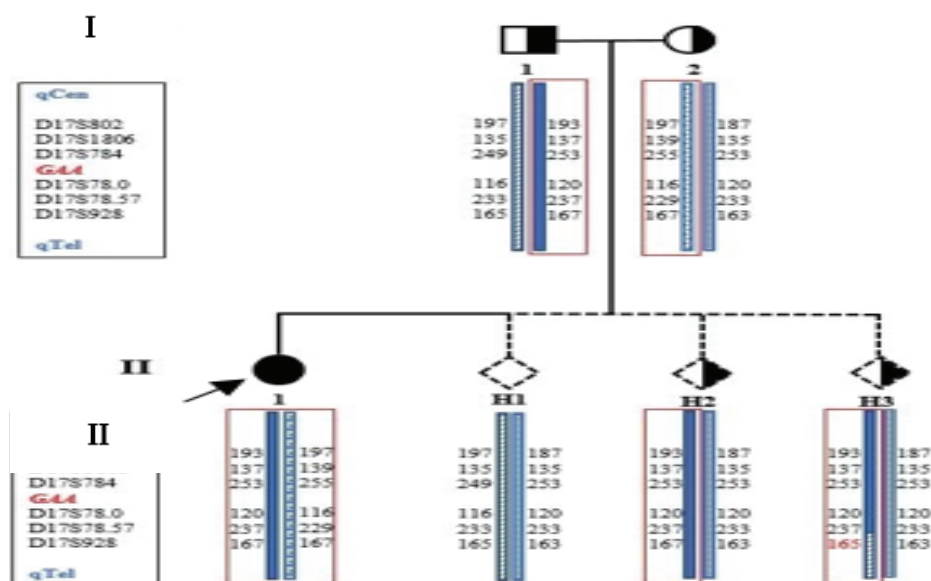


Hình 4. Phả hệ của gia đình số 3 với các kiểu haplotype của các chỉ thị trình tự lặp lại gắn liền kết gen *GAA*.

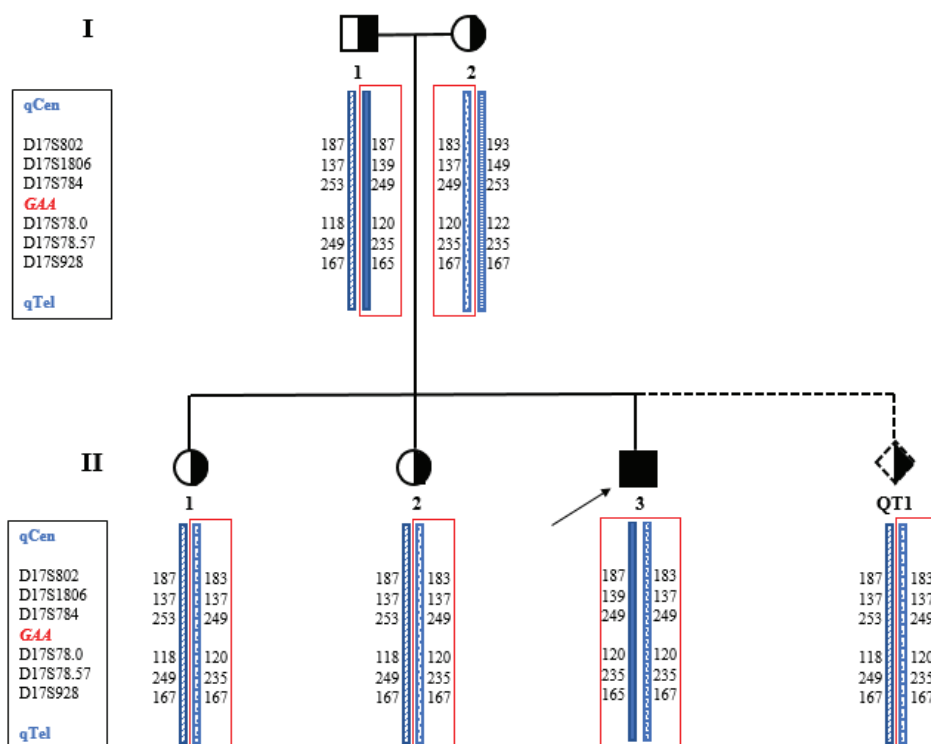
phôi (khoảng 8,69%). Tỷ lệ xảy ra trao đổi chéo trên locus D17S802 và D17S928 (do hiện tượng tiếp hợp trao đổi chéo trong kỳ đầu giảm phân I) là 1/23 phôi (4,34%) và 3/23 phôi (13,04%) (hình 2, 4 và 5).

Kết quả phân tích di truyền liên kết trên các mẫu phôi cho thấy, trùng khớp với kết quả giải trình tự Sanger, ngoại trừ trường hợp phôi QT1 của gia đình số 5 (hình 6). Phân

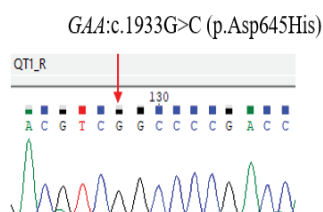
tích di truyền liên kết trên phôi QT1 cho kết quả phôi dị hợp tử mang alen biến thể *GAA*: c.1933G>C (p.Asp645His) có nguồn gốc di truyền từ mẹ (hình 6) nhưng kết quả giải trình tự Sanger là đồng hợp tử alen bệnh (c.1933G>C) (hình 7). Điều này cho thấy, phôi sau WGA đã xảy ra hiện tượng mất alen trên đoạn gen *GAA* chứa biến thể cần khảo sát và gây ra chẩn đoán sai trên phương pháp chẩn đoán trực tiếp.



Hình 5. Phả hệ của gia đình số 4 với các kiểu haplotype của các chỉ thị trình tự lặp lại gần liên kết gen GAA.



Hình 6. Phả hệ của gia đình số 5 với các kiểu haplotype của các chỉ thị trình tự lặp lại gần liên kết gen GAA.



Hình 7. Kết quả giải trình tự Sanger trên mẫu phôi QT1 gia đình số 5. Biểu đồ được đánh dấu bởi mũi tên đỏ. Trình tự được đọc bằng mỗi ngược.

3.2. Kết quả phân tích kiểu gen các locus STR

Khảo sát dữ liệu trên cỡ mẫu nhỏ (5 cặp vợ chồng) từ 5 gia đình không cùng huyết thống tại Việt Nam cho thấy, các locus STR có tỷ lệ kiểu gen dị hợp từ dao động từ 0,5 đến 0,9, số loại alen phát hiện từ 4 đến 8 loại alen, phản ánh tính đa hình cao trong quần thể người Việt. Các locus như D17S802 (0,9), D17S78.0 (0,8) và D17S928 (0,8) thể hiện

Bảng 3. Dữ liệu locus STR của 5 gia đình không cùng huyết thống.

Gia đình		D17S802	D17S1806	D17S784	D17S78.0	D17S78.57	D17S928
1	I.1	183/187	135/147	247/247	120/124	233/245	165/165
	I.2	183/193	135/135	247/253	120/120	233/233	165/167
2	I.1	181/197	137/137	249/249	116/116	235/243	161/163
	I.2	181/187	135/149	249/249	116/120	235/247	165/169
3	I.1	185/187	135/143	249/249	116/120	237/245	161/167
	I.2	193/197	135/135	249/249	116/118	245/245	161/163
4	I.1	193/197	135/137	249/253	116/120	233/237	165/167
	I.2	187/197	135/139	253/255	116/120	229/233	163/167
5	I.1	187/187	137/139	249/253	118/120	235/249	165/167
	I.2	183/193	137/149	249/253	120/122	235/235	167/167
Số loại alen		6	6	4	5	8	5
Tỷ lệ kiểu gen dị hợp		0,9	0,7	0,5	0,8	0,7	0,8

I.1: bố; I.2: mẹ.

tính đa dạng di truyền cao. Ngược lại, locus D17S784 chỉ đạt tỷ lệ kiểu gen dị hợp từ là 0,5, mức tương đối thấp với khả năng phân biệt nhận diện cá thể hạn chế (bảng 3).

4. Bàn luận

Qua kết quả nghiên cứu, phân tích di truyền liên kết sử dụng các chỉ thị STR gần gen *GAA* là phương pháp khả thi và đáng tin cậy trong thực hiện PGT-M bệnh Pompe tại Việt Nam. Trong nghiên cứu đầu tiên tại Việt Nam về chẩn đoán di truyền tiền lâm tở bệnh Pompe (2023), tác giả N.T. Tung và cs (2023) [6] đã sử dụng ba chỉ thị STR, tuy nhiên, khả năng phân tích còn hạn chế do số lượng chỉ thị di truyền ít và có hiện tượng đồng hợp tử tại một locus STR. Do vậy nghiên cứu này mở rộng lên 6 chỉ thị STR, giúp tăng mức độ đa hình, cải thiện khả năng phân biệt kiểu gen và nâng cao độ chính xác trong phân tích di truyền liên kết. 6 STR được chọn (D17S802, D17S1806, D17S784, D17S78.0, D17S78.57 và D17S928) đều nằm trong vùng liên kết chặt chẽ với gen *GAA* trên nhánh dài nhiễm sắc thể 17. Kết quả phân tích từ 23 phôi và 5 gia đình cho thấy, tỷ lệ kiểu gen dị hợp tử cao tại hầu hết các locus, đặc biệt là D17S802 (0,9), D17S78.0 (0,8) và D17S928 (0,8), cho thấy khả năng ứng dụng cao trong xác định haplotype bệnh, thiết lập bản đồ di truyền liên kết trong các gia đình người Việt Nam và PGT-M. Ngược lại, locus D17S784 chỉ đạt độ dị hợp tử 0,5, mức tương đối thấp, cho thấy khả năng phân biệt cá thể còn hạn chế. Tuy nhiên, nghiên cứu chỉ bước đầu thống kê trên cỡ mẫu nhỏ, chưa đủ lớn để phản ánh toàn diện tính đa hình của các locus STR trong toàn bộ quần thể người Việt Nam.

Sự phù hợp giữa kết quả phân tích di truyền liên kết và giải trình tự Sanger trong 22/23 mẫu phôi (95,65%), ngoại trừ một trường hợp chẩn đoán trực tiếp sai (1/23 hay 4,35%) được phát hiện nhờ phân tích di truyền liên kết do hiện tượng ADO. Điều này cho thấy độ chính xác cao của

phương pháp phân tích di truyền liên kết. Hiện tượng ADO cũng được ghi nhận trong một số locus STR, điều này cho thấy đặc điểm không thể tránh khỏi khi phân tích DNA phôi sau khi tiến hành kỹ thuật khuếch đại toàn bộ hệ gen. Mặc dù, tỷ lệ ADO trong nghiên cứu này ở mức tương đối thấp (4,35%), song vẫn là nguy cơ tiềm ẩn gây chẩn đoán sai nếu thực hiện PGT-M mà không có phân tích di truyền liên kết [7]. Qua đó, khẳng định giá trị của phương pháp phân tích di truyền liên kết sử dụng STR trong kiểm soát chất lượng chẩn đoán di truyền tiền lâm tở. Tỷ lệ xảy ra hiện tượng trao đổi chéo tại các locus D17S802 và D17S928 lần lượt là 1/23 phôi (4,34%) và 3/23 phôi (13,04%), điều này phù hợp do các locus ở vị trí càng xa so với gen *GAA* thì càng dễ có khả năng trao đổi chéo trong giảm phân I (1,8 cM - D17S802 so với 2,2 cM - D17S928). Đối với các STR này, việc phân tích di truyền cần tiến hành cẩn thận vì dễ có khả năng gây ra nhầm lẫn trong xác định kiểu gen dẫn đến chẩn đoán sai.

Mặc dù, kết quả PGT-M cho phép lựa chọn phôi không mang biến thể gen gây bệnh, tuy nhiên, chẩn đoán trước sinh vẫn được khuyến cáo thực hiện nhằm xác nhận kết quả di truyền của phôi sau khi làm tở. Theo khuyến cáo của Hội Sinh sản và phôi học châu Âu (ESHRE - 2020) và Hội Sản phụ khoa Hoa Kỳ (ACOG - 2023), chẩn đoán trước sinh nên được thực hiện sau PGT-M để đảm bảo độ chính xác tối đa và an toàn cho thai kỳ [5, 8]. PGT-M và chẩn đoán trước sinh không loại trừ lẫn nhau mà đóng vai trò bổ trợ, giúp nâng cao độ tin cậy của chẩn đoán di truyền trong dự phòng bệnh Pompe.

Việc áp dụng quy trình Multiplex-PCR, tối ưu và diện di mao quản giúp phân tích đồng thời nhiều STR phù hợp với bối cảnh lâm sàng ở các nước đang phát triển như Việt Nam - nơi kỹ thuật phân tích liên kết sử dụng SNP bằng NGS chưa phổ biến rộng rãi. Phân tích STR không chỉ có chi phí

thấp mà còn không phụ thuộc vào biến thể gen cụ thể, cho phép sử dụng linh hoạt cho các cặp mang các biến thể gen khác nhau. Trong thực tiễn PGT-M, phương pháp phân tích STR sử dụng kỹ thuật Multiplex-PCR và điện di mao quản có chi phí thấp hơn đáng kể so với các kỹ thuật dựa trên SNP array hoặc giải trình tự NGS, với quá trình giải trình tự và phân tích dữ liệu tin sinh học chuyên sâu. Các nghiên cứu gần đây cho thấy, phương pháp SNP/NGS trong PGT-M có ưu thế về độ phân giải, khả năng phát hiện đồng thời các bất thường nhiễm sắc thể và giảm khả năng chẩn đoán sai do hoán vị gen, tuy nhiên lại có chi phí cao hơn và yêu cầu máy móc và công nghệ phức tạp [9]. F.R. Parikh và cs (2021) [10] cũng nhấn mạnh rằng, kỹ thuật Multiplex-PCR kết hợp STR là nền tảng ban đầu của PGT-M, đóng vai trò quan trọng trước khi các phương pháp SNP array và NGS được phổ biến rộng rãi. Gần đây, nghiên cứu của M. Hornak và cs (2024) [11] với kỹ thuật OneGene PGT sử dụng NGS tích hợp phân tích di truyền liên kết cho thấy, tiềm năng giảm chi phí và thời gian thao tác, song vẫn cần so sánh với phương pháp STR truyền thống để xác định hiệu quả kinh tế trong từng bối cảnh lâm sàng.

Một giới hạn quan trọng của phương pháp phân tích liên kết là yêu cầu bắt buộc phải so sánh thông tin di truyền với thành viên mang gen bệnh của hai bên gia đình hoặc có con đã mắc bệnh, nhằm xác định alen liên kết với biến thể gây bệnh. Do đó, phương pháp này không thể áp dụng trong các trường hợp cặp vợ chồng chưa từng sinh con mắc bệnh và không thể thu thập mẫu từ người thân mang gen bệnh khác. Việc thiết lập bộ STR hiệu quả đòi hỏi dữ liệu quần thể lớn và mang tính đặc trưng cho từng quần thể. Vì vậy, các nghiên cứu trong tương lai cần được mở rộng để chuẩn hóa bộ chỉ thị phù hợp với quần thể người Việt Nam, góp phần xây dựng chiến lược PGT-M bền vững, khả thi và ứng dụng rộng rãi trong dự phòng bệnh Pompe.

5. Kết luận

Kỹ thuật phân tích di truyền liên kết với bộ 6 STR gần gen *GAA* khuếch đại bằng Multiplex-PCR, đã được ứng dụng thành công trong chẩn đoán di truyền tiền lâm tổ bệnh Pompe. Kết quả nghiên cứu cho thấy, kỹ thuật có độ tin cậy cao, giúp giảm nguy cơ chẩn đoán sai do hiện tượng mất alen, phù hợp với điều kiện thực tiễn tại Việt Nam.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] V.C. Dung, N.N. Khanh (2021), “Genotype, phenotype of infantile onset pompe diseases at National Children’s Hospital”, *Vietnam Medical Journal*, **498(2)**, pp.164-168, DOI: 10.51298/vmj.v498i2.200 (in Vietnamese).
- [2] N.N. Khanh, V.C. Dung (2021), “Outcomes of infantile onset pompe disease patients at the National Children’s Hospital”, *Journal of Medical Research*, **140(4)**, pp.20-25, DOI: 10.52852/tcnycy.v140i4.126 (in Vietnamese).
- [3] R. Colburn, D. Lapidus (2024), “An analysis of Pompe newborn screening data: A new prevalence at birth, insight and discussion”, *Frontiers in Pediatrics*, **11**, DOI 10.3389/fped.2023.1221140.
- [4] D.T.T. Mai, V.C. Dung (2021), “Frequency and causes of re-hospitalization of pompe patients with enzyme replacement therapy at the Vietnam National Children’s Hospital”, *Journal of Medical Research*, **140(4)**, pp.14-19, DOI: 10.52852/tcnycy.v140i4.125 (in Vietnamese).
- [5] ESHRE PGT-M Working Group, F. Carvalho, C. Moutou, et al. (2020), “ESHRE PGT Consortium good practice recommendations for the detection of monogenic disorders”, *Human Reproduction Open*, **2020(3)**, DOI: 10.1093/hropen/hoaa018.
- [6] N.T. Tung, T.T. Sang, T.V. Khoa, et al. (2023), “Preimplantation genetic diagnosis and prenatal testing for Pompe disease”, *Vietnam Medical Journal*, **527(2)**, pp.148-153, DOI: 10.51298/vmj.v527i2.5868 (in Vietnamese).
- [7] C.M. Xu, S.J. Lu, S.C. Chen, et al. (2023), “Preimplantation genetic testing guidelines of International Society of Reproductive Genetics”, *Reproductive and Developmental Medicine*, **7(01)**, pp.3-11, DOI: 10.1097/RD9.0000000000000033.
- [8] American College of Obstetricians and Gynecologists (2020), “Preimplantation genetic testing: ACOG committee opinion, number 799”, *Obstetrics and Gynecology*, **135**, pp.e133-e137, DOI: 10.1097/AOG.0000000000003714.
- [9] M.D. Rycke, V. Berckmoes (2020), “Preimplantation genetic testing for monogenic disorders”, *Genes*, **11(8)**, DOI: 10.3390/genes11080871.
- [10] F.R. Parikh, A.S. Athalye, D.K. Kulkarni, et al. (2021), “Evolution and utility of preimplantation genetic testing for monogenic disorders in assisted reproduction - A narrative review”, *Journal of Human Reproductive Sciences*, **14(4)**, pp.329-339, DOI: 10.4103/jhrs.jhrs_148_21.
- [11] M. Hornak, K. Bezdekova, D. Kubicek, et al. (2024), “OneGene PGT: Comprehensive preimplantation genetic testing method utilizing next-generation sequencing”, *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, **41(1)**, pp.185-192, DOI: 10.1007/s10815-023-02998-3.

Đặc điểm di truyền ở bệnh nhân u nguyên bào võng mạc hai mắt điều trị tại Bệnh viện Mắt Trung ương giai đoạn 2021-2023

Phạm Đức Anh¹, Lê Thị Phương¹, Đào Nguyễn Hà Linh^{1,2}, Đinh Thuý Linh³, Trần Văn Khánh^{1*}

¹Trường Đại học Y Hà Nội, 1 Tôn Thất Tùng, phường Kim Liên, Hà Nội, Việt Nam

²Bệnh viện Mắt Trung ương, 85 Bà Triệu, phường Hai Bà Trưng, Hà Nội, Việt Nam

³Bệnh viện Phụ sản Hà Nội, 929 La Thành, phường Láng, Hà Nội, Việt Nam

Ngày nhận bài 17/6/2024; ngày chuyển phản biện 20/6/2024; ngày nhận phản biện 12/7/2024; ngày chấp nhận đăng 16/7/2024

Tóm tắt:

U nguyên bào võng mạc là một bệnh lý ung thư thường gặp ở trẻ em. Thể bệnh hai mắt ít gặp hơn thể một mắt nhưng cơ chế và diễn biến phức tạp hơn. Nghiên cứu này phân tích đặc điểm di truyền của: (1) 8 bệnh nhi khám và điều trị tại Bệnh viện Mắt Trung ương trong giai đoạn 7/2021-8/2023; (2) thành viên trong gia đình của các bệnh nhi đó. Sử dụng các kỹ thuật giải trình tự gen và khuếch đại các vị trí gen, đột biến gen *RB1* được tìm thấy trong khối u và máu của 7 trẻ, chỉ tìm thấy trong khối u của 1 trẻ. 7 đột biến trên exon xuất hiện trong 6/8 trường hợp, gồm 4 tạo mã kết thúc, 2 lệch khung và 1 mất đoạn lớn. 2 đột biến vị trí cắt nối được phát hiện trong 2 trường hợp còn lại, với 1 đột biến mới chưa được công bố. Trong 5 gia đình tham gia xét nghiệm, chỉ có 1 gia đình phát hiện đột biến. Tất cả bệnh nhân đều mang đột biến gây bệnh, trong đó đột biến di truyền từ bố mẹ chiếm một tỷ lệ đáng kể, do đó phát hiện đột biến sớm có ý nghĩa quan trọng trong điều trị và tư vấn di truyền.

Từ khóa: đột biến, gen *RB1*, giải trình tự gen, u nguyên bào võng mạc.

Chỉ số phân loại: 3.1, 3.2, 3.5

Genetic characteristics of patients with bilateral retinoblastoma treated at the Vietnam National Eye Hospital during 2021-2023

Duc Anh Pham¹, Thi Phuong Le¹, Nguyen Ha Linh Dao^{1,2}, Thuy Linh Dinh³, Van Khanh Tran^{1*}

¹Hanoi Medical University, 1 Ton That Tung Street, Kim Lien Ward, Hanoi, Vietnam

²Vietnam National Eye Hospital, 85 Ba Trieu Street, Hai Ba Trung Ward, Hanoi, Vietnam

³Hanoi Obstetrics and Gynecology Hospital, 929 La Thanh Street, Lang Ward, Hanoi, Vietnam

Received 17 June 2024; revised 12 July 2024; accepted 16 July 2024

Abstract:

Retinoblastoma is a common pediatric cancer. The bilateral form, while less frequent, is more complicated than the unilateral form. This study analysed the genetic characteristics of: (1) 8 patients diagnosed and treated at Vietnam National Eye Hospital from 07/2021 to 08/2023 and (2) their family members. Using genetic sequencing and amplification techniques, *RB1* gene mutations were found in both the tumor and blood samples of 7 patients, but only in the tumor sample of 1 patient. Seven exonic mutations were found in 6 out of 8 cases, including 4 nonsense mutations, 2 frameshifts, and 1 large-deletion mutation. Two splice-site mutations, including a novel one, were found in the other 2 cases. Among the 5 families participating in the study, only 1 family was found to have the mutation. All patients have pathogenic *RB1* gene mutations, with a significant proportion of mutations inherited from parent(s), so early detection of mutation is crucial for management and genetic counselling.

Keywords: bilateral retinoblastoma, genetic sequencing, mutation, *RB1* gene.

Classification numbers: 3.1, 3.2, 3.5

*Tác giả liên hệ: Email: tranvankhanh@hmu.edu.vn

1. Đặt vấn đề

U nguyên bào võng mạc là bệnh lý ác tính trong nhãn cầu thường gặp nhất ở trẻ em, chiếm khoảng 4% các bệnh ung thư nhi khoa. Mỗi năm trên thế giới gặp khoảng 1 ca u nguyên bào võng mạc trong 17.000 trẻ sinh ra và có 8.000 ca mới được chẩn đoán [1]. 60 năm trước, u nguyên bào võng mạc là một bệnh “nan y” trên toàn cầu, song sự cải thiện liên tục chiến lược sàng lọc, chẩn đoán và điều trị đã cải thiện đáng kể tiên lượng, với tỷ lệ sống sót lên tới gần 100% tại các quốc gia phát triển. Tuy nhiên, tại các nước thu nhập thấp và trung bình, bao gồm Việt Nam, tiên lượng vẫn còn phức tạp do tỷ lệ chẩn đoán và can thiệp sớm còn thấp.

Sự mất hoàn toàn chức năng của protein RB (pRB), một protein chứa 928 amino acids (aa) được mã hoá bởi một gen ức chế khối u mang tên *RBI* (Gen ID: 5295; OMIM®: 614041) chứa 27 exon, là nguyên nhân chính dẫn đến u nguyên bào võng mạc. Bệnh dạng nguyên phát chỉ sinh khối u một mắt (60-70% trường hợp), trong khi dạng di truyền có thể gây bệnh ở một hoặc cả hai mắt (30-40% trường hợp) [2]. Cơ chế chính gây sinh ung thư được công nhận với u nguyên bào võng mạc một mắt là thuyết “two-hit” (hai đòn đánh) do Knudson đề xuất năm 1971, theo đó 2 đột biến cần xảy ra để gây bệnh (2 soma hoặc 1 germline + 1 soma). Với u nguyên bào võng mạc hai mắt, đột biến germline luôn tồn tại, dẫn đến sự tăng khả năng phát sinh đột biến soma mới ở nhiều tế bào trong cả hai mắt [3]. Hơn 1.000 đột biến gen *RBI* gây bệnh u nguyên bào võng mạc đã được công bố, nhưng cũng có một phần nhỏ trường hợp không phát hiện được đột biến. Khoảng 1,4% trường hợp u nguyên bào võng mạc một mắt không có đột biến gen *RBI*, nhưng lại có sự tăng biểu hiện của MYCN (Gen ID: 4613; OMIM®: 164840), một gen gắn liền với u nguyên bào thần kinh ở trẻ em [4]. Với u nguyên bào võng mạc hai mắt, khoảng 5% trường hợp không phát hiện đột biến *RBI* germline, do đó một số cơ chế khác như thể khảm được cho là căn nguyên gây bệnh.

U nguyên bào võng mạc thường khởi phát trong vòng 3 năm đầu, đặc biệt nhiều trường hợp thể bệnh hai mắt có thể được phát hiện sớm ngay từ năm đầu. Bệnh nhân u nguyên bào võng mạc dạng di truyền, chứa tất cả trường hợp thể bệnh hai mắt, phải đối mặt với sự tăng nguy cơ phát sinh các dạng ung thư khác trong cuộc đời, do đó việc phát hiện sớm có ý nghĩa lớn trong cả điều trị và tư vấn di truyền về kế hoạch sinh đẻ và quản lý nguy cơ ung thư [5]. Các dấu hiệu lâm sàng sớm thường gặp là ánh đồng tử trắng và lác mắt.

Khi bệnh tiến triển, trẻ có thể xuất hiện giảm thị lực, sung đỏ mắt, thậm chí lồi mắt.

Tại Việt Nam, nghiên cứu về u nguyên bào võng mạc còn ít, chủ yếu báo cáo các đột biến mới, có một bài báo mô tả đặc điểm thể bệnh một mắt và chưa có nghiên cứu nào tập trung vào thể bệnh hai mắt [6]. Nghiên cứu này được tiến hành nhằm tìm hiểu kỹ hơn về đặc điểm lâm sàng và di truyền của các bệnh nhi u nguyên bào võng mạc hai mắt, cũng như phát hiện người mang gen trong gia đình để phục vụ tư vấn di truyền.

2. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

2.1. Đối tượng

Tiêu chuẩn lựa chọn:

Bệnh nhân u nguyên bào võng mạc hai mắt đã được cắt bỏ nhãn cầu tại Bệnh viện Mắt Trung ương giai đoạn 7/2021-8/2023 và xác định chẩn đoán giải phẫu bệnh là u nguyên bào võng mạc, bệnh phẩm u và máu được gửi đến Trung tâm Nghiên cứu Gen-Protein và bảo quản theo tiêu chuẩn.

Bệnh phẩm máu của gia đình bệnh nhân, gồm: bố đẻ, mẹ đẻ và anh chị em ruột.

Tiêu chuẩn loại trừ:

Mẫu mô khối u của bệnh nhân không còn.

Bệnh nhân và gia đình không đồng ý tham gia.

8 bệnh nhân và 5 gia đình đã tự nguyện đồng ý tham gia. Bệnh nhân và gia đình có quyền rời khỏi nghiên cứu khi không muốn tiếp tục tham gia vì bất kỳ lý do nào. Kết quả xét nghiệm gen được thông báo cho bố mẹ bệnh nhân để giúp cho các bác sỹ tư vấn điều trị và tư vấn di truyền. Các thông tin cá nhân được đảm bảo bí mật. Nghiên cứu đã được chấp thuận bởi Hội đồng Đạo đức Nghiên cứu Y sinh học, Trường Đại học Y Hà Nội số 505/GCN-HĐĐĐNCYSH-ĐHYHN ngày 4/7/2022.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: Mô tả cắt ngang.

Kỹ thuật phân tích di truyền:

Tách chiết DNA từ bệnh phẩm bằng kit QIAamp DNA mini kit (Hãng Qiagen - Đức), quy trình tiến hành theo hướng dẫn của nhà sản xuất, nồng độ và độ tinh sạch DNA được kiểm tra nhờ phương pháp quang phổ (OD_{260}/OD_{280}) sử dụng máy đo quang phổ NanoDrop 2000c.

PCR khuếch đại 27 exon của gen *RBI* sử dụng các cặp mồi đã công bố bởi H. Abouzeid và cs (2009) [7] (*RBI* bằng bộ kit GoTaq® Hot Start Master Mixes - Promega).

Giải trình tự Sanger toàn bộ gen *RBI* sử dụng bộ kit BigDye™ Terminator v3.1 cycle sequencing kit (ABI - Mỹ). So sánh kết quả giải trình tự gen *RBI* của bệnh nhân với trình tự gen chuẩn (NG_009009) của GenBank (National Center for Biotechnology Information, NCBI) bằng phần mềm CLC main workbench để phát hiện các đột biến và xác định các đột biến điểm (đột biến thay thế nucleotit, đột biến xóa đoạn/lặp đoạn nhỏ).

Quy trình kỹ thuật MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification): Nghiên cứu sử dụng bộ kit SALSA MLPA Probemix P047 *RBI* của Hãng MRC Holland (Hà Lan) để phát hiện đột biến gen *RBI*. Bộ kit gồm 55 đầu dò (probe) khác nhau để khuếch đại toàn bộ gen *RBI* và một số gen tham chiếu, sản phẩm khuếch đại có độ dài từ 129 đến 500 nucleotit; 9 đầu dò nội chuẩn có kích thước sản phẩm khuếch đại từ 64 đến 105 nucleotit, trong đó có 2 đầu dò đặc hiệu cho nhiễm sắc thể giới tính. Quy trình kỹ thuật tuân theo quy trình chung của nhà sản xuất, gồm các bước cơ bản như sau: biến tính DNA, gắn probe vào gen đích, nối 2 probe bằng enzyme ligase, khuếch đại các probe bằng phản ứng PCR, điện di sản phẩm trên hệ thống điện di mao quản ABI3500. Kết quả điện di được phân tích bằng phần mềm Coffalyser.

Dự đoán mô hình protein bằng công cụ AlphaFold2 phát triển bởi Google Deepmind [8] và mô phỏng bằng phần mềm PyMOL 3.0 của Schrödinger.

Xây dựng sơ đồ phả hệ bằng phần mềm Phenotips.

3. Kết quả

Bằng phương pháp giải trình tự Sanger và MLPA, chúng tôi đã phát hiện đột biến gen *RBI* ở tất cả 8/8 bệnh nhân (100%), gồm 9 đột biến: 7/9 trên exon; 2/9 tại vị trí cắt nối exon - intron (bảng 1). Bệnh phẩm máu mang 1 đột biến dị hợp trong 6/8 bệnh nhân, 1 đột biến đồng hợp trong bệnh nhân RB1 và không phát hiện đột biến trong bệnh nhân RB5. Hầu hết các bệnh phẩm mô đều mang 1 đột biến đồng hợp tương ứng với bệnh phẩm máu (2 đột biến tạo mã kết thúc, 2 đột biến lệch khung, 2 đột biến vị trí đoạn nối exon - intron); nhưng xét nghiệm bệnh phẩm mô của 2 trường hợp (RB11 và RB13) thấy đều mang 2 đột biến khác nhau, gồm 1 đột

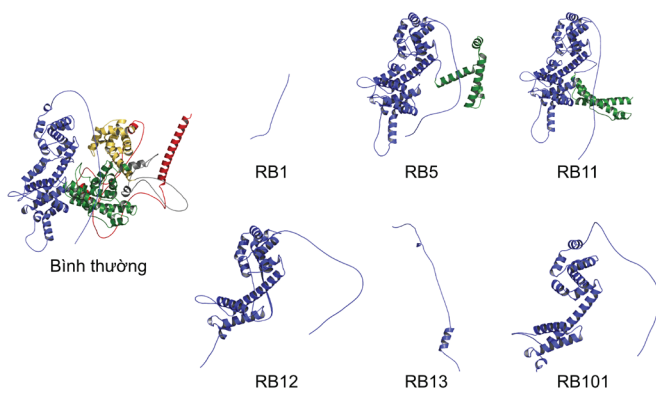
biến dị hợp mất hoàn toàn gen (đều là EX1_EX27DEL) và 1 đột biến tạo mã kết thúc riêng của từng trường hợp trên allele duy nhất còn lại. Sự biến đổi protein tương ứng với gen có đột biến trên exon được trình bày trong bảng 1 và cấu trúc của chúng được mô phỏng trong hình 1.

Bảng 1. Kết quả đột biến gen *RBI* trên bệnh nhân.

Mã bệnh phẩm	Đột biến	Vị trí	Biến đổi protein	Đồng hợp/dị hợp
RB1.tis	c.32_63del	Exon 1	p.Ala11Glyfs*9	Đồng hợp
RB1.bl	c.32_63del	Exon 1	p.Ala11Glyfs*9	Đồng hợp
RB5.tis	c.1333C>T	Exon 14	p.Arg445*	Đồng hợp
RB5.bl	(-)			
RB7.tis	c.1215+1G>A	Intron 12	p.?	Đồng hợp
RB7.bl	c.1215+1G>A	Intron 12	p.?	Dị hợp
RB11.tis	c.1399C>T EX1_EX27DEL	Exon 15	p.Arg467* Mất protein	Đồng hợp (duy nhất) Dị hợp
RB11.bl	EX1_EX27DEL		Mất protein	Dị hợp
RB12.tis	c.751C>T	Exon 8	p.Arg251*	Đồng hợp
RB12.bl	c.751C>T	Exon 8	p.Arg251*	Dị hợp
RB13.tis	c.179T>A EX1_EX27DEL	Exon 2	p.Leu60* Mất protein	Đồng hợp (duy nhất) Dị hợp
RB13.bl	EX1_EX27DEL		Mất protein	Dị hợp
RB72.tis	c.2489+1delG	Intron 23	p.?	Đồng hợp
RB72.bl	c.2489+1delG	Intron 23	p.?	Dị hợp
RB101.tis	c.721dupA	Exon 8	p.Thr241Asnfs*7	Đồng hợp
RB101.bl	c.721dupA	Exon 8	p.Thr241Asnfs*7	Dị hợp

Mã bệnh phẩm: RBX.Y, với X là mã số bệnh nhân, Y là loại bệnh phẩm (tis: mô khối u, bl: máu bệnh nhân. In đỏ: đột biến mới chưa được công bố. p.?: trình tự protein chưa xác định).

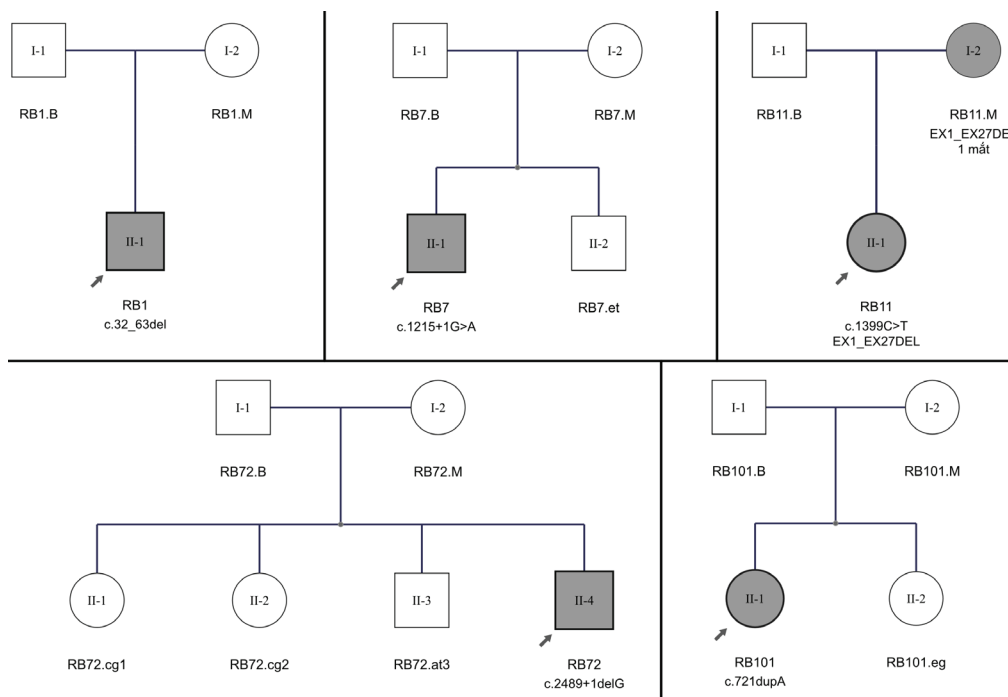
Trong số 5/8 gia đình tham gia nghiên cứu, gồm đầy đủ các thành viên của 4 gia đình (RB1, RB7, RB72 và RB101) và mẹ đẻ của bệnh nhân RB11, chúng tôi chỉ phát hiện được đột biến dị hợp mất hoàn toàn gen (EX1_EX27DEL) trong bệnh phẩm máu của mẹ đẻ bệnh nhân RB11, giống với 1 đột biến của bệnh nhân này. Kết quả được trình bày trong cây phả hệ của 5 gia đình (hình 2).



Hình 1. Cấu trúc protein pRB bình thường và đột biến ở các bệnh nhân, tính toán bằng công cụ AlphaFold2 và mô phỏng bằng phần mềm PyMOL. Màu xanh lam: đầu N; màu xanh lục: vùng A; màu xám: vùng đệm; màu vàng: vùng B; màu đỏ: đầu C.

4. Bàn luận

RB1 (Gen ID: 5295; OMIM®: 614041) nằm ở nhánh dài của nhiễm sắc thể 13 ở locus 14 (13q14.2), gồm 27 exon và



Hình 2. Cây phả hệ của các gia đình bệnh nhân tham gia nghiên cứu.

26 intron. RB mã hoá pRB, một protein có vai trò quan trọng trong điều hoà nhiều con đường liên quan đến mọi hoạt động bên trong tế bào, bao gồm phát triển, biệt hoá, phân chia, tái tạo, lão hoá và chết theo chương trình. pRB có trọng lượng phân tử là 110 kDa, gồm 928 aa và được chia thành 5 vùng: (1) đầu N (aa 1-372); (2) vùng A (aa 373-573); (3) vùng đệm (aa 574-644); (4) vùng B (645-766) và (5) đầu

C (aa 767-928). Vùng A/B tạo thành một cấu trúc hình túi (vùng “túi”) với nhiều vị trí gắn protein để điều hoà chức năng các protein được gắn. Hiện tại chưa phân lập được pRB hoàn chỉnh để nghiên cứu cấu trúc, các nghiên cứu trước chỉ tách được đầu N, vùng “túi” tạo bởi vùng A - đệm - B và đầu C. Cơ chế ức chế hình thành khối u quan trọng nhất là con đường RB/E2F. E2F là một nhóm các gen mã hoá một họ các yếu tố phiên mã, các protein này tham gia phiên mã cho nhiều gen phục vụ cho chu trình tế bào, đặc biệt là thúc đẩy chuyển pha G1/S. Khi được gắn vào vùng “túi” của pRB, phức hợp RB/E2F này sẽ ức chế biểu hiện các gen do bằng cách ngăn chặn tập hợp các tác nhân hoạt hoá phiên mã và tăng cường tập hợp các tác nhân ức chế phiên mã [8]. Do vậy, những đột biến làm ảnh hưởng lên cấu trúc vùng “túi” sẽ làm suy giảm hoặc mất chức năng điều hoà chu trình tế bào của pRB, dẫn đến sự tăng sinh không kiểm soát và hình thành khối u, hay gặp nhất là u nguyên bào võng mạc. Các đột biến trên exon được phát hiện trong nghiên cứu đều dẫn

đến sự hình thành các pRB bị cắt cụt nhiều, làm mất hoặc biến dạng trầm trọng cấu trúc vùng “túi” (hình 1), dẫn đến sự mất toàn bộ chức năng bao gồm ức chế khối u và các chức năng điều hoà tế bào khác. Hơn nữa, đầu C của pRB có vai trò bảo vệ khỏi sự thoái biến bởi proteasome, dẫn đến sự nhanh chóng tiêu huỷ của các protein đột biến đã mất đi cấu trúc bảo vệ này [9].

Cơ chế sinh ung thư trong u nguyên bào võng mạc hai mắt bắt đầu từ đột biến germline của gen *RB1*. Đột biến germline có thể được hình thành từ trong tinh trùng của bố hoặc trứng của mẹ trước khi thụ tinh, dẫn đến đột biến tất cả các dòng tế bào của con; hay cũng có thể được hình thành trong quá trình hợp tử phát triển thành phôi, dẫn đến thể khảm với mức độ cao khi đột biến xảy ra càng sớm. Khi đột biến xuất hiện trong dòng tế bào phát triển thành võng mạc sau này, chúng sẽ được nhân lên không kiểm soát và tiến triển thành bệnh u nguyên bào võng mạc ở cả hai mắt. Đột

biến germline thường là dị hợp, như đa số bệnh nhân trong nghiên cứu, và sự mất tính dị hợp tử (loss of heterozygosity) xảy ra tại một số tế bào vồng mạc sẽ biến đột biến thành đồng tử, dẫn đến sự hình thành khối u [10]. Trong một số ít trường hợp, đột biến germline có thể là đồng hợp ngay từ đầu, khi đó ung thư có thể phát triển sớm tại các cơ quan khác bên cạnh u nguyên bào vồng mạc [11]. Chúng tôi tìm thấy duy nhất 1 đột biến germline đồng hợp trong bệnh nhân RB1 (c.32_63del), đột biến mất đoạn nhỏ này có thể được gây ra bởi một tác động đủ mạnh lên vị trí tương ứng làm mất đoạn ở cả hai chuỗi DNA, hoặc bởi một sự sai sót trong chỉnh sửa hay nhân bản DNA.

Trong các đột biến được mô tả tại đây, đa số là đột biến tạo mã kết thúc (nonsense, 44,4%), tiếp đến là đột biến lệch khung (frameshift), đột biến vị trí cắt nối (splice-site) đều với tỷ lệ là 22,2%, và cuối cùng là đột biến mất đoạn lớn (large deletion, 11,1%). Nghiên cứu trên 119 bệnh nhân u nguyên bào vồng mạc hai mắt ở Đức bởi D.R. Lohmann và cs (1996) [12] phát hiện 99 đột biến với phân bố tương đồng (42% đột biến vô nghĩa, 26% đột biến lệch khung, 15% đột biến xóa lớn). Kết quả của chúng tôi cũng tương đồng với nhiều công bố trên bệnh nhân u nguyên bào vồng mạc nói chung tại các quốc gia, trong đó có nghiên cứu tại Việt Nam được xuất bản gần đây (34% đột biến vô nghĩa, 14% đột biến lệch khung, 10% đột biến tại vị trí nối (splice-site), 8% đột biến xóa lớn) [13]. Bệnh nhân RB7 và RB72 có đột biến trên vị trí cắt nối exon - intron, trong đó đột biến c.2489+1delG của RB72 là đột biến mới chưa từng được công bố. Không ít đột biến vị trí cắt nối đã được chứng minh là đột biến gây bệnh, loại đột biến này đang được nghiên cứu nhiều trong thập kỷ qua và cơ chế gây bệnh được cho rằng do sự rối loạn quá trình cắt nối (gồm cắt đoạn exon, cắt cả exon, giữ nguyên intron) và thường dẫn đến phiên mã ra protein cắt cụt và mất chức năng [14]. Bên cạnh đó, chức năng điều hoà của intron đột biến cũng có thể bị rối loạn và góp phần gây bệnh. Để xác định biến đổi cấu tạo protein do đột biến vị trí cắt nối, cần phải phân tách và giải trình tự mRNA trong bệnh phẩm u do sự phiên mã tạo mã kết thúc sớm bị ức chế trong các tế bào germline, điều này nằm ngoài phạm vi nghiên cứu của chúng tôi.

Đa số bệnh nhân u nguyên bào vồng mạc hai mắt (khoảng 80%) chỉ có đột biến *de novo* với bố mẹ hoàn toàn khỏe mạnh và không phát hiện đột biến, trong đó rất ít trường hợp phát hiện di truyền cho con do thể khám mức thấp từ bố mẹ [14]. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với điều này, với duy nhất 1/5 gia đình (20%) tham gia xét nghiệm là mẹ bệnh nhân RB11 (RB11.M) được phát hiện di truyền cho

con. Đột biến này cũng được tìm trong bệnh nhân RB13, nhưng gia đình bệnh nhân không đồng ý tham gia nghiên cứu. RB11.M mang đột biến germline mất đoạn lớn, song chỉ mắc bệnh 1 mắt, điều này có thể được giải thích bởi: tính thấm không hoàn toàn do cơ chế “gen sinh tồn” đặc thù trong các đột biến mất đoạn lớn, rằng một số gen lân cận cùng nằm trên 13q14.2 có vai trò quan trọng cho sự sinh tồn của tế bào u nguyên bào vồng mạc, đặc biệt là MED4 (Gen ID: 29079; OMIM®: 605718), cũng bị mất khi đột biến xảy ra [15, 16].

Do số lượng bệnh nhân u nguyên bào vồng mạc hai mắt không nhiều và điều kiện các gia đình bệnh nhân còn hạn chế nên cỡ mẫu của nghiên cứu này tương đối nhỏ. Để có thêm thông tin hữu ích về di truyền của u nguyên bào vồng mạc phục vụ xét nghiệm và tư vấn di truyền, cần có thêm các nghiên cứu với nhiều bệnh nhân hơn và nhiều gia đình hơn, với ít nhất 3 thế hệ tham gia. Các nghiên cứu tương lai cũng có thể thực hiện các xét nghiệm di truyền chuyên sâu hơn để xác định trình tự protein của các đột biến vị trí cắt nối và các đột biến intron, từ đó khẳng định mức độ gây bệnh.

5. Kết luận

Ở các bệnh nhân u nguyên bào vồng mạc hai mắt, đột biến gen *RB1* được tìm thấy trong tất cả bệnh phẩm u (đồng hợp) và trong hầu hết bệnh phẩm máu (đa số dị hợp). Có đa dạng các loại đột biến, trong đó đột biến tạo mã kết thúc hay gặp nhất và đột biến mất đoạn lớn ít gặp nhất. Đột biến vị trí cắt nối cũng gây bệnh, trong đó nghiên cứu này đã phát hiện 1 đột biến mới chưa được công bố.

Khoảng 20% gia đình phát hiện di truyền đột biến gen *RB1* từ bố mẹ sang con, còn lại là các đột biến *de novo*. Cùng một đột biến mất đoạn lớn có thể dẫn đến các kiểu hình khác nhau giữa các thành viên trong gia đình, với mức độ biểu hiện đa dạng như không triệu chứng, biểu hiện một bên mắt hoặc cả hai bên. Hiện tượng này được giải thích bởi đột biến mất đoạn lớn có đi kèm với sự mất đi của các đoạn gen lân cận quan trọng cho sự sinh tồn của khối u.

LỜI CẢM ƠN

Nghiên cứu được tài trợ kinh phí bởi đề tài nghiên cứu khoa học và công nghệ cấp Bộ Y tế “Nghiên cứu đặc điểm di truyền đột biến gen *RB1* trên bệnh nhân u nguyên bào vồng mạc và các thành viên trong gia đình; Đề xuất quy trình xét nghiệm di truyền sàng lọc và chẩn đoán sớm” theo Quyết định số 2385/QĐ-BYT ngày 14/5/2021. Các tác giả xin chân thành cảm ơn.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] Global Retinoblastoma Study Group (2020), “Global retinoblastoma presentation and analysis by national income level”, *JAMA Oncology*, **6**(5), pp.685-695, DOI: 10.1001/jamaoncol.2019.6716.
- [2] I.D. Fabian, E. Rosser, M.S. Sagoo (2018), “Epidemiological and genetic considerations in retinoblastoma”, *Community Eye Health*, **31**(101), pp.29-30.
- [3] H. Dimaras, T.W. Corson (2019), “Retinoblastoma, the visible CNS tumor: A review”, *J. Neurosci. Res.*, **97**(1), pp.29-44, DOI: 10.1002/jnr.24213.
- [4] D.E. Rushlow, B.M. Mol, J.Y. Kennett, et al. (2013), “Characterisation of retinoblastomas without RB1 mutations: Genomic, gene expression, and clinical studies”, *Lancet Oncol.*, **14**(4), pp.327-334, DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70045-7.
- [5] S.J. Schonfeld, R.A. Kleinerman, D.H. Abramson, et al. (2021), “Long-term risk of subsequent cancer incidence among hereditary and nonhereditary retinoblastoma survivors”, *Br. J. Cancer.*, **124**(7), pp.1312-1319, DOI: 10.1038/s41416-020-01248-y.
- [6] D.N.H. Linh, N.V. Huy, P.T. Van, et al. (2023), “Clinical characteristics and *RB1* gene mutations in patients with unilateral retinoblastoma”, *Journal of Medical Research*, **160**(12V1), pp.46-53, DOI: 10.52852/tncyh.v160i12V1.1394 (in Vietnamese).
- [7] H. Abouzeid, D.F. Schorderet, A. Balmer, et al. (2009), “Germline mutations in retinoma patients: Relevance to low-penetrance and low-expressivity molecular basis”, *Mol. Vis.*, **(15)**, pp.771-777.
- [8] J. Jumper, R. Evans, R.A. Pritzel, et al. (2021), “Highly accurate protein structure prediction with AlphaFold”, *Nature*, **596**(7873), pp.583-589, DOI: 10.1038/s41586-021-03819-2.
- [9] F.A. Dick, S.M. Rubin (2013), “Molecular mechanisms underlying RB protein function”, *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, **14**(5), pp.297-306, DOI: 10.1038/nrm3567.
- [10] T. Tomita, J.M. Huibregtse, A. Matouschek (2020), “A masked initiation region in retinoblastoma protein regulates its proteasomal degradation”, *Nat. Commun.*, **11**, DOI: 10.1038/s41467-020-16003-3.
- [11] X.J.M. Dunn, A.D. Goddard, J.A. Squire, et al. (1992), “Mechanisms of loss of heterozygosity in retinoblastoma”, *Cytogenet. Cell Genet.*, **59**(4), pp.248-252, DOI: 10.1159/000133261.
- [12] D.R. Lohmann, B. Brandt, W. Höpping, et al. (1996), “The spectrum of RB1 germ-line mutations in hereditary retinoblastoma”, *Am. J. Hum. Genet.*, **58**(5), pp.940-949.
- [13] D.N.H. Linh, N.V. Huy, P.D. Nguyen, et al. (2023), “Mutation spectrum of retinoblastoma patients in Vietnam”, *Mol. Genet. Genomic Med.*, DOI: 10.1002/mgg3.2244.
- [14] R.G. Jayasinghe, S.Q. Gao, et al. (2018), “Systematic analysis of splice-site-creating mutations in cancer”, *Cell Rep.*, **23**(1), pp.270-281, DOI: 10.1016/j.celrep.2018.03.052.
- [15] L. Marković, A. A.M. Varošaneć, et al. (2023), “Genetics in ophthalmology: Molecular blueprints of retinoblastoma”, *Human Genomics*, **17**(1), DOI: 10.1186/s40246-023-00529-w.
- [16] C. Dehainault, A. Garancher, L. Castéra, et al. (2014), “The survival gene MED4 explains low penetrance retinoblastoma in patients with large RB1 deletion”, *Hum. Mol. Genet.*, **23**(19), pp.5243-5250, DOI: 10.1093/hmg/ddu245.

Cấu trúc một số thành phần cơ thể của người cao tuổi vùng nông thôn tỉnh Thái Bình

Phạm Thị Dung¹, Phạm Thị Kiều Chinh^{1*}, Trần Thị Thu Hà¹, Trần Thị Lan², Nguyễn Minh Diệu³, Trần Khánh Thu⁴

¹Trường Đại học Y Dược Thái Bình, 373 Lý Bôn, phường Trần Lãm, tỉnh Hưng Yên, Việt Nam

²Trường Đại học Quốc tế Hồng Bàng, 215 Điện Biên Phủ, phường Thanh Mỹ Tây, TP. Hồ Chí Minh, Việt Nam

³Trường Đại học Y Hà Nội, 1 Tôn Thất Tùng, phường Kim Liên, Hà Nội, Việt Nam

⁴Sở Y tế Hưng Yên, phường Phố Hiến, tỉnh Hưng Yên, Việt Nam

Ngày nhận bài 18/4/2025; ngày chuyển phản biện 21/4/2025; ngày nhận phản biện 16/5/2025; ngày chấp nhận đăng 21/5/2025

Tóm tắt:

Nghiên cứu cắt ngang được thực hiện trên 762 người cao tuổi tại một xã vùng nông thôn tỉnh Thái Bình (trước sáp nhập) năm 2024. Đối tượng nghiên cứu được đo thành phần cơ thể theo nguyên lý điện trở kháng sinh học. Kết quả cho thấy, tuổi trung bình là $74,5 \pm 8,0$, nữ chiếm 61,2%. Tỷ lệ thiếu năng lượng trường diễn là 14,8%, thừa cân béo phì là 29,7%. Tỷ lệ mỡ cơ thể cao là 31,8% và tỷ lệ chỉ số khối cơ xương thấp là 65,1%. Tỷ lệ mỡ cơ thể cao và tỷ lệ chỉ số khối cơ xương thấp tăng dần theo nhóm tuổi, từ 23,3 và 47% ở nhóm 60-69 tuổi lên tới 42,9 và 81,0% ở nhóm 80 tuổi trở lên. Diện tích mỡ nội tạng của nữ cao hơn nam ở tất cả các nhóm tuổi. Khối không mỡ, khối cơ xương, chỉ số khối cơ xương, giá trị góc pha có xu hướng giảm dần theo tuổi ở cả nam và nữ.

Từ khóa: điện trở kháng sinh học, người cao tuổi, thành phần cơ thể.

Chỉ số phân loại: 3.1, 3.3, 3.5

Body composition of elderly people in a rural area of Thai Binh province

Thi Dung Pham¹, Thi Kieu Chinh Pham^{1*}, Thi Thu Ha Tran¹, Thi Lan Tran², Minh Dieu Nguyen³, Khanh Thu Tran⁴

¹Thai Binh University of Medicine and Pharmacy, 373 Ly Bon Street, Tran Lam Ward, Hung Yen Province, Vietnam

²Hong Bang International University, 215 Dien Bien Phu Street, Thanh My Tay Ward, Ho Chi Minh City, Vietnam

³Hanoi Medical University, 1 Ton That Tung Street, Kim Lien Ward, Hanoi, Vietnam

⁴Hung Yen Department of Health, Pho Hien Ward, Hung Yen Province, Vietnam

Received 18 April 2025; revised 16 May 2025; accepted 21 May 2025

Abstract:

This cross-sectional study was conducted among 762 elderly people residing in a rural commune in Thai Binh province (prior to the administrative merger) in 2024. The study participants' body composition was measured using the bioelectrical impedance analysis (BIA) method. The results showed that the average age of participants was 74.5 ± 8.0 years, with females accounting for 61.2%. The prevalence of chronic energy deficiency was 14.8%, while overweight and obesity accounted for 29.7%. High body fat was observed in 31.8% of participants, and a low skeletal muscle mass index was found in 65.1%. The prevalence of high body fat and low skeletal muscle mass index increased progressively with age, from 23.3 and 47.0% in the 60-69 age group to 42.9 and 81.0% in those aged 80 and above. Visceral fat area was higher in females than in males across all the three age groups. Fat-free mass, skeletal muscle mass, skeletal muscle mass index, and phase angle (pA) values tended to decrease with age in both men and women.

Keywords: bioelectrical impedance analysis, body composition, elderly people.

Classification numbers: 3.1, 3.3, 3.5

*Tác giả liên hệ: Email: phamthikieuchinh@gmail.com

1. Đặt vấn đề

Già hóa dân số là một xu hướng mang tính toàn cầu, có tác động lớn tới tiến trình phát triển chung của mọi quốc gia trên thế giới và là một trong những thách thức của thế kỷ XXI. Việt Nam đã chính thức bước vào giai đoạn già hóa dân số từ năm 2011 và là một trong những nước có tốc độ già hóa nhanh nhất thế giới khi chỉ mất 20 năm chuyển từ giai đoạn già hóa sang giai đoạn dân số già [1]. Sự gia tăng dân số già kéo theo nhu cầu cấp thiết trong việc đánh giá sức khỏe người cao tuổi, trong đó có hoạt động đánh giá thành phần cơ thể. Bởi khi con người già đi, khối lượng mỡ cơ thể tăng lên, khối lượng nạc giảm dần, đặc biệt là khối lượng cơ xương. Đánh giá thành phần cơ thể chia tổng khối lượng cơ thể của một cá nhân thành tỷ lệ tương đối của khối lượng mỡ và khối lượng không có mỡ bao gồm cơ, xương, nội tạng, dây chằng, gân và nước. Việc định lượng mỡ, cơ, xương và nước có giá trị thông tin cao trong chẩn đoán, quản lý, điều trị và đánh giá nguy cơ liên quan đến dinh dưỡng, bệnh không lây nhiễm ảnh hưởng đến sức khỏe, chất lượng cuộc sống của cá nhân và cộng đồng. Những người có tỷ lệ mỡ cơ thể cao có nguy cơ mắc các bệnh tim mạch, đái tháo đường, một số loại ung thư và tử vong sớm cao hơn. Còn những người có khối lượng cơ xương thấp có nguy cơ suy yếu, té ngã cao và gia tăng tỷ lệ mắc suy mòn cơ.

Tuy nhiên, hiện nay còn thiếu các nghiên cứu phân tích thành phần cơ thể của người Việt Nam, đặc biệt là người cao tuổi. Hiện mới có một vài nghiên cứu ở nhóm người bệnh tại bệnh viện [2] hoặc người trưởng thành [3]. Do đó, chúng tôi thực hiện nghiên cứu này với mục tiêu: “Mô tả cấu trúc thành phần cơ thể người cao tuổi tại một xã vùng nông thôn tỉnh Thái Bình”.

2. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

Đối tượng nghiên cứu: Người từ 60 tuổi trở lên.

Tiêu chuẩn lựa chọn: Người cao tuổi hiện đang sinh sống ít nhất trong thời gian 12 tháng tại địa bàn nghiên cứu; có thể đứng vững để thực hiện kỹ thuật đo trên thiết bị Inbody; đồng ý tham gia nghiên cứu.

Tiêu chuẩn loại trừ: Người cao tuổi có di chứng thần kinh sau đột quỵ não, bệnh lý thoái hóa não, đang điều trị ung thư hoặc sau phẫu thuật trong vòng 1 tháng qua, đang đặt máy tạo nhịp tim hoặc có cấy ghép kim loại trong cơ thể. Người cao tuổi gù vẹo cột sống hoặc bị mất một phần tay, chân, đang dùng chân, tay giả.

Địa điểm nghiên cứu: Xã Đông Hoàng, huyện Đông Hưng, tỉnh Thái Bình (trước sáp nhập).

Thời gian nghiên cứu: Từ tháng 5 đến tháng 6 năm 2024.

Thiết kế nghiên cứu: Thiết kế nghiên cứu dịch tễ học mô tả với cuộc điều tra cắt ngang.

Cỡ mẫu và chọn mẫu:

$$\text{Công thức tính cỡ mẫu: } n = (Z_{(1-\alpha/2)}^2) \times \frac{p(1-p)}{d^2}$$

trong đó: $Z_{(1-\alpha/2)}$: Hệ số tin cậy $Z_{(1-\alpha/2)}$ tương ứng với độ tin cậy 95% = 1,96; d: Khoảng sai lệch mong muốn (chọn d=0,03); p=0,32 (tỷ lệ người cao tuổi được chẩn đoán thiếu cơ theo nghiên cứu của L.A.T. Pham và cs (2024) [4]). Tính ra cỡ mẫu là 683, dự trừ thêm 15% dự trữ, chọn 785 đối tượng.

Chọn mẫu: Lập danh sách toàn bộ người cao tuổi tại xã Đông Hoàng gồm 1.449 người, loại trừ đối tượng không đủ điều kiện tham gia và từ chối tham gia nghiên cứu, còn lại chọn ngẫu nhiên trên phần mềm Excel theo danh sách 785 đối tượng. Kết quả có 762 đối tượng đủ điều kiện phân tích dữ liệu, đảm bảo lớn hơn cỡ mẫu tối thiểu là 683.

Kỹ thuật áp dụng trong nghiên cứu và tiêu chuẩn đánh giá:

- Đo chiều cao bằng thước gỗ 3 mảnh của UNICEF với vạch chia đến mm, chiều cao được tính bằng cm với 1 số lẻ thập phân. Thành phần cơ thể, số đo các vòng eo, vòng hông, vòng bắp chân được đánh giá bằng thiết bị phân tích điện trở kháng sinh học (Bioelectrical impedance analysis - BIA) Inbody 770.

- Phân loại BMI được tính theo quy định của Bộ Y tế [5]: Bình thường (18,5-22,9), tỷ lệ thiếu năng lượng trường diễn (CED) độ I (17,0-18,49), CED độ II (16,0-16,99), CED độ III (<16), thừa cân (≥ 23), béo phì (≥ 25). Tiêu chuẩn thiếu cơ được đánh giá theo thang phân loại AWGS 2019: chỉ số khối cơ xương thấp khi giá trị SMI < 7,0 kg/m² ở nam và < 5,7 kg/m² ở nữ [6].

Phân tích thống kê: Số liệu nghiên cứu được trích xuất từ thiết bị Inbody và phân tích bằng phần mềm SPSS 20.0. Thống kê mô tả, bao gồm tần suất và tỷ lệ phần trăm, giá trị được sử dụng cho các biến phân loại. Kiểm tra phân bố chuẩn đối với các biến định lượng trước khi phân tích. Nếu dữ liệu có phân phối chuẩn sử dụng giá trị trung bình và độ lệch

chuẩn, nếu phân phối không chuẩn, dữ liệu được mô tả bằng median và giá trị tứ phân vị thứ nhất (25th), thứ ba (75th). Mức ý nghĩa $p<0,05$ được sử dụng trong nghiên cứu này.

Đạo đức trong nghiên cứu: Nghiên cứu được thông qua Hội đồng xét duyệt đề cương và được phê duyệt theo Quyết định số 663/QĐ-YDTB ngày 28/3/2024 của Trường Đại học Y Dược Thái Bình. Đối tượng nghiên cứu được giải thích rõ ràng và đảm bảo quyền tự nguyện khi tham gia nghiên cứu.

3. Kết quả

Nghiên cứu trên 762 người cao tuổi cho thấy, không có sự khác biệt về các đặc điểm chung giữa nam và nữ. Tuổi trung bình là 74,5 tuổi, trong đó nhóm 70-79 tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất là 44,4%. Cân nặng, chiều cao trung bình của nam là 55,5 kg và 161,6 cm; của nữ là 47,9 kg và 149,1 cm. Giá trị trung bình chỉ số BMI của nam là 21,3 tương đương so với nữ là 21,5. Tỷ lệ thiếu năng lượng trường diễn (CED)

là 14,8% nhưng cũng đã có tới 29,7% thừa cân béo phì theo phân loại BMI (bảng 1).

Kết quả bảng 2 cho thấy, có một xu hướng rõ ràng phần trăm mỡ cơ thể tăng dần theo tuổi, ở nam từ trung bình 20,9% trong nhóm 60-69 tuổi tăng đến 25,0% ở nhóm từ 80 tuổi trở lên. Phần trăm mỡ cơ thể trung bình ở nam giới là 23%. Tương ứng là diện tích mỡ nội tạng tăng dần từ 56,3 lên 65,2 cm². Ngược lại, khối không mỡ, khối cơ xương, chỉ số khối cơ xương, giá trị góc pha có xu hướng giảm dần theo tuổi. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p<0,05$.

Kết quả bảng 3 cho thấy, ở nữ phần trăm mỡ cơ thể tăng dần theo tuổi từ 29,2% trong nhóm 60-69 tuổi, tăng đến 31,4% ở nhóm từ 80 tuổi trở lên. Phần trăm mỡ cơ thể trung bình là 30,4%. Tương ứng là diện tích mỡ nội tạng tăng dần từ 65,7 lên 76 cm². Các khối không mỡ, khối cơ xương, chỉ số khối cơ xương, giá trị góc pha có xu hướng giảm dần rõ rệt theo tuổi. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p<0,05$.

Bảng 1. Đặc điểm chung đối tượng tham gia nghiên cứu (n=762).

Đặc điểm	Nam (n=292)	Nữ (n=470)	Chung (n=762)	p
Tuổi trung bình (X±SD)	74,9±8,2	74,2±7,9	74,5±8,0	>0,05
Nhóm tuổi (SL,%)				
60-69	78 (26,7)	141 (30,0)	219 (28,7)	
70-79	130 (44,5)	208 (44,3)	338 (44,4)	>0,05
≥80	84 (28,8)	121 (25,7)	205 (26,9)	
Cân nặng (kg)	55,5±8,0	47,9±7,9	-	-
Chiều cao (cm)	161,6±6,4	149,1±6,9	-	
Vòng eo (cm)	77,2±6,6	74,4±6,9	-	
Vòng hông (cm)	89,4±4,4	87,0±4,6	-	
Vòng bắp chân (cm) (median)	24,7 (23,4-26,3)	22,8 (21,4-24,1)	23,5 (22-25)	
BMI trung bình	21,3±2,8	21,5 ±2,8	21,4 ±2,8	>0,05
Phân loại BMI (SL,%)				
CED1	30 (10,3)	45 (9,6)	75 (9,8)	
CED2	8 (2,7)	13 (2,8)	21 (2,8)	>0,05
CED3	8 (2,7)	9 (1,9)	17 (2,2)	
Bình thường	160 (54,8)	263 (56,0)	423 (55,5)	
Thừa cân béo phì	86 (29,5)	140 (29,7)	226 (29,7)	

Bảng 2. Thành phần cấu trúc cơ thể của nam giới theo nhóm tuổi.

Đặc điểm thành phần cơ thể	60-69 tuổi (n=78)	70-79 tuổi (n=130)	≥80 tuổi (n=84)	Chung (n=292)	p
<i>X±SD</i>					
Phần trăm mỡ cơ thể (%)	20,9±6,7	23,0±6,0	25,0±6,9	23,0±6,6	<0,05
Phần trăm nước cơ thể (%)	58,4±5,1	56,8±4,4	55,4±5,1	56,8±4,9	<0,05
Khối mỡ (kg)	12,3±5,1	13,0±4,6	13,7±4,6	13,0±4,8	>0,05
Khối không mỡ (kg)	45,1±5,1	42,3±5,5	40,5±5,2	42,5±5,6	<0,05
Khối cơ xương (kg)	24,6±3,1	22,9±3,3	21,6±3,1	23,0±3,4	<0,05
Khối lượng chất khoáng (kg)	3,0±0,3	2,8±0,4	2,8±0,3	2,9±0,4	<0,05
<i>Median (25-27th)</i>					
Diện tích mỡ nội tạng (cm ²)	56,3 (41,7-73,0)	58,2 (47,9-76,6)	65,2 (51,4-81,1)	59,5 (47,4-76,8)	<0,05
SMI (kg/m ²)	7,0 (6,5-7,4)	6,7 (6,2-7,0)	6,2 (5,9-6,8)	6,7 (6,1-7,1)	<0,05
Giá trị góc pha toàn thân	5,2 (4,9-5,5)	4,9 (4,6-5,2)	4,3 (4,0-4,7)	4,8 (4,4-5,3)	<0,05

Bảng 3. Thành phần cấu trúc cơ thể của nữ theo nhóm tuổi.

Đặc điểm thành phần cơ thể	60-69 tuổi (n=141)	70-79 tuổi (n=208)	≥80 tuổi (n=121)	Chung (n=470)	p
<i>X ± SD</i>					
Phần trăm mỡ cơ thể (%)	29,2±6,5	30,7±6,4	31,4±6,9	30,4±6,6	<0,05
Phần trăm nước cơ thể (%)	52,1±4,8	51,0±4,7	50,4±5,1	51,2±4,9	<0,05
Khối mỡ (kg)	14,9±5,1	15,1±4,7	15,6±5,1	14,9±4,9	>0,05
Khối không mỡ (kg)	35,0±3,8	33,1±4,4	30,7±4,3	33,0±4,5	<0,05
Khối cơ xương (kg)	18,5±2,2	17,3±2,6	15,7±2,5	17,3±2,7	<0,05
Khối lượng chất khoáng (kg)	2,5±0,3	2,4±0,3	2,3±0,3	2,4±0,3	<0,05
<i>Median (25-75th)</i>					
Diện tích mỡ nội tạng (cm ²)	65,7 (52,0-94,4)	76,7 (56,2-97,5)	76,0 (56,3-106,1)	72,5 (55,5-99,5)	>0,05
SMI (kg/m ²)	5,7 (5,3-6,1)	5,4 (5,0-5,8)	4,8 (4,4-5,5)	5,4 (4,9-5,9)	<0,05
Giá trị góc pha toàn thân	4,7 (4,4-5,0)	4,4 (4,0-4,7)	3,9 (3,6-4,2)	4,4 (4,0-4,8)	<0,05

Bảng 4. Tỷ lệ khối mỡ cơ thể cao và tỷ lệ chỉ số khối cơ xương thấp theo giới tính và nhóm tuổi.

Đặc điểm	Tỷ lệ mỡ cơ thể cao		Tỷ lệ chỉ số khối cơ xương thấp	
	Số lượng	%	Số lượng	%
Giới tính				
Nam	118	40,4	196	67,1
Nữ	124	26,4	300	63,8
Chung	242	31,8	496	65,1
p	<0,05		>0,05	
Nhóm tuổi				
60-69	51	23,3	103	47,0
70-79	103	30,5	227	67,2
≥80	88	42,9	166	81,0
p	<0,05		<0,05	

Kết quả bảng 4 cho thấy, tỷ lệ mỡ cơ thể cao ở nam là 40,4% cao hơn nhiều so với nữ là 26,4% (p<0,05). Tỷ lệ chỉ số khối cơ xương thấp ở nam là 67,1% cũng cao hơn so với nữ là 63,8% nhưng chưa có sự khác biệt (p>0,05). Tỷ lệ mỡ cơ thể cao và tỷ lệ chỉ số khối cơ xương thấp cũng tăng dần theo nhóm tuổi tương ứng từ 23,3 và 47,0% ở nhóm 60-69 tuổi lên tới 42,9 và 81,0% ở nhóm 80 tuổi trở lên. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p<0,05.

4. Bàn luận

Ở giai đoạn già hóa, người cao tuổi thường gắn liền với việc suy giảm các chức năng của cơ thể dẫn đến gia tăng nguy cơ mắc các bệnh lý mạn tính, tăng nguy cơ phụ thuộc và tử vong. Trong khi đó, chiến lược lão hóa khỏe mạnh là

trọng tâm của Tổ chức Y tế Thế giới về lão hóa trong giai đoạn 2015-2030. Chia khóa của lão hóa khỏe mạnh là tối ưu hóa năng lực nội tại và khả năng hoạt động. Do đó, việc đánh giá và quản lý kịp thời để giảm tốc độ suy giảm các năng lực nội tại bằng việc đánh giá thành phần cơ thể sẽ giúp người cao tuổi dự phòng sớm các nguy cơ, từ đó giảm sự phụ thuộc người chăm sóc trong tương lai. Hiện nay, ở Việt Nam chưa có các công trình công bố về chỉ số thành phần cơ thể người cao tuổi để giúp đánh giá sức khỏe toàn diện và tầm soát sớm các nguy cơ. Nghiên cứu của chúng tôi thực hiện tại một xã khu vực nông thôn tỉnh Thái Bình, cho thấy rõ hơn xu hướng gia tăng mắc thừa cân béo phì (29,7%) hơn là tỷ lệ thiếu năng lượng trường diễn (14,8%). Tuy nhiên, điều đáng lo ngại là khi phân tích thành phần cơ thể đã cho thấy, tỷ lệ mỡ cơ thể cao và tình trạng mất cơ là phổ biến, nhất là ở nhóm từ 80 tuổi trở lên, vì vậy sử dụng chỉ số BMI để đánh giá tình trạng dinh dưỡng và nguy cơ các bệnh mạn tính không lây nhiễm cho người cao tuổi dường như không còn phù hợp. Nếu dùng đơn độc BMI thì dễ bỏ sót các đối tượng cân nặng bình thường nhưng có tỷ lệ mỡ cơ thể cao và khối cơ thấp. Trong khi đó, đây cũng là những đối tượng có nguy cơ cao bị mắc các bệnh mạn tính không lây. Hiện nay, nhiều nghiên cứu quan tâm nhiều đến khối mỡ, khối không mỡ và chỉ số khối cơ xương để đánh giá nguy cơ đối với sức khỏe người cao tuổi nói riêng và người trưởng thành nói chung [7-9]. T.T.N. Huyen và cs (2023) [10] nghiên cứu trên nhóm người bệnh đái tháo đường với 80% đối tượng là người cao tuổi cũng đã cho thấy, người bệnh đái thường có diện tích mỡ nội tạng rất cao, trung bình 83 cm ở nam và 89,2 cm ở nữ, cao hơn so với nghiên cứu của chúng tôi. Nhóm tác giả cũng cho biết, nữ giới có tỷ lệ mất cơ và mỡ cơ thể cao hơn so với nam giới ($p < 0,05$) và nhóm > 70 tuổi có tỷ lệ giảm khối cơ là 48%, tương tự như nghiên cứu của chúng tôi [10]. Như vậy, các nghiên cứu đã cho thấy, mất cơ ở người cao tuổi là một vấn đề có ý nghĩa sức khỏe quan trọng đối với cộng đồng, cả trên nhóm người bình thường và nhóm bệnh.

Đặc biệt, khi phân tích thành phần cơ thể, chỉ số góc pha đánh giá sự toàn vẹn của tế bào đã giảm rất nhanh khi so sánh từ nhóm 70-79 tuổi với nhóm 80 tuổi trở lên. Một số nghiên cứu của các tác giả nước ngoài cũng cho xu hướng tương tự. Một nghiên cứu theo dõi dọc của A.J. Santanasto, và cs (2022) [11] trên nhóm nam giới 40-99 tuổi người gốc Phi cho thấy, tỷ lệ mỡ cơ thể tăng gần như ổn định ở mức

2,93%/năm, còn tỷ lệ khối cơ xương giảm ở mức 0,72%/năm đối với nhóm 40-65 tuổi và tăng lên tương ứng 0,92%/năm và 1,16%/năm ở nhóm 65-69 và 70 tuổi trở lên. Nghiên cứu S.K. Jyväkorpi và cs (2022) [12] cũng cho thấy, khối cơ xương thấp có liên quan đến tình trạng suy yếu thể chất, suy giảm nhận thức và giảm chất lượng cuộc sống ở người cao tuổi. R.A. Merchant và cs (2021) [13] cũng cho thấy, có mối quan hệ khá rõ ràng giữa chỉ số khối mỡ (FMI), chỉ số khối không mỡ (FFMI) và tỷ lệ khối mỡ trên khối không mỡ (FM/FFM) với chức năng thể chất và nhận thức ở người lớn tuổi tiền suy nhược nên tác giả đã khuyến cáo cần cải thiện chỉ số khối không mỡ.

Ở Việt Nam, với đặc trưng phần lớn người cao tuổi thường được người thân trong gia đình chăm sóc [14] và tỷ số phụ thuộc cao (năm 2022 là 45%) [15] nên việc cải thiện sức khỏe người cao tuổi sẽ giúp giảm gánh nặng chăm sóc. Trong khi đó, đo điện trở kháng sinh học để ước lượng thành phần cơ thể là một phương pháp không xâm lấn, đơn giản, tiết kiệm chi phí và dễ thực hiện tại cộng đồng nên cần tăng cường việc áp dụng kỹ thuật này cho người cao tuổi để phát hiện sớm những đối tượng giảm khối lượng cơ xương, giảm khối lượng chất khoáng để có biện pháp dự phòng sớm giúp nâng cao chất lượng cuộc sống cho người cao tuổi, hướng tới lão hóa khỏe mạnh theo chiến lược của Tổ chức Y tế Thế giới.

5. Kết luận

Tỷ lệ thiếu năng lượng trường diễn ở người cao tuổi là 14,8% nhưng cũng đã có tới 29,7% thừa cân béo phì theo phân loại BMI. Theo BIA: Tỷ lệ mỡ cơ thể cao là 31,8% và tỷ lệ chỉ số khối cơ xương thấp là 65,1%. Tỷ lệ mỡ cơ thể cao (từ 23,3% ở nhóm 60-69 đến 42,9% ở nhóm 80 trở lên), tỷ lệ chỉ số khối cơ xương thấp tăng dần theo nhóm tuổi (47% ở nhóm 60-69 tuổi, 67,2% ở nhóm 70-79 tuổi và 81,0% ở nhóm 80 tuổi trở lên). Còn khối không mỡ (giảm từ 35 kg nhóm 60-69 tuổi còn 30,7 kg ở nhóm 80 tuổi trở lên), chỉ số khối cơ xương (giảm từ 5,7 còn 4,8 kg/m²); giá trị góc pha cũng có xu hướng giảm dần theo tuổi (từ 4,7 xuống còn 4,4). Do đó, cần tiếp tục nghiên cứu mở rộng để có thể xây dựng được cơ sở dữ liệu về thành phần cơ thể cho người Việt Nam, xác định các yếu tố nguy cơ và thực hiện các giải pháp can thiệp cải thiện sức khỏe cho người dân nói chung và người cao tuổi nói riêng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] World Population (2024), *Vietnam Population 2024 (live)*, <https://countrymeters.info/en/Vietnam>, accessed 1 January 2025.
- [2] N.T. Thanh, L.H. Nhung, H.T.K. Chung (2024), “Assessment of fluid status and body composition in patients with liver cirrhosis using a body composition monitor”, *Journal of Military Medicine*, **369(3-4)**, pp.93-98 (in Vietnamese).
- [3] D.D. Nhat, T.M. Nhung, T.X. Bich, et al. (2022), “Overweight-obesity and body structure of female staffs in Pham Ngoc Thach University of Medicine assessing by bioelectrical impedance analysis method in 2020”, *Vietnam Journal of Nutrition and Food*, **18(1)**, pp.38-44 (in Vietnamese).
- [4] L.A.T. Pham, B.T. Nguyen, D.T. Huynh, et al. (2024), “Community-based prevalence and associated factors of sarcopenia in the Vietnamese elderly”, *Scientific Reports*, **14(1)**, pp.1-7, DOI: 10.1038/s41598-023-50979-4.
- [5] Ministry of Health (2022), *Decision No. 2892/QĐ-BYT dated October 22 2022 on Promulgating Guidelines for Diagnosis and Treatment of Obesity* (in Vietnamese).
- [6] L.K. Chen, J. Woo, P. Assantachai, et al. (2020), “Asian working group for sarcopenia: 2019 consensus update on sarcopenia diagnosis and treatment”, *J. Am. Med. Dir. Assoc.*, **21(3)**, pp.300-307, DOI: 10.1016/j.jamda.2019.12.012.
- [7] Y.K. Seo, C.W. Won, Y. Soh (2021), “Associations between body composition and cognitive function in an elderly Korean population: A cohort-based cross-sectional study”, *Medicine (Baltimore)*, **100(9)**, DOI: 10.1097/MD.00000000000025027.
- [8] P. Singh, N. Covassin, K. Marlatt, et al. (2021), “Obesity, body composition, and sex hormones: Implications for cardiovascular risk”, *Compr. Physiol.*, **12(1)**, pp.2949-2993, DOI: 10.1002/cphy.c210014.
- [9] L. Zhang, T.M. Bartz, A. Santanasto, et al. (2022), “Body composition and incident heart failure in older adults: Results from 2 prospective cohorts”, *J. Am. Heart Assoc.*, **11(1)**, DOI: 10.1161/JAHA.121.023707.
- [10] T.T.N. Huyen, N.T. Hung, P.V. Truong (2023), “Description of body structural characteristics of people with type 2 diabetes inpatient treatment at 199 hospital using bioelectrical impedance analysis”, *Vietnam Journal of Diabetes and Endocrinology*, **65**, pp.47-55 (in Vietnamese).
- [11] A.J. Santanasto, I. Miljkovic, R.K. Cvejkus, et al. (2022), “Body composition across the adult lifespan in African Caribbean men: The tobago longitudinal study of aging”, *J. Frailty Aging*, **11(1)**, pp.40-44, DOI: 10.14283/jfa.2021.47.
- [12] S.K. Jyväkorpi, M. Lindström, M.H. Suominen, et al. (2022), “Relationship between frailty, nutrition, body composition, quality of life, and gender in institutionalized older people”, *Aging. Clin. Exp. Res.*, **34(6)**, pp.1357-1363, DOI: 10.1007/s40520-022-02077-0.
- [13] R.A. Merchant, S. Seetharaman, L. Au, et al. (2021), “Relationship of fat mass index and fat free mass index with body mass index and association with function, cognition and sarcopenia in pre-frail older adults”, *Front. Endocrinol. (Lausanne)*, **12**, DOI: 10.3389/fendo.2021.765415.
- [14] D.N. Tan (2021), “Aging population and its impacts on economy of Vietnam”, *Turkish Journal of Computer and Mathematics Education (TURCOMAT)*, **12(4)**, pp.1681-1685.
- [15] World Bank (2022), *Age Dependency Ratio (% of working-age population) - Vietnam*, <https://data.worldbank.org/indicator/SP.POP.DPND?end=2020&locations=VN&start=1960&view=chart>, accessed 1 January 2025.

Đặc điểm mô hình bệnh tật tại Bệnh viện Quận 8, TP. Hồ Chí Minh giai đoạn 2022-2024

Trần Kỳ Đoàn^{1,2}, Trần Thành Đạo¹, Hoàng Thy Nhạc Vũ^{1*}, Trần Văn Thành^{1,3}

¹Trường Dược, Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh, 41-43 Đinh Tiên Hoàng, phường Sài Gòn, TP. Hồ Chí Minh, Việt Nam

²Bệnh viện Quận 8, 82 Cao Lỗ, phường Chánh Hưng, TP. Hồ Chí Minh, Việt Nam

³Trung tâm Khoa học Công nghệ UMP, Đại học Y Dược thành phố Hồ Chí Minh, 41-43 Đinh Tiên Hoàng, phường Sài Gòn, TP. Hồ Chí Minh, Việt Nam

Ngày nhận bài 21/4/2025; ngày chuyển phân biện 23/4/2025; ngày nhận phân biện 9/5/2025; ngày chấp nhận đăng 15/5/2025

Tóm tắt:

Nghiên cứu nhằm mô tả đặc điểm mô hình bệnh tật của người bệnh có bảo hiểm y tế (BHYT) tại Bệnh viện Quận 8, TP Hồ Chí Minh (trước sáp nhập) trong giai đoạn 2022-2024. Nghiên cứu mô tả cắt ngang, thực hiện hồi cứu dữ liệu thông qua hệ thống quản lý thông tin y tế của Bệnh viện Quận 8 đối với tất cả lượt điều trị nội trú và ngoại trú có BHYT trong giai đoạn từ tháng 1/2022 đến 6/2024. Kết quả cho thấy, có 452.979 lượt người bệnh có BHYT đến khám và điều trị, trong đó, nữ chiếm 57,5%; người bệnh ≥ 60 tuổi chiếm 49,1%; 72% lượt điều trị được BHYT thanh toán ở mức 80%. Ba nhóm bệnh có lượt khám chữa bệnh phổ biến nhất là bệnh hệ tuần hoàn (47,5%), hệ hô hấp (10,8%), nội tiết, dinh dưỡng và chuyển hoá (9,2%). Trong 5.653 lượt điều trị nội trú, có 66,4% lượt điều trị là các bệnh liên quan đến cúm và viêm phổi; đồng thời, trong 213.394 lượt điều trị ngoại trú, có 94,1% là bệnh tăng huyết áp. Những kết quả này là cơ sở để Bệnh viện Quận 8 tối ưu hóa danh mục thuốc, điều chỉnh chính sách quản lý bệnh mạn tính, xây dựng chiến lược chăm sóc sức khỏe phù hợp và phân bổ nguồn lực một cách hợp lý nhằm nâng cao chất lượng dịch vụ y tế.

Từ khóa: bảo hiểm y tế, bệnh không lây nhiễm, Bệnh viện Quận 8, mô hình bệnh tật.

Chỉ số phân loại: 3.2, 3.3, 3.5

Disease pattern characteristics at District 8 Hospital in Ho Chi Minh city during 2022-2024

Ky Doan Tran^{1,2}, Thanh Dao Tran¹, Thy Nhac Vu Hoang^{1*}, Van Thanh Tran^{1,3}

¹School of Pharmacy, University of Medicine and Pharmacy at Ho Chi Minh City, Vietnam, 41-43 Dinh Tien Hoang Street, Saigon Ward, Ho Chi Minh City, Vietnam

²District 8 Hospital, 82 Cao Lo Street, Chanh Hung Ward, Ho Chi Minh City, Vietnam

³UMP Science and Technology Center, University of Medicine and Pharmacy at Ho Chi Minh City, 41-43 Dinh Tien Hoang Street, Sai Gon Ward, Ho Chi Minh City, Vietnam

Received 21 April 2025; revised 9 May 2025; accepted 15 May 2025

Abstract:

This study aimed to describe the disease pattern characteristics among patients with health insurance at District 8 Hospital during the period 2022-2024. A cross-sectional descriptive study was conducted, using retrospective data through the hospital's health information management system for all inpatient and outpatient visits covered by health insurance from January 2022 to June 2024. During this period, there were a total of 452,979 health-insured patient visits at District 8 Hospital, of which females accounted for 57.5%; patients aged ≥ 60 years represented 49.1%; 72% of treatment episodes were reimbursed at an 80% coverage level by health insurance. The three most common disease groups were circulatory diseases (47.5%), respiratory diseases (10.8%), and endocrine-nutritional-metabolic disorders (9.2%). Of 5,653 inpatient cases, influenza and pneumonia accounted for 66.4%; among 213,394 outpatient circulatory visits, hypertension alone accounted for 94.1%. These findings provide a critical foundation for hospital leadership to optimise the essential medicines formulary, revise chronic disease management policies, develop context-appropriate healthcare strategies, and allocate resources effectively - thereby enhancing the overall quality of medical services.

Keywords: disease pattern, District 8 Hospital, health insurance, non-communicable diseases.

Classification numbers: 3.2, 3.3, 3.5

*Tác giả liên hệ: Email: hoangthyhacvu@ump.edu.vn

1. Đặt vấn đề

Mô hình bệnh tật là chỉ số quan trọng phản ánh tình trạng sức khỏe cộng đồng và hiệu quả hoạt động của hệ thống y tế. Trong những thập kỷ gần đây, dịch tễ học toàn cầu đã ghi nhận sự chuyển dịch từ các bệnh truyền nhiễm sang các bệnh không lây nhiễm như nguyên nhân chính gây bệnh tật và tử vong [1]. Sự gia tăng gánh nặng các bệnh không lây nhiễm chịu ảnh hưởng của nhiều yếu tố, bao gồm biến đổi nhân khẩu học như già hóa dân số, đô thị hóa nhanh chóng, cùng với những thay đổi về lối sống, môi trường sống và tương tác với hệ thống chăm sóc sức khỏe.

Tại Việt Nam, xu hướng gia tăng tỷ lệ mắc các bệnh không lây nhiễm như tăng huyết áp, đái tháo đường, bệnh tim mạch và hô hấp mạn tính [2] đặt ra thách thức lớn cho hệ thống y tế, đòi hỏi sự điều chỉnh trong chiến lược quản lý và phân bổ nguồn lực tại các cơ sở y tế. Bệnh viện Quận 8, với vai trò là một bệnh viện tuyến quận trọng điểm tại TP. Hồ Chí Minh, thường xuyên tiếp nhận và điều trị cho một lượng lớn người bệnh có BHYT. Nghiên cứu hệ thống về đặc điểm mô hình bệnh tật không chỉ cung cấp cơ sở để đánh giá xu hướng dịch tễ học theo thời gian, mà còn là nền tảng khoa học để tối ưu hóa danh mục thuốc, xây dựng các chiến lược quản lý bệnh mạn tính hiệu quả và nâng cao chất lượng dịch vụ y tế.

Xuất phát từ nhu cầu thực tiễn trên, nghiên cứu này được tiến hành nhằm mô tả một cách hệ thống đặc điểm mô hình bệnh tật tại Bệnh viện Quận 8 trong giai đoạn tháng 1/2022 đến 6/2024, nhằm cung cấp những thông tin khoa học có giá trị cho công tác lập kế hoạch y tế chiến lược, nâng cao hiệu quả quản lý người bệnh và định hướng các chính sách phù hợp với diễn biến dịch tễ học tại Bệnh viện Quận 8.

2. Phương pháp nghiên cứu

2.1. Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả cắt ngang, thực hiện hồi cứu dữ liệu thông qua hệ thống quản lý thông tin y tế của Bệnh viện Quận 8.

2.2. Thời gian và địa điểm nghiên cứu

Nghiên cứu được thực hiện tại Bệnh viện Quận 8 TP. Hồ Chí Minh, dựa trên dữ liệu điều trị nội trú và ngoại trú có BHYT được ghi nhận từ tháng 1/2022 đến tháng 6/2024.

2.3. Đối tượng nghiên cứu

Đối tượng nghiên cứu bao gồm toàn bộ người bệnh có BHYT đến khám và điều trị tại Bệnh viện Quận 8 trong giai đoạn từ tháng 1/2022 đến tháng 6/2024 và có đầy đủ thông tin cá nhân và chẩn đoán bệnh được mã hóa theo ICD-10.

2.4. Phương pháp thu thập và phân tích dữ liệu

Dữ liệu được trích xuất từ phần mềm quản lý thông tin y tế của Bệnh viện Quận 8 theo các biến nghiên cứu đã xác định, đảm bảo tính bảo mật thông tin cá nhân của người bệnh. Các biến số nghiên cứu bao gồm tuổi, giới tính; tỷ lệ thanh toán BHYT; phạm vi điều trị (nội trú/ngoại trú); mã bệnh chính theo ICD-10, nhóm bệnh theo chương ICD-10. Dữ liệu sau khi thu thập được làm sạch, mã hóa và phân tích bằng phần mềm Microsoft Excel 2019. Để thuận tiện trong việc thu thập, xử lý và trình bày số liệu, thời gian nghiên cứu được chia theo từng mốc 6 tháng (tương ứng với 6 tháng đầu năm, 6 tháng cuối năm) và được gọi tắt là “Quý 1” và “Quý 2” trong phần kết quả. Các phương pháp thống kê mô tả được áp dụng để xác định xu hướng của các biến nghiên cứu. Mô hình bệnh tật được phân tích theo các nhóm tuổi, giới tính, phạm vi điều trị, thông qua giá trị tần suất và tỷ lệ phần trăm trên tổng lượt điều trị. Thông tin cá nhân của người bệnh được mã hóa và bảo mật trong quá trình thu thập và phân tích dữ liệu.

3. Kết quả

3.1. Đặc điểm người bệnh trong mẫu nghiên cứu

Nghiên cứu ghi nhận trong giai đoạn 1/2022-6/2024, có tổng cộng 452.979 lượt người bệnh có BHYT đến khám và điều trị tại Bệnh viện Quận 8, trong đó, số lượt đến khám là nữ chiếm 57,5%; với độ tuổi ≥ 60 chiếm 49,1%; 72% lượt điều trị được BHYT thanh toán 80% (bảng 1).

3.2. Phân bố lượt điều trị theo chương bệnh của mẫu nghiên cứu 1/2022-6/2024.

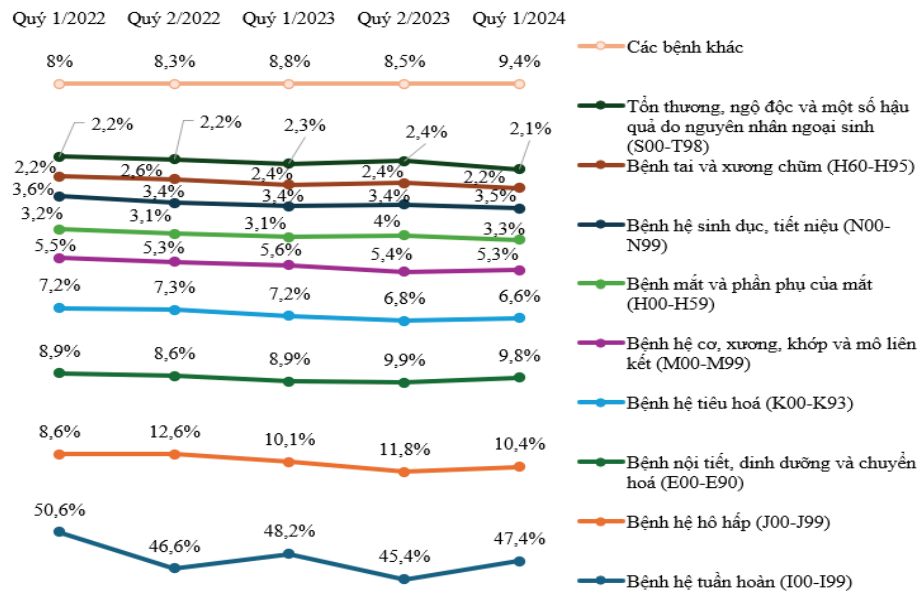
Trong giai đoạn 1/2022-6/2024, Bệnh viện Quận 8 có 452.979 lượt điều trị, trong đó, ba nhóm bệnh có lượt khám chữa bệnh phổ biến nhất bao gồm: bệnh tuần hoàn (47,5%), hô hấp (10,8%), nội tiết, dinh dưỡng và chuyển hoá (9,2%) (bảng 2 và hình 1).

Bảng 1. Mô tả đặc điểm người bệnh có bảo hiểm y tế tại Bệnh viện Quận 8 giai đoạn 1/2022-6/2024.

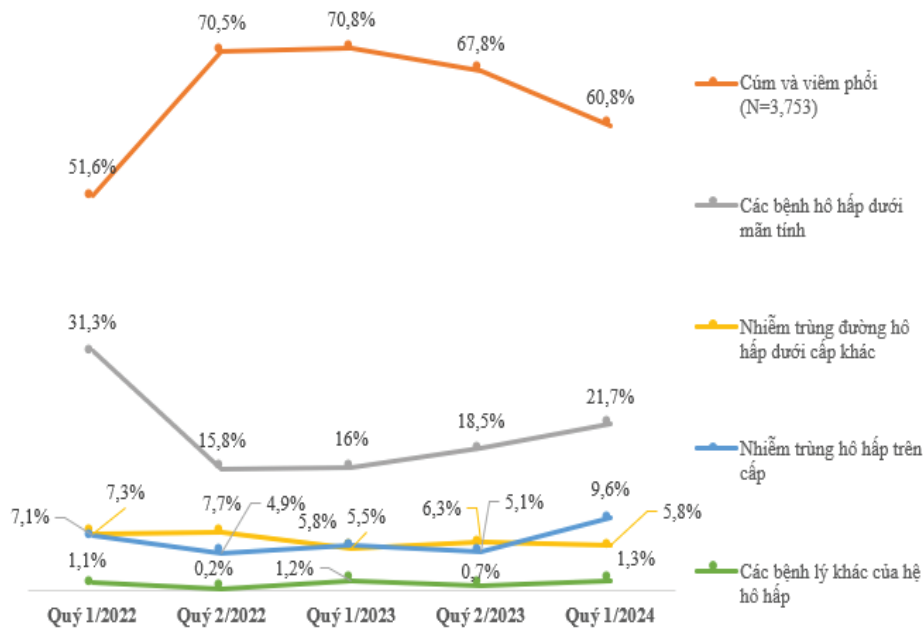
Thời gian	Quý 1/2022	Quý 2/2022	Quý 1/2023	Quý 2/2023	Quý 1/2024	Giai đoạn 1/2022-6/2024
Đặc điểm	n=72.428 (%)	n=90.475 (%)	n=89.816 (%)	n=100.690 (%)	n=99.570 (%)	n=452.979 (%)
Giới tính						
Nam	31.134 (43,0)	38.008 (42,0)	38.219 (42,6)	42.733 (42,4)	42.539 (42,7)	192.633 (42,5)
Nữ	41.294 (57,0)	52.467 (58,0)	51.597 (57,4)	57.957 (57,6)	57.031 (57,3)	260.346 (57,5)
Tuổi						
<16	2.345 (3,2)	4.913 (5,4)	4.013 (4,5)	5.207 (5,2)	4.047 (4,1)	20.525 (4,5)
16-25	2.472 (3,4)	3.924 (4,3)	3.299 (3,7)	4.538 (4,5)	3.918 (3,9)	18.151 (4,0)
26-39	6.006 (8,3)	8.018 (8,9)	7.440 (8,3)	8.550 (8,5)	7.905 (7,9)	37.919 (8,4)
40-59	25.055 (34,6)	31.505 (34,8)	30.522 (34,0)	34.212 (34,0)	32.536 (32,7)	153.830 (34,0)
≥60	36.550 (50,5)	42.115 (46,5)	44.542 (49,6)	48.183 (47,9)	51.164 (51,4)	222.554 (49,1)
Mức hưởng bảo hiểm y tế						
80%	51.339 (70,9)	64.552 (71,3)	64.597 (71,9)	72.561 (72,1)	73.248 (73,6)	326.297 (72,0)
95%	7.160 (9,9)	9.040 (10,0)	8.294 (9,2)	9.422 (9,4)	7.290 (7,3)	41.206 (9,1)
100%	13.929 (19,2)	16.883 (18,7)	16.925 (18,8)	18.707 (18,6)	19.032 (19,1)	85.476 (18,9)

Bảng 2. Phân bố lượt điều trị theo chương bệnh tại Bệnh viện Quận 8 giai đoạn 1/2022-6/2024.

Giai đoạn	Quý 1/2022	Quý 2/2022	Quý 1/2023	Quý 2/2023	Quý 1/2024	Giai đoạn 1/2022-6/2024
Nhóm bệnh	n=72.428 (%)	n=90.475 (%)	n=89.816 (%)	n=100.690 (%)	n=99.570 (%)	n=452.979 (%)
Bệnh hệ tuần hoàn (I00-I99)	36.642 (50,6)	42.194 (46,6)	43.320 (48,2)	45.697 (45,4)	47.229 (47,4)	215.082 (47,5)
Bệnh hệ hô hấp (J00-J99)	6.253 (8,6)	11.429 (12,6)	9.074 (10,1)	11.853 (11,8)	10.371 (10,4)	48.980 (10,8)
Bệnh nội tiết, dinh dưỡng và chuyển hoá (E00-E90)	6.439 (8,9)	7.737 (8,6)	7.977 (8,9)	9.937 (9,9)	9.775 (9,8)	41.865 (9,2)
Bệnh hệ tiêu hoá (K00-K93)	5.245 (7,2)	6.565 (7,3)	6.425 (7,2)	6.859 (6,8)	6.532 (6,6)	31.626 (7,0)
Bệnh hệ cơ, xương, khớp và mô liên kết (M00-M99)	4.007 (5,5)	4.815 (5,3)	5.048 (5,6)	5.414 (5,4)	5.318 (5,3)	24.602 (5,4)
Bệnh hệ sinh dục, tiết niệu (N00-N99)	2.577 (3,6)	3.099 (3,4)	3.071 (3,4)	3.374 (3,4)	3.440 (3,5)	15.561 (3,4)
Bệnh mắt và phần phụ của mắt (H00-H59)	2.330 (3,2)	2.817 (3,1)	2.759 (3,1)	4.043 (4)	3.325 (3,3)	15.274 (3,4)
Bệnh tai và xương chũm (H60-H95)	1.567 (2,2)	2.331 (2,6)	2.162 (2,4)	2.410 (2,4)	2.192 (2,2)	10.662 (2,4)
Tổn thương, ngộ độc và một số hậu quả do nguyên nhân ngoại sinh (S00-T98)	1.606 (2,2)	1.956 (2,2)	2.098 (2,3)	2.374 (2,4)	2.117 (2,1)	10.151 (2,2)
Bệnh nhiễm trùng và ký sinh trùng (A00-B99)	1.275 (1,8)	2.012 (2,2)	1.729 (1,9)	2.127 (2,1)	2.147 (2,2)	9.290 (2,1)
Bệnh da và tổ chức dưới da (L00-L99)	1.201 (1,7)	1.572 (1,7)	1.537 (1,7)	2.000 (2)	1.860 (1,9)	8.170 (1,8)
Các yếu tố ảnh hưởng đến tình trạng sức khoẻ và tiếp cận dịch vụ y tế (Z00-Z99)	818 (1,1)	1.136 (1,3)	1.155 (1,3)	1.310 (1,3)	1.294 (1,3)	5.713 (1,3)
U tân sinh (C00-D48)	754 (1)	655 (0,7)	990 (1,1)	691 (0,7)	926 (0,9)	4.016 (0,9)
Bệnh hệ thần kinh (G00-G99)	499 (0,7)	731 (0,8)	749 (0,8)	909 (0,9)	1.041 (1)	3.929 (0,9)
Các triệu chứng cơ năng, thực thể và bất thường về lâm sàng và cận lâm sàng không phân loại nơi khác (R00-R99)	508 (0,7)	814 (0,9)	682 (0,8)	871 (0,9)	819 (0,8)	3.694 (0,8)
Các bệnh khác (F00-F99; D50-D89; O00-O99; Q00-Q99; U00-U99; V01-Y98; P00-P96)	707 (1,0)	612 (0,7)	1.040 (1,2)	821 (0,8)	1.184 (1,2)	4.364 (1,0)



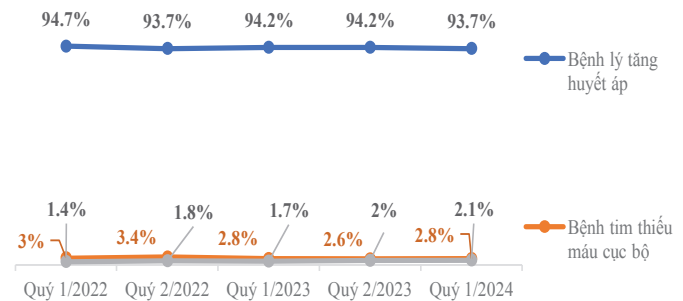
Hình 1. Mô tả xu hướng mô hình bệnh tật tại Bệnh viện Quận 8 giai đoạn 1/2022-6/2024.



Hình 2. Mô tả xu hướng top bệnh hệ hô hấp có số lượt điều trị nội trú cao nhất.

3.3. Phân bố lượt điều trị nội trú của các bệnh trong của mẫu nghiên cứu

Trong giai đoạn 1/2022-6/2024, có hai nhóm bệnh chiếm tỷ lệ điều trị cao hơn nhiều so với các nhóm bệnh khác, trong đó, 66,4% lượt điều trị nội trú là cúm và viêm phổi; 19,0% là các bệnh hô hấp dưới mãn tính (hình 1 và bảng 3).



Hình 3. Mô tả xu hướng top bệnh hệ tuần hoàn có số lượt điều trị ngoại trú cao nhất.

Bảng 3. Phân bố lượt điều trị nội trú của các bệnh tại Bệnh viện Quận 8 giai đoạn 1/2022-6/2024.

Bệnh chính	Giai đoạn	Quý 1/2022	Quý 2/2022	Quý 1/2023	Quý 2/2023	Quý 1/2024	Giai đoạn 1/2022-6/2024
		n=438 (%)	n=1.460 (%)	n=1.130 (%)	n=1.451 (%)	n=1.174 (%)	n=5.653 (%)
Cúm và viêm phổi (J09-J18)		226 (51.6)	1,029 (70.5)	800 (70.8)	984 (67.8)	714 (60.8)	3,753 (66.4)
Các bệnh hô hấp dưới mãn tính (J40-J47)		137 (31.3)	231 (15.8)	181 (16.0)	268 (18.5)	255 (21.7)	1,072 (19.0)
Nhiễm trùng hô hấp dưới cấp khác (J20-J22)		32 (7.3)	113 (7.7)	62 (5.5)	92 (6.3)	68 (5.8)	367 (6.5)
Nhiễm trùng hô hấp trên cấp (J00-J06)		31 (7.1)	72 (4.9)	65 (5.8)	74 (5.1)	113 (9.6)	355 (6.3)
Các bệnh khác (J95-J99; J30-J39; J80-J84; J60-J70)		12 (2.7)	15 (1.0)	22 (1.9)	33 (2.3)	24 (2.0)	106 (1.9)

Bảng 4. Phân bố lượt điều trị ngoại trú của nhóm bệnh hệ tuần hoàn tại Bệnh viện Quận 8 giai đoạn 1/2022-6/2024.

Bệnh chính	Giai đoạn	Quý 1/2022	Quý 2/2022	Quý 1/2023	Quý 2/2023	Quý 1/2024	Giai đoạn 1/2022-6/2024
		n=36.514 (%)	n=41.978 (%)	n=43.018 (%)	n=45.168 (%)	n=46.716 (%)	n=213.394 (%)
Bệnh lý tăng huyết áp (I10-I15)		34.584 (94,7)	39.336 (93,7)	40.528 (94,2)	42.557 (94,2)	43.790 (93,7)	200.795 (94,1)
Bệnh tim thiếu máu cục bộ (I20-I25)		1.078 (3,0)	1.433 (3,4)	1.185 (2,8)	1.174 (2,6)	1.299 (2,8)	6.169 (2,9)
Bệnh tĩnh mạch, mạch bạch huyết và hạch bạch huyết không phân loại nơi khác (I80-I89)		499 (1,4)	737 (1,8)	728 (1,7)	907 (2,0)	991 (2,1)	3.862 (1,8)
Các bệnh khác (I30-I52; I60-I69; I05-I09; I95-I99; I70-I79; I26-I28; I00-I02)		353 (1,0)	472 (1,1)	577 (1,3)	530 (1,2)	636 (1,4)	2.568 (1,2)

3.4. Số lượt điều trị ngoại trú của nhóm bệnh hệ tuần hoàn trong mẫu nghiên cứu

Trong giai đoạn 1/2022-6/2024, tổng lượt điều trị ngoại trú các bệnh thuộc nhóm bệnh hệ tuần hoàn là 213.394 lượt, trong đó, bệnh lý tăng huyết áp chiếm 94,1%; tiếp đến là bệnh tim thiếu máu cục bộ chiếm 2,9%; bệnh tĩnh mạch, mạch bạch huyết và hạch bạch huyết không phân loại nơi khác chiếm 1,8% (bảng 4).

4. Bàn luận

Nghiên cứu đã mô tả tổng quan đặc điểm mô hình bệnh tật tại Bệnh viện Quận 8 trong giai đoạn 1/2022-6/2024, với trọng tâm phân tích sự phân bố các nhóm bệnh theo bảng phân loại ICD-10 cho toàn viện [3] và theo điều trị nội trú và ngoại trú. Việc phân tích sự khác biệt giữa mô hình bệnh tật ở người bệnh nội trú và ngoại trú có ý nghĩa đặc biệt trong việc xác định các nhóm bệnh ưu tiên và đề xuất các biện pháp can thiệp phù hợp.

Kết quả ghi nhận số lượt điều trị tại Bệnh viện Quận 8 có sự gia tăng theo thời gian, điều này cho thấy rằng, Bệnh viện đã phát huy tốt vai trò của mình trong công tác chăm sóc sức khỏe cho người dân Quận 8 nói chung và các khu vực lân cận nói riêng, nhất là những người bệnh có BHYT. Đối tượng khám và điều trị tại Bệnh viện Quận 8 có tỷ lệ nữ

giới cao; người bệnh ≥ 60 tuổi; với tỷ lệ được BHYT thanh toán 80% cao. Kết quả này tương đồng với nghiên cứu tại một bệnh viện cùng tuyến ở TP. Hồ Chí Minh năm 2024 [2]. Tại Bệnh viện Quận 8, các bệnh lý hệ tuần hoàn chiếm gần một nửa số lượt khám chữa bệnh tại đây, tiếp đó là các bệnh thuộc nhóm hô hấp (10,8%), nội tiết - chuyển hóa (9,2%). Đây cũng là ba nhóm bệnh chính được ghi nhận tại một bệnh viện cùng tuyến tại TP. Hồ Chí Minh trong cùng giai đoạn [2]. Những đặc điểm này tương đồng với đặc điểm mô hình bệnh tật tại Việt Nam, khi mà các bệnh không lây nhiễm đang gia tăng, với nguyên nhân liên quan đến sự già hóa dân số, lối sống ít vận động, chế độ ăn không hợp lý, và các yếu tố nguy cơ khác như hút thuốc lá, sử dụng rượu bia [4]. Kết quả ghi nhận từ nghiên cứu này giúp Bệnh viện Quận 8 có định hướng bổ sung các giải pháp tăng cường quản lý các bệnh mãn tính không lây tại cộng đồng, nhằm cải thiện chất lượng cuộc sống, giảm gánh nặng bệnh tật và hạn chế các biến chứng xảy ra cho người dân trong khu vực.

Nghiên cứu ghi nhận có sự khác biệt mô hình bệnh tật giữa nội trú và ngoại trú tại Bệnh viện Quận 8, với các bệnh hô hấp là nhóm bệnh nội trú phổ biến nhất (trong đó, cúm và viêm phổi chiếm 66,4%) số lượt khám và điều trị. Đặc điểm này tương đồng với kết quả ghi nhận từ nghiên cứu

vào năm 2022 tại Bệnh viện Vũng Tàu [5] và nghiên cứu tại Trung tâm Y tế Chợ Lách, tỉnh Bến Tre năm 2020 [6]. Sự gia tăng của nhóm bệnh hô hấp tại Bệnh viện Quận 8 có thể liên quan đến đại dịch COVID-19, người dân sau thời gian mắc bệnh có thể gặp phải những triệu chứng suy giảm chức năng phổi làm cho nguy cơ mắc các bệnh đường hô hấp tăng lên [7]. Bên cạnh đó, nguyên nhân còn có thể là do ô nhiễm không khí, tình trạng hút thuốc lá và sự thay đổi thời tiết theo mùa. Điều này đặt ra vai trò cấp thiết của Bệnh viện Quận 8 trong việc đẩy mạnh các chương trình tiêm chủng cúm và viêm phổi, đồng thời, giáo dục người dân cải thiện môi trường sống và chất lượng không khí để giảm nguy cơ mắc bệnh. Đối với ngoại trú, các bệnh thuộc hệ tuần hoàn chiếm tỷ lệ cao nhất, trong đó chủ yếu là bệnh lý tăng huyết áp (chiếm 94,1%). Kết quả này tương đồng với nghiên cứu tại Bệnh viện Củ Chi năm 2023 [8]. Kết quả này nhấn mạnh vai trò quan trọng của bệnh viện tuyến quận trong quản lý bệnh mạn tính, giúp giảm gánh nặng nhập viện cho tuyến trên.

5. Kết luận

Từ những kết quả ghi nhận được về đặc điểm mô hình bệnh tật tại Bệnh viện Quận 8, nghiên cứu đã cung cấp bức tranh tổng quan về tình hình sức khỏe của người dân trong khu vực, phản ánh sự phân bố và xu hướng thay đổi của các nhóm bệnh theo thời gian. Việc phân tích dữ liệu giúp xác định các bệnh lý phổ biến trong phạm vi toàn viện, cũng như sự khác biệt giữa điều trị nội trú và ngoại trú. Những kết quả này là cơ sở để Bệnh viện Quận 8 tối ưu hóa danh mục thuốc, điều chỉnh chính sách quản lý bệnh mạn tính, xây dựng chiến lược chăm sóc sức khỏe phù hợp và phân bổ nguồn lực một cách hợp lý, nhằm nâng cao chất lượng dịch vụ y tế. Ngoài ra, kết quả nghiên cứu còn đóng vai trò quan trọng trong công tác đào tạo nhân lực y tế, hỗ trợ nghiên cứu khoa học và cung cấp dữ liệu thiết yếu để các nhà quản lý y tế hoạch định các chương trình chăm sóc sức khỏe cộng đồng hiệu quả hơn trong tương lai.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] T.H.L. Vu, T.T.Q. Bui, Q.B. Tran, et al. (2023), “Comorbidities of diabetes and hypertension in Vietnam: Current burden, trends over time, and correlated factors”, *BMC Public Health*, **23**(1), DOI: 10.1186/s12889-023-17383-z.
- [2] H.T.N. Vu, T.V. Khanh, T.T. Thien, et al. (2024), “Characteristics of the disease pattern at Le Van Thinh hospital in the period of 2018-2023”, *Vietnam Journal of Community Medicine*, **65**(6), pp.24-33, DOI: 10.52163/yhc.v65iCD6.1349 (in Vietnamese).
- [3] Ministry of Health (2020), *Decision No. 4469/QĐ-BYT, Decision on Promulgating The “International Classification of Diseases and Causes of Death ICD-10” and “Guidelines for Coding Diseases According to ICD-10” at Medical Examination and Treatment Facilities* (in Vietnamese).
- [4] L.T.H. Vu, Q.T.T. Bui, L.Q. Khuong, et al. (2022) “Trend of metabolic risk factors among the population aged 25-64 years for non-communicable diseases over time in Vietnam: A time series analysis using national STEPs survey data”, *Frontiers in Public Health*, **10**, DOI: 10.3389/fpubh.2022.1045202.
- [5] P.T. Hien, D.T. Hoa (2024), “Attributes of the disability model at Vung Tau hospital for 5 years 2018-2022”, *Vietnam Journal of Community Medicine*, **536**(2), DOI: 10.51298/vmj.v536i2.8954 (in Vietnamese).
- [6] T.Q. Tu, T.N. An, D.T. Hang (2023), “The disease pattern of inpatients at the district medical center from 2018 to 2020”, *Vietnam Journal of Community Medicine*, **526**(1B), DOI: 10.51298/vmj.v526i1B.5456 (in Vietnamese).
- [7] D.Q. Tung (2022), “Study on illnesses situation of in-patients at Le Loi Hospital, Vung Tau city in 2017-2021”, *Can Tho Journal of Medicine and Pharmacy*, **54**, pp.118-24, DOI: 10.58490/ctump.2022i54.367 (in Vietnamese).
- [8] N.T.B. Hoang (2024), “Disease pattern of elderly patients visiting the Cu Chi District Hospital for outpatient care in 2023”, *Thai Binh Journal of Medicine and Pharmacy*, pp.163-167, DOI: 10.62685/tbjmp.2024.3.27 (in Vietnamese).

Đánh giá ảnh hưởng của atropine nồng độ thấp đến chất lượng thị giác trong sinh hoạt hằng ngày của trẻ em cận thị

Trần Đình Minh Huy^{1,2*}, Hạ Thị Xuân Thảo^{2,3}, Trần Hải Yến^{2,3}, Phạm Ngọc Đan Thanh^{2,3}, Nguyễn Lê Hoàng Nguyên¹

¹Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh, 217 Hồng Bàng, phường Chợ Lớn, TP. Hồ Chí Minh, Việt Nam

²Viện Nghiên cứu và Đào tạo Thị giác Hải Yến, 31A Nguyễn Đình Chiểu, phường Tân Định, TP. Hồ Chí Minh, Việt Nam

³Khoa Mắt, Bệnh viện An Sinh, 10 Trần Huy Liệu, phường Phú Nhuận, TP. Hồ Chí Minh, Việt Nam

Ngày nhận bài 5/5/2025; ngày chuyển phản biện 7/5/2025; ngày nhận phản biện 26/5/2025; ngày chấp nhận đăng 30/5/2025

Tóm tắt:

Nghiên cứu đánh giá ảnh hưởng của các nồng độ atropine 0,01; 0,02 và 0,03% lên thị lực nhìn xa, nhìn gần và đánh giá chủ quan về thị giác của trẻ sau 2 tuần sử dụng thuốc. Thử nghiệm lâm sàng phân bố ngẫu nhiên, tiến cứu, mù đôi được thực hiện trên 58 trẻ cận thị từ 8 đến 12 tuổi trong 6 tháng tại Khoa Mắt, Bệnh viện An Sinh. Kết quả cho thấy, sự thay đổi thị lực nhìn xa và nhìn gần tại thời điểm 2 tuần so với trước điều trị ở 3 nhóm atropine 0,01, 0,02 và 0,03% lần lượt là $-0,01 \pm 0,05$; $0,01 \pm 0,05$; $0,02 \pm 0,09$ LogMAR ($p=0,637$) và $0,03 \pm 0,06$; $0,05 \pm 0,04$; $0,05 \pm 0,06$ LogMAR ($p=0,281$). Tỷ lệ trẻ nhạy cảm ánh sáng sau khi sử dụng thuốc là 20-30% (tùy thuộc nồng độ), đa số ở mức độ nhẹ và không có sự khác biệt giữa các nhóm ($p>0,05$). Các nồng độ atropine khảo sát không gây ảnh hưởng trên thị lực nhìn xa. Thị lực nhìn gần giảm không đáng kể về mặt lâm sàng ở nhóm sử dụng atropine là 0,02 và 0,03%. Hiện tượng nhạy cảm ánh sáng chủ yếu ở mức độ nhẹ.

Từ khóa: atropine nồng độ thấp, chất lượng thị giác, kiểm soát cận thị.

Chỉ số phân loại: 3.2, 3.4

Assessment of the impact of low-dose atropine on visual performance in daily activities of children with myopia

Dinh Minh Huy Tran^{1,2*}, Thi Xuan Thao Ha^{2,3}, Hai Yen Tran^{2,3}, Ngoc Dan Thanh Pham^{2,3}, Le Hoang Nguyen¹

¹University of Medicine and Pharmacy at Ho Chi Minh City, 217 Hong Bang Street, Cho Lon Ward, Ho Chi Minh City, Vietnam

²Hai Yen Vision Research and Training Institute, 31A Nguyen Dinh Chieu Street, Tan Dinh Ward, Ho Chi Minh City, Vietnam

³Department of Ophthalmology, An Sinh Hospital, 10 Chan Huy Lieu Street, Phu Nhuan Ward, Ho Chi Minh City, Vietnam

Received 5 May 2025; revised 26 May 2025; accepted 30 May 2025

Abstract:

The study aimed to assess the impact of 0.01, 0.02, and 0.03% atropine eye drops on distance and near visual acuity in children, as well as their subjective responses over 2 weeks of use. A prospective, double-blinded, randomised clinical trial was conducted on 58 children aged 8-12 years at the Department of Ophthalmology, An Sinh Hospital over 6 months. The differences in best-corrected visual acuity at distance and near between the two-week and baseline visits with 0.01, 0.02, and 0.03% atropine were -0.01 ± 0.05 , 0.01 ± 0.05 , 0.02 ± 0.09 LogMAR ($p=0.637$) and 0.03 ± 0.06 , 0.05 ± 0.04 , 0.05 ± 0.06 LogMAR ($p=0.281$), respectively. The rate of children reporting light sensitivity was 20-30% (depending on concentration), and there were no significant differences between the groups ($p>0.05$). All concentrations of atropine assessed did not have any impact on distance visual acuity. There was a clinically insignificant reduction in near visual acuity in the 0.02 and 0.03% atropine groups. Light sensitivity was mostly rated as mild.

Keywords: low-dose atropine, myopia control, visual performance.

Classification numbers: 3.2, 3.4

*Tác giả liên hệ: Email: minhhuyn.trandinh@ump.edu.vn

1. Đặt vấn đề

Tỷ lệ mắc cận thị đang không ngừng gia tăng trong những năm vừa qua. Ước tính đến năm 2050, cận thị sẽ ảnh hưởng 50% dân số thế giới, tương đương với 5 tỷ người, trong đó có 1 tỷ người bị cận thị nặng [1]. Sự gia tăng nhanh chóng của tỷ lệ cận thị dẫn đến những gánh nặng về sức khỏe cộng đồng liên quan đến giảm thị lực và những bệnh lý tại mắt đi kèm với cận thị nặng [2]. Do đó, kiểm soát cận thị đang là vấn đề bức thiết hiện nay.

Các báo cáo phân tích hệ thống về các phương pháp kiểm soát cận thị cho thấy, thuốc nhỏ mắt chứa atropine là phương pháp hiệu quả nhất, kể đến là kính áp tròng cứng chỉnh hình giác mạc Ortho-K và kính áp tròng điều chỉnh khúc xạ chu biên [3]. Tuy nhiên, vấn đề được đặt ra đối với atropine là việc cân bằng giữa hiệu quả kiểm soát cận thị và tác dụng phụ. Mặc dù atropine liều cao từ 0,5 đến 1% được chứng minh có hiệu quả đáng kể trong việc làm chậm sự tiến triển của trục nhãn cầu, hiện tượng “phản ứng dội” - cận thị gia tăng lại với tốc độ nhanh hơn sau khi ngưng thuốc cùng với tỷ lệ cao các tác dụng phụ đi kèm như sợ ánh sáng, giảm thị lực nhìn gần lại khiến giới chuyên môn và người sử dụng ngần ngại [4, 5]. Trong những năm gần đây, việc sử dụng atropine nồng độ thấp đang được quan tâm. A. Chia và cs (2016) [6] báo cáo một nghiên cứu kéo dài 5 năm cho thấy, atropine 0,01% làm chậm đáng kể sự tiến triển độ cầu tương đương nhưng lại không có hiệu quả trên trục nhãn cầu. Ngoài ra, nghiên cứu của J. Cooper và cs (2013) [7] cũng cho thấy, nồng độ atropine có thể chấp nhận được về mặt lâm sàng là 0,02%. Tuy nhiên, khuyết điểm chính của nghiên cứu này là cỡ mẫu nhỏ, chỉ có 12 đối tượng. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu với mục đích xác định ảnh hưởng của các nồng độ atropine 0,01, 0,02 và 0,03% lên chất lượng thị giác của trẻ em cận thị nhằm góp phần xác định nồng độ thích hợp để đáp ứng cả hai tiêu chí: kiểm soát cận thị và ít tác dụng phụ.

2. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

2.1. Đối tượng

Nghiên cứu được tiến hành trong 6 tháng tại Khoa mắt, Bệnh viện An Sinh trên đối tượng trẻ em cận thị thỏa các tiêu chuẩn sau:

Tiêu chuẩn lựa chọn: Trẻ em từ 8 đến 12 tuổi, có độ cận tối thiểu -0,5 D và loạn thị không quá -2,0 D, không có tiền sử sử dụng kính áp tròng và thị lực chỉnh kính tối đa từ 8/10 trở lên.

Tiêu chuẩn loại trừ: Có các hiện tượng kích thích, chấn thương hoặc bệnh lý tại mắt; có bệnh hệ thống gây ảnh hưởng có hại đến mắt như đái tháo đường, bệnh Graves và các bệnh tự miễn như viêm cột sống dính khớp, viêm đa khớp, hội chứng Sjögrens và lupus ban đỏ hệ thống; sử dụng hoặc có nhu cầu sử dụng các loại thuốc toàn thân hoặc

tại chỗ có thể làm thay đổi các biểu hiện bình thường của mắt/ảnh hưởng đến tình trạng/sinh lý mắt của đối tượng nghiên cứu theo hướng bất lợi hoặc có lợi, hoặc sử dụng kính tiếp xúc tại thời điểm đăng ký và/hoặc trong thời gian thử nghiệm lâm sàng (thuốc kháng histamine được chấp nhận với điều kiện ngưng thuốc ít nhất 24 giờ trước khi bắt đầu sử dụng sản phẩm thử nghiệm và không sử dụng thuốc trong suốt quá trình thử nghiệm lâm sàng); có tiền sử phẫu thuật mắt; đang hoặc có tiền sử điều trị kiểm soát cận thị trong vòng 12 tuần trước khi tham gia thử nghiệm; chống chỉ định sử dụng atropine như bệnh phổi, bệnh lý tim mạch và rối loạn tăng động giảm chú ý; dị ứng hoặc không dung nạp với bất kỳ thành phần nào của thuốc nhỏ mắt chứa atropine và các dẫn xuất kháng thụ thể muscarinic khác.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: Thử nghiệm lâm sàng phân bố ngẫu nhiên, tiền cứu, mù đôi.

Cỡ mẫu và phương pháp lấy mẫu: Chọn mẫu thuận tiện, dự kiến 60 trẻ (20 trẻ sử dụng atropine 0,01%, 20 trẻ sử dụng atropine 0,02% và 20 trẻ sử dụng atropine 0,03%).

Các bước tiến hành nghiên cứu: Sau khi ký bản đồng thuận tham gia nghiên cứu, trẻ được chia ngẫu nhiên vào một trong ba nhóm: A, B hoặc C (tương ứng với atropine 0,01; 0,02 hoặc 0,03%).

Tại lần khám ban đầu, thông tin về tuổi và giới tính được thu thập. Trẻ được đo khúc xạ chủ quan, thị lực nhìn xa chỉnh kính tối đa với bảng Snellen ở khoảng cách 5 m và thị lực nhìn gần có chỉnh kính với bảng ETDRS ở khoảng cách 40 cm, đo nhãn áp bằng Tono-Pen (Reichert Technologies, Reichert, Inc., Depew) và kiểm tra tình trạng mắt bằng đèn sinh hiển vi (SL 115 Classic, Carl Zeiss Meditec, Đức). Sau đó, trẻ được phát 20 tép thuốc nhỏ mắt atropine, dạng sử dụng một lần, không chất bảo quản (Customcare Compounding Pharmacy, Dural, NSW, Úc). Thuốc được nhỏ hằng ngày vào buổi tối, mỗi mắt một giọt, trong 2 tuần và bảo quản ở nhiệt độ từ 10 đến 20°C. Nghiên cứu viên, trẻ và cha mẹ bị làm mù về loại thuốc mà trẻ đang sử dụng.

Tại lần khám 3 ngày và khám 2 tuần, trẻ được đo thị lực nhìn xa chỉnh kính tối đa, thị lực nhìn gần có chỉnh kính, nhãn áp, đồng thời được yêu cầu điền vào bảng câu hỏi về chất lượng thị giác khi nhìn bảng ở trường học, xem ti vi và khi sử dụng điện thoại, đọc sách vở, làm bài tập về nhà. Câu trả lời bao gồm nhiều lựa chọn: “luôn luôn nhìn mờ”, “thường xuyên nhìn mờ”, “thỉnh thoảng nhìn mờ”, “nhìn rõ”. Trẻ cũng được hỏi về cảm nhận khi chơi thể thao hoặc sinh hoạt ở ngoài trời; câu trả lời đi kèm bao gồm “như bình thường”, “hơi chói”, “chói ở mức trung bình”, “rất chói”. Bên dưới mỗi câu trả lời có hình ảnh đánh giá mặt cười tương ứng.

Chỉ tiêu nghiên cứu: Sự thay đổi thị lực nhìn xa chính kính tối đa sau 2 tuần sử dụng thuốc; sự thay đổi thị lực nhìn gần có chính kính sau 2 tuần sử dụng thuốc; đánh giá chủ quan của trẻ về chất lượng thị giác sau 2 tuần sử dụng thuốc.

Thống kê xử lý số liệu: Nhập số liệu và xử lý số liệu bằng phần mềm Microsoft Excel 2016 và SPSS 25.0. Các biến liên tục được trình bày dưới dạng trung bình và độ lệch chuẩn, khoảng tin cậy 95%. Các biến định tính được trình bày dưới dạng tỷ lệ phần trăm (%). Sử dụng kiểm định ANOVA hoặc kiểm định Kruskal-Wallis cho biến liên tục. Sử dụng kiểm định khi bình phương cho các biến phân loại. $p < 0,05$ được xem là có ý nghĩa thống kê.

2.3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu được Hội đồng Đạo đức trong nghiên cứu Y sinh học Bệnh viện An Sinh chấp thuận (mã số CS/AS/18/07) ngày 23/1/2018, tuân thủ Tuyên ngôn Helsinki về thử nghiệm trên đối tượng con người.

Bảng 1. Đặc điểm của các nhóm nghiên cứu.

Biến số	Atropine 0,01%	Atropine 0,02%	Atropine 0,03%	Tổng số	p
Số lượng trẻ	21	19	17	57	
Giới (nam: nữ)	10:11	13:6	7:10	30:27	0,222
Tuổi (năm)	9,2±1,9 [8,3; 10,1]	9,1±1,7 [8,3; 9,9]	9,5±1,3 [8,8; 10,2]	9,3±1,7 [8,8; 9,7]	0,764
Nhãn áp	16,77±2,08 [16,12; 17,42]	16,98±3,25 [15,91; 18,05]	17,20±2,67 [16,26; 18,12]	16,97±2,67 [16,47; 17,46]	0,819
Độ cầu tương đương (D)	-3,66±1,95 [-4,26; -3,05]	-3,22±1,45 [-3,69; -2,74]	-3,73±1,93 [-4,40; -3,05]	-3,53±1,79 [-3,86; -3,20]	0,417
Thị lực nhìn xa chính kính tối đa (logMAR)	0,03±0,05 [0,02; 0,05]	0,03±0,03 [0,02; 0,04]	0,03±0,03 [0,02; 0,04]	0,03±0,04 [0,02; 0,04]	0,875
Thị lực nhìn gần (logMAR)	0,08±0,06 [0,06; 0,10]	0,09±0,06 [0,07; 0,10]	0,06±0,04 [0,05; 0,08]	0,08±0,05 [0,07; 0,09]	0,159

Bảng 2. Sự thay đổi thị lực nhìn xa theo thời gian.

Thời gian	Nồng độ	n (mắt)	Thị lực nhìn xa	p
Trước điều trị	Atropine 0,01%	42	0,03±0,05 [0,02; 0,05]	0,875
	Atropine 0,02%	38	0,03±0,03 [0,02; 0,04]	
	Atropine 0,03%	34	0,03±0,03 [0,02; 0,04]	
3 ngày so với trước điều trị	Atropine 0,01%	42	0,00±0,04 [-0,01; 0,01]	0,435
	Atropine 0,02%	38	0,01±0,04 [0,00; 0,02]	
	Atropine 0,03%	34	0,00±0,02 [-0,01; 0,00]	
2 tuần so với trước điều trị	Atropine 0,01%	42	-0,01±0,05 [-0,02; 0,01]	0,637
	Atropine 0,02%	38	0,01±0,05 [-0,01; 0,03]	
	Atropine 0,03%	34	0,02±0,09 [-0,01; 0,05]	

3. Kết quả

3.1. Đặc điểm của đối tượng tham gia nghiên cứu

Nghiên cứu của chúng tôi được thực hiện trên 58 trẻ, phân bố ngẫu nhiên vào một trong ba nhóm: atropine 0,01% (21 trẻ), atropine 0,02% (19 trẻ) và atropine 0,03% (18 trẻ). Có 57 trẻ hoàn thành 2 tuần thử nghiệm và 1 trẻ thuộc nhóm atropine 0,03% bỏ theo dõi và không liên lạc được để xác định nguyên nhân (bảng 1).

Trẻ tham gia nghiên cứu có độ tuổi trung bình là 9,3±1,7 tuổi, với tỷ lệ nam: nữ là 30:27, độ cầu tương đương trung bình là -3,53±1,79 D. Không có sự khác biệt về tuổi, giới, nhãn áp, độ cầu tương đương, thị lực nhìn xa chính kính tối đa và thị lực nhìn gần giữa 3 nhóm tại thời điểm tham gia nghiên cứu. Điều này đảm bảo tính đồng nhất giữa các nhóm nghiên cứu.

3.2. Sự thay đổi thị lực nhìn xa

Ở cả ba nhóm, thị lực nhìn xa của trẻ tại thời điểm 3 ngày và 2 tuần sau khi nhỏ atropine thay đổi không có ý nghĩa thống kê so với trước điều trị (bảng 2).

Bảng 3. Sự thay đổi thị lực nhìn gần theo thời gian.

Thời gian	Nồng độ	n(mắt)	Thị lực nhìn gần	p
Trước điều trị	Atropine 0,01%	42	0,08±0,06 [0,06; 0,10]	0,159
	Atropine 0,02%	38	0,09±0,06 [0,07; 0,10]	
	Atropine 0,03%	34	0,06±0,04 [0,05; 0,08]	
3 ngày so với trước điều trị	Atropine 0,01%	42	0,01±0,08 [-0,02; 0,04]	0,572
	Atropine 0,02%	38	0,03±0,08 [0,00; 0,05]	
	Atropine 0,03%	34	0,04±0,08 [0,01; 0,06]	
2 tuần so với trước điều trị	Atropine 0,01%	42	0,03±0,06 [0,01; 0,05]	0,281
	Atropine 0,02%	38	0,05±0,04 [0,04; 0,07]	
	Atropine 0,03%	34	0,05±0,06 [0,03; 0,08]	

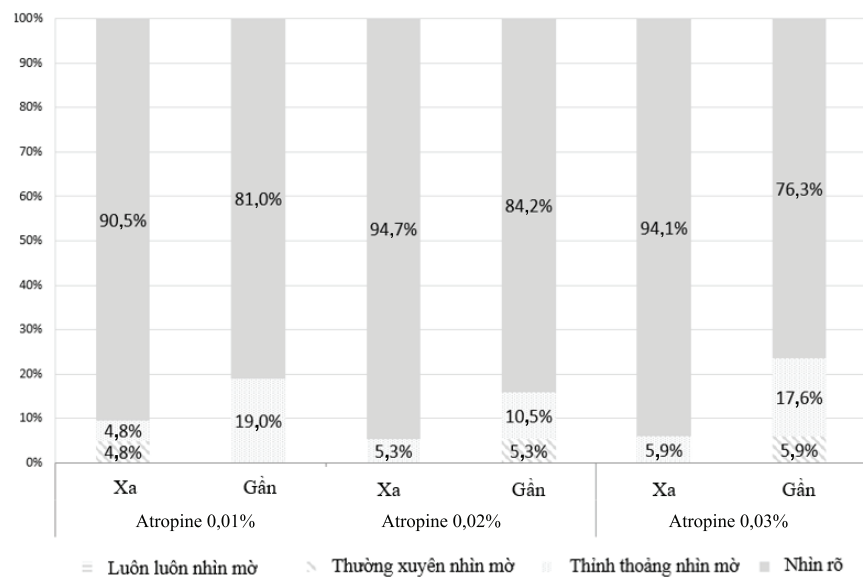
3.3. Sự thay đổi thị lực nhìn gần

Thị lực nhìn gần của trẻ nhỏ atropine 0,02 và 0,03% tại thời điểm 3 ngày và 2 tuần giảm so với trước điều trị. Tuy nhiên, sự thay đổi thị lực nhìn gần ở cả 3 nồng độ atropine khác biệt không có ý nghĩa thống kê. Điều này cho thấy, atropine 0,02 và 0,03% gây giảm thị lực nhìn gần nhưng không đáng kể so với atropine 0,01% (bảng 3).

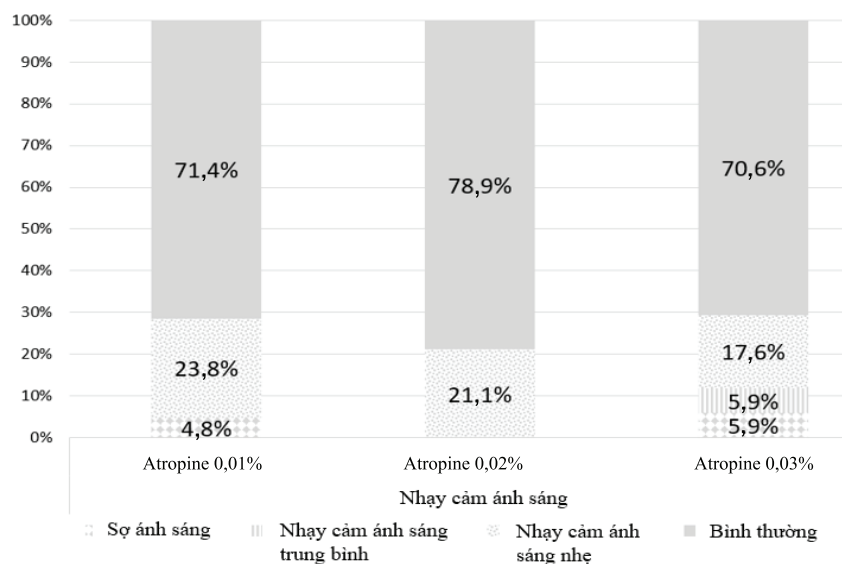
3.4. Đánh giá chủ quan của trẻ về chất lượng thị giác

Sau 2 tuần sử dụng atropine, chỉ một tỷ lệ nhỏ (<10%) trẻ cho biết có hiện tượng nhìn xa mờ, trong khi tỷ lệ trẻ báo cáo hiện tượng nhìn gần mờ nhiều hơn (16 đến 23% tùy thuộc nồng độ atropine sử dụng). Hầu hết hiện tượng nhìn gần mờ chỉ thỉnh thoảng xảy ra, riêng với nồng độ atropine 0,02 và 0,03% mỗi nhóm có 1 trẻ báo cáo thường xuyên nhìn gần mờ. Tuy nhiên, thị lực nhìn gần của hai trẻ này vào thời điểm 2 tuần là 0,1 LogMAR (tương đương với cỡ chữ N4) và không thay đổi so với thời điểm trước điều trị. Sự khác biệt giữa các nhóm không có ý nghĩa thống kê ($p>0,05$) (hình 1).

Tỷ lệ trẻ có hiện tượng nhạy cảm ánh sáng sau 2 tuần sử dụng atropine 0,01, 0,02 và 0,03% lần lượt là 28,6, 21,1 và 29,4%. Nhóm atropine 0,01 và 0,03% có 1 trẻ cho biết có hiện tượng sợ ánh sáng ở mỗi nhóm, trong khi ở nhóm atropine 0,02% hiện tượng nhạy cảm ánh sáng chỉ được ghi nhận ở mức độ nhẹ. Sự khác biệt giữa các nhóm không có ý nghĩa thống kê ($p>0,05$) (hình 2).



Hình 1. Tỷ lệ trẻ báo cáo nhìn mờ tại thời điểm 2 tuần.



Hình 2. Tỷ lệ trẻ báo cáo nhạy cảm với ánh sáng tại thời điểm 2 tuần.

4. Bàn luận

Mặc dù atropine được cho là có thể ảnh hưởng đến thị lực nhìn xa thông qua cơ chế tăng quang sai do giãn đồng tử gây ra [8], số lượng các nghiên cứu có thu thập dữ liệu thị lực của trẻ sau khi sử dụng atropine còn hạn chế. Phân tích hệ thống của A. Ha và cs (2022) [9] cho thấy, chỉ có atropine 0,1% gây giảm thị lực nhìn xa, các atropine nồng độ thấp (<0,1%) không gây ảnh hưởng. Điều này phù hợp với kết quả nghiên cứu của chúng tôi, có thể tác dụng giãn đồng tử do atropine nồng độ thấp gây ra không đủ để tạo thay đổi quang sai ảnh hưởng đến thị lực nhìn xa.

Giảm thị lực nhìn gần được lý giải bởi tác dụng giảm biên độ điều tiết 0,3-2D của atropine liều thấp, tuy nhiên báo cáo của J.C. Yam và cs (2019) [10] cho thấy, không có sự khác biệt về thay đổi thị lực nhìn gần giữa trẻ sử dụng giả dược, atropine 0,01, 0,025 và 0,05%. Nghiên cứu ATOM2 cũng cho kết quả atropine 0,01% gây giảm 2-3D biên độ điều tiết nhưng không gây giảm thị lực nhìn gần đáng kể. Nguyên nhân là do biên độ điều tiết ở trẻ 6-12 tuổi >10D, do đó với mức sụt giảm 2-3D trẻ vẫn có khả năng nhìn gần tốt; trong khi atropine nồng độ cao 0,1 và 0,5% lại gây giảm biên độ điều tiết khoảng 10D, dẫn đến các triệu chứng khó chịu khi nhìn gần [6]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, atropine 0,01, 0,02 và 0,03% cũng cho thấy mức độ giảm thị lực nhìn gần tương tự nhau và không đáng kể về mặt lâm sàng.

Tóm lại, kết quả nghiên cứu cho thấy, cả ba nồng độ atropine gây ra những thay đổi không đáng kể lên chức năng thị giác của trẻ, trẻ vẫn duy trì được mức thị lực nhìn xa và nhìn gần đủ để đáp ứng nhu cầu học tập và sinh hoạt hằng ngày. Khoảng 20-30% trẻ sau khi sử dụng thuốc có hiện tượng nhạy cảm ánh sáng nhưng đa số ở mức độ nhẹ và không bị buộc phải ngưng sử dụng thuốc.

Điểm mạnh của nghiên cứu là sự phân nhóm ngẫu nhiên, đảm bảo tính đồng nhất giữa các nhóm, thể hiện bằng việc các thông số trước điều trị khác biệt không có ý nghĩa thống kê. Ngoài ra, thử nghiệm kéo dài 2 tuần, đủ thời gian để atropine thể hiện ảnh hưởng lên chất lượng thị giác. Tuy nhiên, chúng tôi đánh giá đáp ứng chủ quan của trẻ bằng việc sử dụng bảng câu hỏi và điều này có thể gây ra các sai số thông tin như sai số nhớ lại, sai số thiên vị.

5. Kết luận

Cả ba nồng độ atropine khảo sát đều không gây ảnh hưởng lên thị lực nhìn xa của trẻ. Atropine 0,02 và 0,03% gây giảm thị lực nhìn gần không đáng kể (0,05 LogMAR). Khoảng 20-30% trẻ nhạy cảm ánh sáng sau khi sử dụng thuốc nhưng đa số ở mức độ nhẹ. Không có trẻ nào ngưng sử dụng thuốc do tác dụng phụ.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] B.A. Holden, T.R. Fricke, D.A. Wilson, et al. (2016), "Global prevalence of myopia and high myopia and temporal trends from 2000 through 2050", *Ophthalmology*, **123**(5), pp.1036-1042, DOI: 10.1016/j.ophtha.2016.01.006.
- [2] Y. Du, J. Meng, W. He, et al. (2024), "Complications of high myopia: An update from clinical manifestations to underlying mechanisms", *Advances in Ophthalmology Practice and Research*, **4**(3), pp.156-163, DOI: 10.1016/j.aopr.2024.06.003.
- [3] J. Huang, D. Wen, Q. Wang, et al. (2016), "Efficacy comparison of 16 interventions for myopia control in children: A network meta-analysis", *Ophthalmology*, **123**(4), pp.697-708, DOI: 10.1016/j.ophtha.2015.11.010.
- [4] S.L. Pineles, R.T. Kraker, D.K.V. Veen, et al. (2017), "Atropine for the prevention of myopia progression in children: A report by the American Academy of Ophthalmology", *Ophthalmology*, **124**(12), pp.1857-1866, DOI: 10.1016/j.ophtha.2017.05.032.
- [5] H.D.M. Tran, P. Sankaridurg, T. Naduvilath, et al. (2021), "A meta-analysis assessing change in pupillary diameter, accommodative amplitude, and efficacy of atropine for myopia control", *Asia-Pacific Journal of Ophthalmology (Phila)*, **10**(5), pp.450-460, DOI: 10.1097/APO.0000000000000414.
- [6] A. Chia, Q.S. Lu, D. Tan (2016), "Five-year clinical trial on atropine for the treatment of myopia 2: Myopia control with atropine 0.01% eyedrops", *Ophthalmology*, **123**(2), pp.391-399, DOI: 10.1016/j.ophtha.2015.07.004.
- [7] J. Cooper, N. Eisenberg, E. Schulman, et al. (2013), "Maximum atropine dose without clinical signs or symptoms", *Optometry and Vision Science*, **90**(12), pp.1467-1472, DOI: 10.1097/OPX.0000000000000037.
- [8] Y. Wang, K. Zhao, Y. Jin, et al. (2003), "Changes of higher order aberration with various pupil sizes in the myopic eye", *Journal of Refractive Surgery*, **19**(2), DOI: 10.3928/1081-597X-20030302-21.
- [9] A. Ha, S.J. Kim, S.R. Shim, et al. (2022), "Efficacy and safety of 8 atropine concentrations for myopia control in children: A network meta-analysis", *Ophthalmology*, **129**(3), pp.322-333, DOI: 10.1016/j.ophtha.2021.10.016.
- [10] J.C. Yam, Y. Jiang, S.M. Tang, et al. (2019), "Low-concentration atropine for myopia progression (LAMP) study: A randomised, double-blinded, placebo-controlled trial of 0.05, 0.025, and 0.01% atropine eye drops in myopia control", *Ophthalmology*, **126**(1), pp.113-124, DOI: 10.1016/j.ophtha.2018.05.029.

Mối liên quan giữa một số yếu tố trầm cảm, rối loạn lo âu, stress, rối loạn giấc ngủ và rối loạn ăn uống ở sinh viên y khoa Trường Đại học Y Dược Thái Bình

Trần Quang Minh¹, Phùng Mạnh Duy¹, Nguyễn Khánh Ly¹, Nguyễn An Tuấn¹, Chu Phương Anh¹, Nguyễn Đức Thái¹, Samath Sony¹, Nguyễn Thị Tuyết Nhung², Vũ Phong Túc^{1*}

¹Trường Đại học Y Dược Thái Bình, 373 Lý Bôn, phường Trần Lãm, tỉnh Hưng Yên, Việt Nam

²Trường Đại học Khoa học và Công nghệ Hà Nội, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam, 18 Hoàng Quốc Việt, phường Nghĩa Đô, Hà Nội, Việt Nam

Ngày nhận bài 2/5/2025; ngày chuyển phản biện 5/5/2025; ngày nhận phản biện 26/5/2025; ngày chấp nhận đăng 29/5/2025

Tóm tắt:

Mục tiêu: Phân tích mối liên quan giữa một số yếu tố trầm cảm, rối loạn lo âu, căng thẳng (stress), rối loạn giấc ngủ và rối loạn ăn uống (ED) ở sinh viên y khoa năm nhất Trường Đại học Y Dược Thái Bình năm 2024-2025. **Phương pháp:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang được thực hiện với 394 sinh viên. Các thang đo EAT-26, PSQI và DASS-21 được sử dụng để thu thập dữ liệu từ sinh viên. **Kết quả:** Nhóm sinh viên thừa cân - béo phì có khả năng ED cao hơn so với nhóm không thừa cân - béo phì với OR=3,21 (95% CI: 1,27-8,08). Bên cạnh đó, sức khỏe tâm thần có mối liên quan với ED. Cụ thể, nhóm sinh viên có triệu chứng trầm cảm có khả năng ED cao gấp 2,43 lần so với nhóm không có triệu chứng trầm cảm, nhóm có triệu chứng rối loạn lo âu có khả năng ED cao hơn so với nhóm không có triệu chứng rối loạn lo âu với OR=2,29 (95% CI: 1,15-4,55), nhóm có triệu chứng stress có khả năng ED cao gấp 2,45 lần so với nhóm không có triệu chứng stress. Ngoài ra, chất lượng giấc ngủ cũng có mối liên quan đến tình trạng ăn uống, nhóm sinh viên có chất lượng giấc ngủ kém có khả năng ED gấp 2,83 lần so với nhóm có chất lượng giấc ngủ tốt. **Kết luận:** Không chỉ sự hiện diện, mà mức độ của các yếu tố liên quan cũng góp phần làm tăng nguy cơ mắc ED.

Từ khóa: rối loạn ăn uống, rối loạn giấc ngủ, rối loạn lo âu, sinh viên y khoa, stress, trầm cảm.

Chỉ số phân loại: 3.2, 3.5

The relationship between depression, anxiety, stress, sleep disorders, and eating disorders among medical students at Thai Binh University of Medicine and Pharmacy

Quang Minh Tran¹, Manh Duy Phung¹, Khanh Ly Nguyen¹, An Tuan Nguyen¹, Phuong Anh Chu¹, Duc Thai Nguyen¹, Samath Sony¹, Thi Tuyen Nhung Nguyen², Phong Tuc Vu^{1*}

¹Thai Binh University of Medicine and Pharmacy, 373 Ly Bon Street, Tran Lam Ward, Hung Yen Province, Vietnam

²University of Science and Technology of Hanoi, Vietnam Academy of Science and Technology, 18 Hoang Quoc Viet Street, Nghia Do Ward, Hanoi, Vietnam

Received 2 May 2025; revised 26 May 2025; accepted 29 May 2025

Abstract:

Objectives: To analyse the relationships between depression, anxiety, stress, sleep disorders, and eating disorders among first-year students at Thai Binh University of Medicine and Pharmacy in 2024 and 2025. **Methods:** A cross-sectional study was conducted among 394 students. The EAT-26, PSQI, and DASS-21 scales were used for accumulating data among the students. **Results:** Overweight and obese students were more likely to have eating disorders than non-overweight students (OR=3.21; 95% CI: 1.27-8.08). Mental health was associated with eating disorders. Specifically, students with symptoms of depression were 2.43 times more likely to have eating disorders than those without symptoms of depression, students with symptoms of anxiety had higher odds of eating disorders than those without anxiety (OR=2.29, 95% CI: 1.15-4.55), students experiencing stress had a 2.45-fold higher risk of eating disorders compared with stress-free students. In addition, sleep quality was also associated with eating, students with poor sleep quality had 2.83 times higher odds of eating disorders than those with good sleep quality. **Conclusions:** The presence, along with the severity of these factors, contributed to an increased risk of eating disorders.

Keywords: anxiety disorders, depression, eating disorders, medical students, sleep disorders, stress.

Classification numbers: 3.2, 3.5

*Tác giả liên hệ: Email: tucvp@tbump.edu.vn

1. Đặt vấn đề

Rối loạn ăn uống là tình trạng hành vi đặc trưng bởi sự rối loạn nghiêm trọng và dai dẳng trong hành vi ăn uống và những suy nghĩ, cảm xúc đau khổ liên quan, có thể ảnh hưởng lớn tới chức năng thể chất, tâm lý và xã hội. Chứng rối loạn này thường ảnh hưởng đến khoảng 5% dân số, trong đó phát triển nhất ở tuổi vị thành niên và thanh thiếu niên [1]. Người mắc ED thường là mạn tính và nghiêm trọng, có thể ảnh hưởng xấu đến sức khỏe và thậm chí đến tính mạng nếu không kịp thời điều trị. Hiện vẫn chưa có đánh giá toàn diện có hệ thống về hệ quả của ED [2]. Một nghiên cứu đã chỉ ra gen và tính di truyền đóng vai trò trong tỷ lệ mắc rối loạn ăn uống cao. Tuy nhiên, với sự chăm sóc y tế phù hợp, sinh viên, thể tiếp tục thói quen ăn uống lành mạnh và phục hồi sức khỏe tinh cảm và tâm lý [1].

Tại Việt Nam, chưa có nhiều nghiên cứu mô tả về yếu tố liên quan đến dấu hiệu ED của sinh viên nói chung và sinh viên ngành y khoa nói riêng. Nhằm cung cấp các thông tin có giá trị cho chuyên gia dinh dưỡng và các nhà hoạch định chính sách trong việc đề xuất các can thiệp thích hợp, chúng tôi đã tiến hành nghiên cứu: phân tích mối liên quan giữa một số yếu tố trầm cảm, rối loạn lo âu, stress, rối loạn giấc ngủ và ED ở sinh viên y khoa năm nhất Trường Đại học Y Dược Thái Bình năm 2024-2025.

2. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

2.1. Đối tượng, địa điểm và thời gian nghiên cứu

Đối tượng nghiên cứu: Sinh viên năm thứ nhất chuyên ngành y khoa.

Tiêu chuẩn lựa chọn: Sinh viên năm thứ nhất chuyên ngành y khoa học tập tại Trường Đại học Y Dược Thái Bình trong năm học 2024-2025; đồng ý và tự nguyện tham gia nghiên cứu.

Tiêu chuẩn loại trừ: Sinh viên có mắc một số bệnh mạn tính ảnh hưởng đến chế độ ăn như: đái tháo đường, rối loạn lipid máu, hội chứng ruột kích thích, hội chứng thận hư, bệnh lý gan mật...

Địa điểm nghiên cứu: Trường Đại học Y Dược Thái Bình.

Thời gian nghiên cứu: Tháng 12/2024 đến tháng 4/2025.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang.

Cỡ mẫu: Nghiên cứu áp dụng công thức tính cỡ mẫu như sau:

$$n = Z_{1-\alpha/2}^2 \times \frac{p(1-p)}{d^2}$$

trong đó: n: Cỡ mẫu nghiên cứu; Z: Hệ số tin cậy phụ thuộc vào ngưỡng xác suất α (chọn $\alpha=0,05$ với độ tin cậy 95% thì $Z_{1-\alpha/2}=1,96$); p: Tỷ lệ sinh viên có dấu hiệu rối loạn ăn uống, chọn $p=0,5$; d: Mức sai số tuyệt đối chấp nhận (chọn $d=0,05$).

Thay vào công thức trên, tính được cỡ mẫu nghiên cứu tối thiểu là 384 đối tượng nghiên cứu. Trên thực tế, nghiên cứu được thực hiện trên 394 sinh viên y khoa.

Chọn mẫu: Chọn mẫu ngẫu nhiên trong số sinh viên năm thứ nhất chuyên ngành y khoa chính quy tại Trường Đại học Y Dược Thái Bình năm học 2024-2025 đến khi thu thập đủ cỡ mẫu.

Biến số và chỉ số nghiên cứu: Nhóm biến số về thông tin chung đối tượng nghiên cứu bao gồm: tuổi, giới tính, cân nặng, chiều cao...

Nhóm biến số về: Thực trạng ED theo thang đo EAT-26, thực trạng rối loạn giấc ngủ theo thang đo PSQI, thực trạng về trầm cảm, rối loạn lo âu và căng thẳng qua thang đo DASS-21. Cách tính điểm, phân loại biến số nghiên cứu dựa theo hướng dẫn cụ thể của từng thang đo.

Phương pháp thu thập số liệu: Bảng câu hỏi khảo sát được gửi tới sinh viên thuộc khối ngành y khoa năm nhất Trường Đại học Y Dược Thái Bình qua phần mềm REDCAP. Các câu hỏi phỏng vấn được mã hóa và kiểm tra đảm bảo độ chính xác. Bảng câu hỏi mở đầu bằng lời mời tới sinh viên tham gia nghiên cứu, nhấn mạnh tầm quan trọng và giá trị của sự đóng góp từ họ, đồng thời yêu cầu sự trung thực trong câu trả lời. Bên cạnh đó, trình bày mục tiêu của nghiên cứu, cam kết bảo mật danh tính người tham gia và bày tỏ lời cảm ơn đến người tham gia nghiên cứu.

Phương pháp xử lý và phân tích số liệu: Số liệu được phân tích bằng phần mềm Excel, phần mềm Python. Kết quả nghiên cứu được trình bày là các bảng số lượng, tỷ lệ %, tỷ suất chênh OR và khoảng tin cậy 95% CI.

2.3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu đã được thông qua và phê duyệt bởi Hội đồng khoa học module dự án học thuật, Trường Đại học Y Dược Thái Bình theo Quyết định số 2256/QĐ-YDTB ngày 20/12/2024.

Sinh viên tham gia nghiên cứu sẽ được giải thích rõ về nội dung của nghiên cứu. Sinh viên có quyền từ chối tham gia nghiên cứu. Nghiên cứu chỉ quan sát thu thập số liệu, không can thiệp trên đối tượng. Mọi thông tin thu thập được giữ kín, được xử lý và trình bày dưới dạng dữ liệu tổng hợp, không đề cập đến bất kỳ cá nhân cụ thể nào. Dữ liệu này chỉ được sử dụng cho mục đích nghiên cứu và không phục vụ cho bất kỳ mục đích nào khác.

3. Kết quả

Kết quả bảng 1 cho thấy, hầu hết đối tượng nghiên cứu là nhóm 18-20 tuổi (93,9%), tiếp theo là nhóm ≥ 23 tuổi (5,3%) và thấp nhất là nhóm 21-22 tuổi. Về giới tính, nữ (56,6%) chiếm tỷ lệ nhiều hơn nam (43,4%).

Bảng 1. Đặc điểm chung của sinh viên y khoa (n=394).

Đặc điểm	Số lượng	Tỷ lệ (%)
Nhóm tuổi	18-20 tuổi	370
	21-22 tuổi	3
	≥ 23 tuổi	21
Giới tính	Nam	171
	Nữ	223

Kết quả bảng 2 cho thấy, nhóm sinh viên thừa cân - béo phì có khả năng ED cao hơn so với nhóm sinh viên không thừa cân - béo phì với mỗi liên quan OR=3,21 (95% CI: 1,27-8,08).

Bảng 2. Mỗi liên quan giữa tỷ lệ thừa cân - béo phì và rối loạn ăn uống (n=394).

Thừa cân - béo phì	Rối loạn ăn uống (số lượng, tỷ lệ %)		OR (95% CI)
	Có	Không	
Có	8 (38,1)	13 (61,9)	3,21 (1,27-8,08)
Không	60 (16,1)	313 (83,9)	

Kết quả bảng 3 cho thấy, nhóm sinh viên có triệu chứng trầm cảm có khả năng ED cao hơn so với nhóm sinh viên không có triệu chứng trầm cảm, với mỗi liên quan OR=2,43 (95% CI: 1,27-4,63).

Bảng 3. Mỗi liên quan giữa trầm cảm và rối loạn ăn uống (n=394).

Triệu chứng trầm cảm	Rối loạn ăn uống (số lượng, tỷ lệ %)		OR (95% CI)
	Có	Không	
Có	55 (20,1)	207 (79,9)	2,43 (1,27-4,63)
Không	13 (9,8)	119 (90,2)	

Kết quả bảng 4 cho thấy, mô tả mỗi liên quan giữa triệu chứng rối loạn lo âu và ED. Trong đó, nhóm sinh viên có triệu chứng rối loạn lo âu có khả năng ED cao hơn so với nhóm sinh viên không triệu chứng rối loạn lo âu, với mỗi liên quan OR=2,29 (95% CI: 1,15-4,55).

Bảng 4. Mỗi liên quan giữa rối loạn lo âu và rối loạn ăn uống (n=394).

Triệu chứng rối loạn lo âu	Rối loạn ăn uống (số lượng, tỷ lệ %)		OR (95% CI)
	Có	Không	
Có	57 (20,1)	226 (79,9)	2,29 (1,15-4,55)
Không	11 (9,9)	100 (90,1)	

Kết quả bảng 5 cho thấy, nhóm sinh viên có triệu chứng stress có khả năng ED cao hơn so với nhóm sinh viên không có triệu chứng stress, với mỗi liên quan OR=2,45 (95% CI: 1,41-4,26).

Bảng 5. Mối liên quan giữa stress và dấu hiệu rối loạn ăn uống (n=394).

Triệu chứng stress	Rối loạn ăn uống (số lượng, tỷ lệ %)		OR (95% CI)
	Có	Không	
Có	46 (23,5)	150 (76,5)	2,45
Không	22 (11,1)	176 (88,9)	(1,41-4,26)

Kết quả bảng 6 cho thấy, nhóm sinh viên có chất lượng giấc ngủ kém có khả năng ED cao hơn so với nhóm sinh viên có chất lượng giấc ngủ tốt, với mối liên quan OR=2,83 (95% CI: 1,51-5,3).

Bảng 6. Mối liên quan giữa chất lượng giấc ngủ và rối loạn ăn uống (n=394).

Chất lượng giấc ngủ	Rối loạn ăn uống (số lượng, tỷ lệ %)		OR (95% CI)
	Có	Không	
Kém	54 (22,3)	188 (77,7)	2,83
Tốt	14 (9,2)	138 (90,8)	(1,51-5,3)

4. Bàn luận

Nghiên cứu thông qua cuộc điều tra cắt ngang đã được thực hiện trên 394 sinh viên năm thứ nhất, chuyên ngành y khoa tại Trường Đại học Y Dược Thái Bình năm 2024-2025. Kết quả nghiên cứu đã xác định tỷ lệ sinh viên thừa cân - béo phì có khả năng ED cao gấp 2,36 lần so với sinh viên không thừa cân - béo phì, với OR=3,21 (95% CI: 1,27-8,08). Kết quả này cũng phù hợp với nghiên cứu vào năm 2021 tại Pháp, với tỷ lệ mắc ED ở những sinh viên có tình trạng thừa cân - béo phì, cao hơn đáng kể và có xu hướng tăng dần [3]. Tại Hoa Kỳ, một nghiên cứu với mẫu đại diện toàn quốc gồm 9.282 người được đánh giá vào năm 2001-2003 cho thấy, 42% người từng mắc ED ở bất kỳ giai đoạn nào trong cuộc đời đều bị béo phì tại thời điểm khảo sát [4]. Điều này cho thấy, mối liên kết hai chiều giữa ED và BMI (chỉ số khối cơ thể). Ngoài ra, béo phì còn có thể là một trong những hậu quả lâu dài của ED và có thể ảnh hưởng đến sức khỏe về lâu dài.

Ngoài ra, kết quả nghiên cứu cũng phát hiện mối liên hệ giữa sức khỏe tâm thần và ED, các khía cạnh liên quan được nhắc đến ở đây bao gồm: trầm cảm, rối loạn lo âu, stress. Cụ thể, nhóm sinh viên có triệu chứng trầm cảm có tỷ lệ có ED cao gấp 2,43 lần nhóm sinh viên không có triệu chứng trầm cảm; sinh viên có triệu chứng rối loạn lo âu có ED cao gấp 2,29 lần so với sinh viên không có triệu chứng rối loạn lo âu; nhóm sinh viên có triệu chứng stress có tỷ lệ có dấu hiệu ED cao gấp 2,45 lần sinh viên không có triệu chứng stress. Kết quả này có xu hướng tương đồng với nghiên cứu của D.D. Tan và cs (2020) [5] khi nghiên cứu trên nhóm đối tượng là học sinh tại Trường THCS số 1 xã Phù Cát, huyện Phù Cát, tỉnh Bình Định (trước sáp nhập). Kết quả chỉ ra so với nhóm học sinh bình thường, tỷ lệ mắc ED ở nhóm học sinh trầm cảm cao hơn 1,5 lần (KTC 95%; p=0,009), ở nhóm học sinh lo âu cao gấp 1,5 lần (KTC 95%; p=0,0035) và nhóm học sinh có căng thẳng cao gấp 1,7 lần (KTC 95%; p=0,0385) [5]. Sự khác biệt về mức độ có thể liên quan đến cỡ mẫu, nhóm đối tượng nghiên cứu nhưng sự tương đồng về xu hướng đã khẳng định mối liên quan chặt chẽ giữa trầm cảm, rối loạn lo âu, stress với ED. Các khía cạnh của sức khỏe tâm thần không chỉ có mối liên hệ, mà còn có thể đóng vai trò như những yếu tố góp phần làm gia tăng nguy cơ phát triển ED.

Bên cạnh đó, chúng tôi còn nhận thấy, chất lượng giấc ngủ cũng có mối liên quan, khi sinh viên có chất lượng giấc ngủ kém có tỷ lệ ED cao gấp 2,83 lần so với sinh viên có chất lượng giấc ngủ tốt. Kết quả này tương ứng với một nghiên cứu ở Tây Ban Nha, trong đó chỉ ra rằng, những người có chất lượng giấc ngủ kém (OR=1,85, 95% CI 1,08-3,17, p=0,025) và thời gian ngủ ban đêm ≤ 6 giờ (OR=4,14, 95% CI 2,00-8,57, p<0,01) có nguy cơ cao mắc ED [6]. Điều này không chỉ cho thấy mối liên quan, mà còn khẳng định nguy cơ đáng báo động cho hành vi ED khi có thời gian ngủ không đạt tiêu chuẩn.

5. Kết luận

Một số yếu tố liên quan như thừa cân - béo phì, trầm cảm, rối loạn lo âu, stress và chất lượng giấc ngủ có mối liên quan có ý nghĩa thống kê với ED. Không chỉ sự có mặt các yếu tố trên, mà mức độ tác động của yếu tố liên quan cũng góp phần tăng nguy cơ ED trong sinh viên.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

[1] American Psychiatric Association (2023), “What are eating disorders?”, <https://www.psychiatry.org:443/patients-families/eating-disorders/what-are-eating-disorders>, accessed 20 May 2025.

[2] M. Solmi, F. Monaco, M. Højlund, et al. (2024), “Outcomes in people with eating disorders: A transdiagnostic and disorder-specific systematic review, meta-analysis and multivariable meta-regression analysis”, *World Psychiatry*, **23**(1), pp.124-138, DOI: 10.1002/wps.21182.

[3] M.P. Tavoracci, J. Ladner, P. Déchelotte (2021), “Sharp increase in eating disorders among university students since the COVID-19 pandemic”, *Nutrients*, **13**(10), DOI: 10.3390/nu13103415.

[4] J.I. Hudson, E. Hiripi, H.G. Pope, et al. (2007), “The prevalence and correlates of eating disorders in the National Comorbidity Survey Replication”, *Biol. Psychiatry*, **61**(3), pp.348-358, DOI: 10.1016/j.biopsych.2006.03.040.

[5] D.D. Tan, N.T. Nguyen, N.N. Bich (2020), “Eating disorder (anorexia) and related factors in pupils in Phu Cat 1 Secondary School, Phu Cat district, Binh Dinh province”, *Vietnam Journal of Preventive Medicine*, **30**(8), pp.133-139, DOI: 10.51403/0868-2836/2020/143 (in Vietnamese).

[6] T.O.M.D. Passos, A.E. Mesas, N. Beneit, et al. (2024), “Are sleep parameters and chronotype associated with eating disorder risk? A cross-sectional study of university students in Spain”, *J. Clin. Med.*, **13**(18), DOI: 10.3390/jcm13185482.

Nghiên cứu tác dụng kháng khuẩn, kháng viêm của cao nước toàn phần cây Me chua đất hoa vàng (*Oxalis corniculata* L.)

Nguyễn Thị Bé, Đào Thị Thanh Thảo, Đoàn Văn Viên*

Khoa Dược, Trường Đại học Lạc Hồng, 10 Huỳnh Văn Nghệ, phường Trần Biên, tỉnh Đồng Nai, Việt Nam

Ngày nhận bài 7/3/2025; ngày chuyển phản biện 9/3/2025; ngày nhận phản biện 15/4/2025; ngày chấp nhận đăng 19/4/2025

Tóm tắt:

Me chua đất hoa vàng (*Oxalis corniculata* L.) thường được sử dụng trong y học cổ truyền với tác dụng kháng khuẩn, kháng viêm và chữa lành vết thương. Tuy nhiên, tác dụng dược lý của Me chua đất hoa vàng vẫn chưa có nhiều nghiên cứu được công bố tại Việt Nam. Do đó, nghiên cứu này được tiến hành giúp đánh giá hoạt tính kháng khuẩn và kháng viêm của cao nước toàn phần (CNTP) từ cây Me chua đất hoa vàng. Tác dụng kháng khuẩn được xác định bằng phương pháp khuếch tán trên đĩa thạch đối với *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* và *Pseudomonas aeruginosa*. Hoạt tính kháng viêm được đánh giá thông qua mô hình gây phù chân chuột bằng carrageenan. Kết quả cho thấy, CNTP có tác dụng kháng khuẩn với *S. aureus* (vòng ức chế 11 mm) ở liều 300 mg/ml nhưng không có tác dụng rõ rệt đối với *E. coli* và *P. aeruginosa*. Trong mô hình phù chân chuột, CNTP liều 1000 mg/kg có tác dụng làm giảm độ sưng phù chân tương đương ibuprofen 7,5 mg/kg từ ngày 1 đến 6, trong khi liều 500 mg/kg có tác dụng tương tự vào các ngày 1, 2 và 4. Kết quả này gợi mở khả năng ứng dụng của Me chua đất hoa vàng trong nghiên cứu và phát triển dược phẩm có nguồn gốc từ dược liệu.

Từ khoá: cao chiết nước, kháng khuẩn, kháng viêm, Me chua đất hoa vàng.

Chỉ số phân loại: 3.4, 3.5

Study on antibacterial and anti-inflammatory activities of the total aqueous extract from *Oxalis corniculata* L.

Thi Be Nguyen, Thi Thanh Thao Dao, Van Vien Doan*

Faculty of Pharmacy, Lac Hong University, 10 Huynh Van Nghe Street, Tran Bien Ward, Dong Nai Province, Vietnam

Received 7 March 2025; revised 15 April 2025; accepted 19 April 2025

Abstract:

Oxalis corniculata L. is a medicinal plant traditionally used for its antibacterial, anti-inflammatory, and wound-healing properties. However, studies on the pharmacological effects of *O. corniculata* L. remain limited in Vietnam. This study aimed to evaluate the antibacterial and anti-inflammatory activities of the total aqueous extract (TAE) from *O. corniculata* L.. The antibacterial activity was determined using the agar diffusion method against *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, and *Pseudomonas aeruginosa*. The anti-inflammatory activity was assessed in mice using the carrageenan-induced paw edema model. The results showed that TAE exhibited antibacterial activity against *S. aureus* (11 mm inhibition zone) at a concentration of 300 mg/ml but showed no significant activity against *E. coli* and *P. aeruginosa*. In the paw edema model, 1000 mg/kg of TAE reduced paw swelling comparable to ibuprofen (7.5 mg/kg) from day 1 to day 6, while 500 mg/kg showed similar effects on days 1, 2, and 4. These findings suggest the potential application of *O. corniculata* L. in pharmaceutical research and development.

Keywords: antibacterial, anti-inflammatory, aqueous extract, *Oxalis corniculata* L..

Classification numbers: 3.4, 3.5

*Tác giả liên hệ: Email: vanviendoan@lhu.edu.vn

1. Đặt vấn đề

Me chua đất hoa vàng (*Oxalis corniculata* L.) thuộc họ Chua me đất (Oxalidaceae) là một loại cây thân thảo nhỏ, mọc phổ biến ở nhiều quốc gia trên thế giới, trong đó có Việt Nam. Trong dân gian, Me chua đất hoa vàng được sử dụng điều trị nhiều bệnh lý bao gồm tẩy sán, tẩy giun, điều kinh, chữa bệnh scorbur, thông tiểu tiện, trị viêm niệu đạo, bong gân, sát trùng và làm lành vết thương [1]. Các báo cáo khoa học đã cho thấy tác dụng bảo vệ gan do độc tính của paracetamol, cũng như khả năng chống oxy hóa của cây [2]. M.S. Rahman và cs (2010) [3] đã làm rõ khả năng kháng khuẩn của Me chua đất hoa vàng đối với *Shigella* và *Salmonella*. Hoạt tính chống ung thư của dịch chiết ethanol từ Me chua đất hoa vàng cũng đã được chứng minh [4].

Tại Việt Nam, các nghiên cứu về thành phần hóa học, đặc điểm thực vật, hoạt tính chống oxy hóa và kháng khuẩn của Me chua đất hoa vàng đã được báo cáo, cho thấy khả năng kháng một số chủng vi khuẩn [5]. Tuy nhiên, các nghiên cứu về hoạt tính kháng viêm của Me chua đất hoa vàng chưa có nhiều công bố. Do đó, nghiên cứu này được tiến hành nhằm làm sáng tỏ tác dụng kháng khuẩn và kháng viêm của CNTP từ Me chua đất hoa vàng thu hái tại Đồng Nai (trước sáp nhập), góp phần cung cấp cơ sở khoa học ban đầu trong việc sử dụng cây thuốc này trong y học hiện đại, đồng thời là tiền đề để thực hiện các nghiên cứu tiếp theo về các hoạt tính sinh học của cây.

2. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

2.1. Dược liệu

Toàn cây Me chua đất hoa vàng thu hái tại tỉnh Đồng Nai vào tháng 4/2023 và được định danh bằng phương pháp DNA. Đoạn gen được giải trình tự là *rbcL*, có chiều dài 559 bp. Trình tự thu được được đối chiếu với cơ sở dữ liệu GenBank của ngân hàng gen thế giới (NCBI) bằng công cụ BLAST. Kết quả phân tích cho thấy, trình tự này trùng khớp 100% với đoạn gen có mã số AB233943.1 thuộc loài *Oxalis corniculata*.

2.2. Thú vật thử nghiệm

Chuột nhắt trắng chủng ICR được Viện Vắc xin và Sinh phẩm Y tế Nha Trang cung cấp, 6-8 tuần tuổi có trọng lượng trung bình 18-22 g. Chuột được nuôi ổn định một tuần trước

khi làm thử nghiệm. Chuột được nuôi trong những bocal nhựa, được chăm sóc theo quy định tại Quyết định số 141/QĐ-K2ĐT của Bộ Y tế 2015 [6].

2.3. Chủng vi sinh vật

Vi khuẩn *S. aureus* ATCC 29737TM, *E. coli* ATCC 11775TM, *P. aeruginosa* ATCC 10145TM được bảo quản và lưu trữ tại Phòng Thực hành Vi sinh, Trường Đại học Lạc Hồng.

2.4. Phương pháp nghiên cứu

Chiết xuất dược liệu: Me chua đất hoa vàng sau khi được thu hái, mang đi rửa sạch, để khô ráo và sấy ở nhiệt độ 50°C trong 6 giờ. Dược liệu được xay nhuyễn và rây qua rây có đường kính mắt rây 1 mm. Sau đó, tiến hành làm ẩm 500 g bột dược liệu khô (độ ẩm 9,36%) và chiết với 4 lít nước cất ở 60°C trong 5 giờ, lọc qua bông lấy dịch chiết và cô trên bếp cách thủy, thu được 52 g cao đặc toàn phần có độ ẩm là 14,45%.

Định tính flavonoid bằng sắc ký lớp mỏng: Sử dụng 5 g cao Me chua đất hoa vàng hòa vào 10 ml nước cất, sau đó cho 20 ml ethyl acetat (EA) vào lắc phân bố trong thời gian 5 phút, thu lấy dịch EA. Dịch chiết EA được cô đặc đến khoảng 5 ml để làm dung dịch thử, pha luteolin chuẩn với EA làm dung dịch chuẩn. Mẫu thử và chuẩn được chấm lên bản mỏng, sau đó đặt vào bình sắc ký chứa các hệ dung môi khai triển. Khi dung môi chạy đến vạch đích, bản mỏng được lấy ra và làm khô. Soi bản mỏng dưới đèn UV và phun thuốc thử FeCl₃/cồn.

$$\text{Tính hệ số dịch chuyển tương đối } R_r = \frac{a}{c}$$

trong đó: a: khoảng cách từ điểm xuất phát đến tâm của vết mẫu thử; c: khoảng cách từ điểm xuất phát đến tâm của vết chất chuẩn [7].

Khảo sát tác dụng kháng khuẩn: Phương pháp khuếch tán trên đĩa thạch được dùng để xác định tác dụng kháng khuẩn đối với các chủng *S. aureus*, *E. coli*, *P. aeruginosa*. Chuẩn bị môi trường thử nghiệm Mueller Hinton Agar và huyền dịch có độ đục ngang McFarland 0,5 (tương đương khoảng 1,5x10⁸ CFU/ml). Thử nghiệm tác dụng kháng khuẩn của CNTP ở các nồng độ là 100, 200 và 300 mg/ml, chứng dương là penicillin 0,6 mg/ml, chứng âm (nước cất).

Ghi nhận kết quả bằng cách đo đường kính vòng tròn vô khuẩn sau khi ủ mẫu 24 giờ ở nhiệt độ 37°C. Đường kính vòng tròn vô khuẩn ($\emptyset$) được đo và phân loại theo tiêu chuẩn của Johnson (1995): $\emptyset \leq 10$ mm: không có khả năng kháng khuẩn, $11 \leq \emptyset \leq 15$: kháng khuẩn trung bình và $\emptyset \geq 16$ mm: kháng khuẩn mạnh.

2.5. Độc tính cấp

Độc tính cấp: Cho 12 chuột (6 đực và 6 cái) nhịn ăn 12 giờ, sau đó cho uống cao toàn phần với liều duy nhất tối đa có thể cho qua đường uống (0,2 ml/10 g). Ghi nhận tình trạng hoạt động, biểu hiện về hành vi, khả năng tiêu thụ thức ăn, nước uống, tình trạng phân, nước tiểu và số lượng chuột chết trong vòng 72 giờ đầu sau khi dùng thuốc. Sau 72 giờ, nếu chuột không có biểu hiện bất thường hoặc chết, cần theo dõi tiếp tục trong 14 ngày. Số lượng chuột chết trong 72 giờ đầu tiên sẽ định hướng bước tiếp theo của thử nghiệm: có thể tiến hành với liều thấp hơn liều trước hoặc ngưng thử nghiệm. Xác định LD₅₀ theo phương pháp Karber - Behrens [6].

2.6. Khảo sát tác dụng kháng viêm với mô hình phù chân chuột

Chuột được tiêm 0,025 ml carrageenan 1% vào dưới da gan bàn chân phải. Thể tích bàn chân chuột được đo trước và sau 3 giờ gây viêm. Chuột có độ phù chân trên 50% được chọn và chia đều vào các lô thử nghiệm (6 chuột/lô) với độ phù chân chuột trung bình ở các lô tương tự nhau. Các lô được cho uống cao nước toàn phần ở các mức liều 500 mg/kg, 1000 mg/kg, ibuprofen 7,5 mg/kg và nước cất. Tác động kháng viêm được đánh giá bằng cách theo dõi và đo độ sưng phù chân chuột trong 6 ngày liên tiếp sau khi uống cao và thuốc 30 phút [8].

Công thức tính độ sưng phù chân chuột như sau:

$$X\% = \frac{V_t - V_o}{V_o} \times 100\%$$

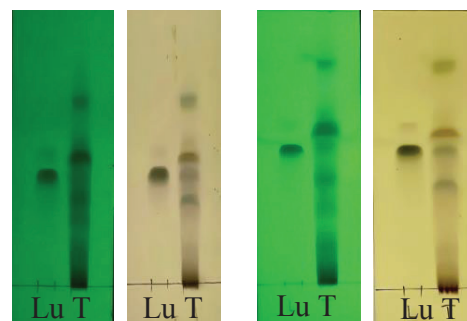
trong đó: X: độ sưng phù (%); V_o: tích chân sinh lý (ml); V_t: thể tích chân được đo sau gây viêm và đo mỗi ngày (ml).

2.7. Xử lý số liệu và thống kê

Số liệu được thể hiện ở dạng số trung bình $\pm$ SD. Sự khác biệt được phân tích bằng phép kiểm Mann - Whitney với độ tin cậy 95% (p<0,05) bằng phần mềm Minitab 19. Đồ thị được vẽ bằng phần mềm Microsoft Excel 2016.

3. Kết quả

3.1. Định tính flavonoid bằng sắc ký lớp mỏng (hình 1)



Hình 1. Kết quả sắc ký lớp mỏng dịch chiết phân đoạn EA với 2 hệ dung môi. (1): EtOAc-CHCl₃-CH₃COOH (80:16:4); (2): EtOAc-CHCl₃ (93:7); Lu: luteolin; T: thử.

Cả hai hệ dung môi đều cho thấy, dịch chiết thử (bên phải) có vết flavonoid trùng với chất chuẩn luteolin (bên trái). Do đó dịch chiết phân đoạn EA có thể chứa flavonoid là luteolin (bảng 1).

Bảng 1. Kết quả hệ số dịch chuyển tương đối của 2 hệ dung môi.

EtOAc-CHCl ₃ -CH ₃ COOH (80:16:4)	EtOAc-CHCl ₃ (93:7)
0,94	1,00

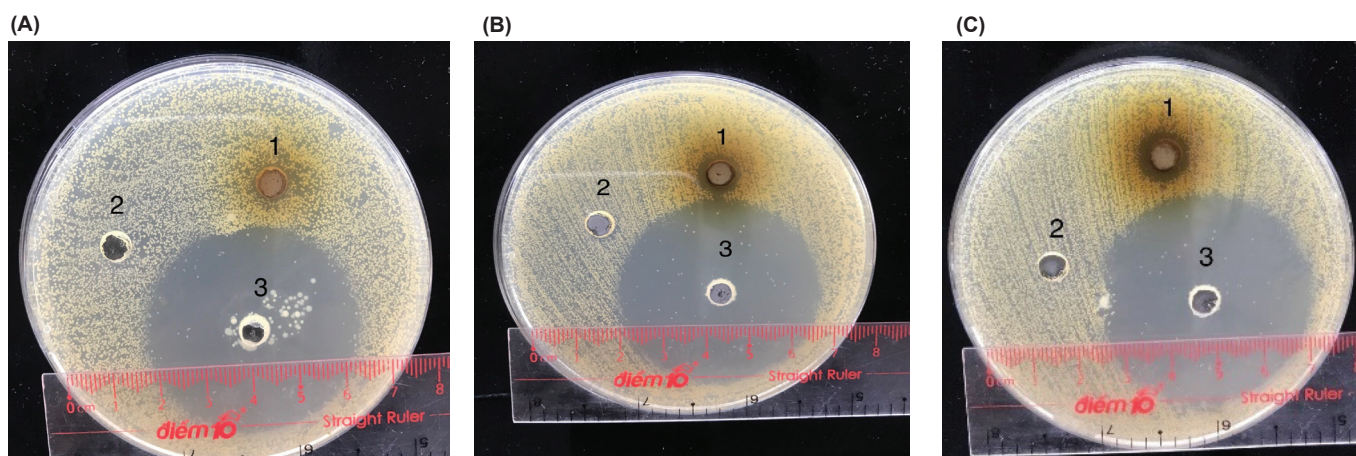
3.2. Khảo sát hoạt tính kháng khuẩn (bảng 2)

Bảng 2. Kết quả khảo sát tác dụng kháng khuẩn của cao nước toàn phần Me chua đất hoa vàng.

Vi khuẩn	Đường kính vòng tròn vô khuẩn (mm)				
	Nồng độ cao nước toàn phần (mg/ml)			Mẫu trắng nước cất	Mẫu chứng penicilin 0,6 mg/ml
	100	200	300		
<i>S. aureus</i>	0	10 mm	11 mm	0	45 mm
<i>E. coli</i>	0	0	0	0	14 mm
<i>P. aeruginosa</i>	0	0	0	0	30 mm

Cao nước toàn phần Me chua đất hoa vàng không có khả năng kháng khuẩn đối với *E. coli*, *P. aeruginosa*. Đối với chủng *S. aureus*, đường kính vô khuẩn tăng dần theo nồng độ 100<200<300 mg/ml, mẫu trắng (nước cất) không có vòng vô khuẩn, mẫu chứng kháng sinh penicillin vòng kháng khuẩn 45 mm.

Hoạt tính kháng *S. aureus* của CNTP Me chua đất hoa vàng theo phân loại của Johnson (1995) ở nồng độ 300 mg/ml có hoạt tính kháng khuẩn trung bình (hình 2).

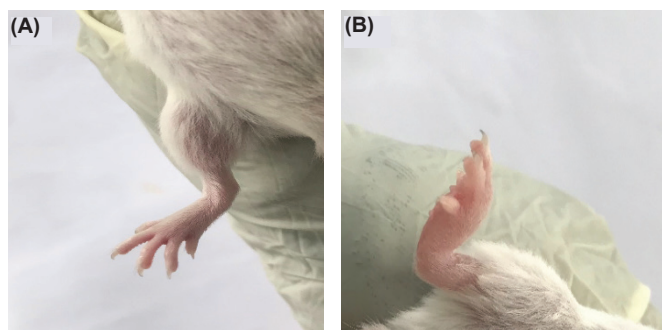


Hình 2. Đường kính ức chế vi khuẩn *S. aureus* của Me chua đất hoa vàng. 1: cao nước toàn phần [(A): 100 mg/ml; (B): 200 mg/ml; (C): 300 mg/ml]; 2: mẫu trắng nước cất; 3: mẫu chứng kháng sinh penicillin 0,6 mg/ml.

3.3. Độc tính cấp

Thử nghiệm được thực hiện bằng cách cho chuột uống CNTP của cây Me chua đất hoa vàng với mức liều tối đa qua kim cho uống được ghi nhận là 10.000 mg/kg. Sau khi cho chuột uống không có chuột chết trong 72 giờ đầu và theo dõi chuột trong vòng 14 ngày chưa ghi nhận được các dấu hiệu bất thường liên quan đến độc tính, chẳng hạn như tiết nước bọt, tiêu chảy, co giật, nôn mửa, li bì hoặc chết, do đó chưa xác định được liều LD_{50} .

3.4. Khảo sát tác dụng kháng viêm với mô hình phù chân chuột (hình 3 và bảng 3)



Hình 3. Hình ảnh chân chuột trước (A) và sau khi gây viêm (B).

Bảng 3. Thể tích chân chuột trong thử nghiệm.

Thể tích chân (ml)	Sinh lý	Ngày 0	Ngày 1	Ngày 2	Ngày 3	Ngày 4	Ngày 5	Ngày 6
Lô chứng âm	0,19±0,02		0,18±0,01	0,19±0,01	0,18±0,01	0,18±0,01	0,18±0,01	0,18±0,01
Lô bệnh	0,18±0,02	0,30±0,03	0,30±0,04 (**)	0,38±0,07(**)	0,34±0,05 (**)	0,29±0,04 (**)	0,28±0,04 (**)	0,28±0,04 (**)
Ibuprofen	0,18±0,01	0,31±0,01	0,26±0,01 (**)	0,24±0,01 (**)	0,23±0,01 (**)	0,21±0,01 (**)	0,20±0,01 (***)	0,18±0,01
CNTP 500	0,19±0,01	0,32±0,03	0,30±0,03 (**)	0,29±0,01 (**)	0,26±0,02 (**)	0,24±0,03 (***)	0,23±0,02 (***)	0,21±0,02
CNTP 1000	0,17±0,02	0,28±0,03	0,27±0,04 (**)	0,26±0,03 (**)	0,24±0,04 (***)	0,22±0,04 (***)	0,20±0,03	0,19±0,03

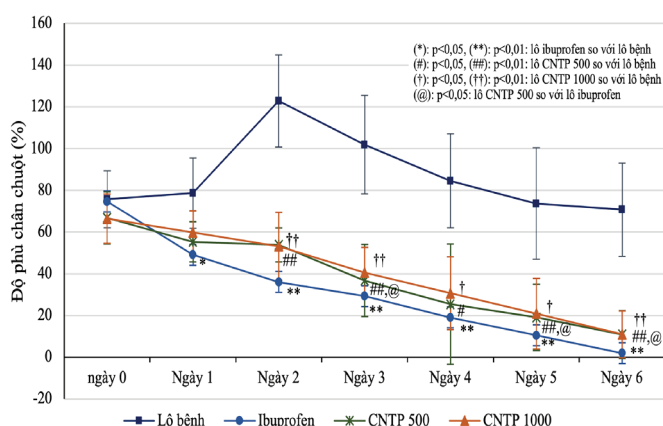
(*) $p < 0,05$; (**) $p < 0,01$; (***) $p < 0,001$, so với thể tích chân sinh lý trong cùng 1 lô.

Thể tích chân chuột các lô (trừ lô chứng âm) đều có xu hướng giảm theo thời gian thử nghiệm từ ngày 1 đến 6.

Thể tích chân chuột ở lô bệnh (sử dụng nước cất) có xu hướng tăng từ ngày 1 đến 2, sau đó giảm nhẹ cho đến ngày 6 và có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với thể tích chân sinh lý ($p < 0,01$) ở tất cả các thời điểm. Thể tích chân chuột ở các lô cho uống ibuprofen 7,5 mg/kg, CNTP 500 mg/kg và CNTP 1000 mg/kg đều có xu hướng giảm trong thời gian thử nghiệm. Trong đó, thể tích chân chuột ở các lô được cho uống ibuprofen 7,5 mg/kg và CNTP 500 mg/kg khác biệt có ý nghĩa thống kê với thời điểm sinh lý từ ngày 1 đến 5, sau đó giảm về tương đương trạng thái sinh lý ($p > 0,05$) ở ngày thứ 6; chuột sử dụng CNTP 1000 mg/kg có thể tích chân chuột giảm về trạng thái tương đương với thời điểm sinh lý ($p > 0,05$) từ ngày 5 và 6 của thử nghiệm (hình 4).

Độ phù chân chuột ở các lô sử dụng ibuprofen và CNTP Me chua đất hoa vàng có xu hướng giảm rõ rệt so với lô bệnh (sử dụng nước cất).

Kết quả thử nghiệm cho thấy, độ phù chân chuột ở lô uống ibuprofen 7,5 mg/kg giảm so với lô bệnh có ý nghĩa thống kê từ ngày 1 đến 6. Độ phù chân chuột ở lô uống CNTP



Hình 4. Sự thay đổi độ sưng phù chân chuột (%).

ở liều 500 và 1000 mg/kg giảm so với lô bệnh có ý nghĩa thống kê từ ngày 2 đến 6. Kết quả nghiên cứu còn cho thấy, độ phù chân chuột không có sự khác biệt giữa các chuột sử dụng CNTP liều 500 mg/kg ở các ngày 1, 2, 4 và CNTP liều 1000 mg/kg (cả 6 ngày) so với chuột sử dụng ibuprofen 7,5 mg/kg ở cùng thời điểm.

4. Bàn luận

Me chua đất hoa vàng phát triển mạnh ở những nơi có khí hậu nhiệt đới như Việt Nam và được sử dụng trong một số bệnh lý như: ho, nóng sốt, tẩy giun, điều kinh, sát trùng vết thương, bong gân, viêm niệu đạo. Tuy nhiên ở nước ta chưa có nhiều nghiên cứu về tác dụng kháng khuẩn và kháng viêm của cây, nên đề tài được thực hiện nhằm làm sáng tỏ hoạt tính dược lý này.

Dịch chiết nước sau khi lắc với EA đã phát hiện được sự hiện diện của luteolin thông qua phương pháp sắc ký lớp mỏng, kết quả này tương đồng với nghiên cứu của M. Ibrahim và cs (2013) [9] về thành phần hóa học của cây. Luteolin và các dạng glycosid là những flavonoid tự nhiên có nhiều tác dụng sinh học, bao gồm kháng khuẩn [5], chống viêm và chống oxy hóa [10]. Mặc dù chỉ tiến hành định tính luteolin trong phân đoạn EA, nhưng kết quả này gợi ý rằng, thành phần flavonoid có thể góp phần vào các tác dụng sinh học được quan sát trong nghiên cứu. Tuy nhiên, do chưa xác định hàm lượng luteolin trong toàn bộ dịch chiết, mối liên hệ giữa thành phần hóa học và tác dụng sinh học cần được nghiên cứu sâu hơn trong các nghiên cứu tiếp theo.

Kết quả thử nghiệm cho thấy, Me chua đất hoa vàng có khả năng kháng khuẩn trên *S. aureus* và không có tác động đối với *P. aeruginosa* ở nồng độ thử nghiệm, kết quả có sự tương đồng với thử nghiệm của P.N. Khoi và cs (2017) [5].

Nghiên cứu độc tính cấp được ghi nhận với liều tối đa qua kim là 10.000 mg/kg và quan sát 14 ngày chưa ghi nhận dấu hiệu bất thường trên chuột nhắt, theo hướng dẫn phân loại độc tính cấp dựa vào giá trị LD₅₀. Me chua đất hoa vàng được xem như là an toàn ở liều thử nghiệm [6]. Tuy nhiên, trong cây chứa nhiều tinh thể oxalat [11, 12] nên có thể gây độc khi sử dụng ở liều cao. Sự kết hợp oxalat và canxi trong cơ thể tạo thành muối không tan có thể gây độc tính trên cơ bắp, tim mạch và suy thận cấp [12].

Kết quả nghiên cứu cho thấy, dịch chiết Me chua đất hoa vàng ở liều 1000 mg/kg có hiệu quả giảm phù chân chuột tương đương với ibuprofen 7,5 mg/kg. Trong mô hình carrageenan, viêm tại chỗ được gây ra thông qua cơ chế kích thích giải phóng các chất trung gian như histamin, bradykinin và prostaglandin, dẫn đến phù nề mô [8]. Kết quả cho thấy, Me chua đất hoa vàng có khả năng giảm phù, thể hiện tác dụng kháng viêm cấp tại chỗ. Tác dụng kháng viêm của Me chua đất hoa vàng trong nghiên cứu này tương tự với kết quả của S.B. Dighe và cs (2016) [13]. Hiệu quả kháng viêm có thể là sự cộng hưởng từ nhiều thành phần hoạt tính trong cây, đóng vai trò ức chế phản ứng viêm qua nhiều cơ chế khác nhau.

5. Kết luận

Me chua đất hoa vàng có tác động kháng khuẩn trung bình trên chủng *S. aureus* ở nồng độ 300 mg/ml và có tác động kháng viêm tương đương với ibuprofen 7,5 mg/kg ở liều 1000 mg/kg trong mô hình gây phù bàn chân chuột bằng carrageenan. Luteolin trong Me chua đất hoa vàng được xác định qua phương pháp sắc ký lớp mỏng có thể là hoạt chất đóng vai trò quan trọng trong tác dụng kháng khuẩn, kháng viêm của dược liệu.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] D.T. Loi (2004), *Medicinal Plants and Remedies of Vietnam*, Medical Publishing House, 236pp (in Vietnamese).
- [2] G. Sreejith, M. Jayasree, P.G. Latha (2014), "Hepatoprotective activity of *Oxalis corniculata* L. ethanolic extract against paracetamol induced hepatotoxicity in Wistar rats and its *in vitro* antioxidant effects", *Indian Journal of Experimental Biology*, 2, pp.147-152.
- [3] M.S. Rahman, M.M.H. Khan, M. Jamal (2010), "Anti-bacterial evaluation and minimum inhibitory concentration analysis of *Oxalis corniculata* and *Ocimum santum* against bacterial pathogens", *Biotechnology*, 9(4), pp.533-536, DOI: 10.3923/biotech.2010.533.536.

- [4] A. Kathiriya, K. Das, E.P. Kuma (2010), "Evaluation of antitumor and antioxidant activity of *Oxalis corniculata* Linn. against ehrlich ascites carcinoma on mice", *Iranian Journal of Cancer Prevention*, **3(4)**, pp.157-165.
- [5] P.N. Khoi, N.T.H. Nhen (2017), "Study on some factors affecting the extraction and determination of antibacterial and antioxidant activities of polyphenol extract from *Oxalis corniculata* L.", *Journal of Science and Technology*, **27**, pp.58-66 (in Vietnamese).
- [6] Ministry of Health (2015), *Decision No. 141/QĐ-K2ĐT Dated 27 October 2015 on Guidelines for Preclinical and Clinical Trials of Traditional Medicine and Herbal Medicines* (in Vietnamese).
- [7] Ministry of Health (2018), *Vietnam Pharmacopoeia V*, Medical Publishing House, **2**, PL150-PL151 (in Vietnamese).
- [8] E.D.T. Bouhlali, A. Hmidani, B. Bourkhis, et al. (2020), "Phenolic profile and anti-inflammatory activity of four Moroccan date (*Phoenix dactylifera* L.) seed varieties", *Heliyon*, **6(2)**, DOI: 10.1016/j.heliyon.2020.e03436.
- [9] M. Ibrahim, I. Hussain, M. Imran, et al. (2013), "Corniculatin A, a new flavonoidal glucoside from *Oxalis corniculata*", *Revista Brasileira de Farmacognosia (Brazilian Journal of Pharmacognosy)*, **23(4)**, pp.630-634, DOI: 10.1590/S0102-695X2013005000059.
- [10] M. Srikanth, T. Swetha, B. Veeresh (2012), "Phytochemistry and pharmacology of *Oxalis corniculata* Linn.: A review", *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, **3(11)**, pp.4077-4085, DOI: 10.13040/IJPSR.0975-8232.3(11).4077-85.
- [11] V.D. Loi, L.T. Nguyet, L.H.D. Nghien (2021), "Morphological and microscopical characteristics of *Oxalis corniculata* L.", *VNU Journal of Science: Medical and Pharmaceutical Sciences*, **37(1)**, pp.14-21 (in Vietnamese).
- [12] D.H. Bich (2004), *Medicinal Plants and Animals Used as Medicine in Vietnam*, Science and Technics Publishing House, **1**, 446pp (in Vietnamese).
- [13] S.B. Dighe, B.S. Kuchekar, S.B. Wankhede (2016), "Analgesic and anti-inflammatory activity of β -sitosterol isolated from leaves of *Oxalis corniculata*", *International Journal of Pharmacological Research*, **(6)**, pp.109-113, DOI: 10.7439/ijpr.v6i3.3084.

QUY ĐỊNH VỀ BÀI BÁO ĐĂNG TẢI TRÊN TẠP CHÍ

Yêu cầu chung

Bài báo gửi đăng trên Tạp chí phải là bài báo nguyên thủy (chưa được công bố trước đó). Tác giả không được gửi đăng bài báo trên các tạp chí khác cho đến khi có quyết định xét duyệt của Ban Biên tập.

Bài báo dài không quá 10 trang (bao gồm cả bảng biểu, ghi chú, tài liệu tham khảo và phụ lục); font chữ: Times New Roman; cỡ chữ 13; khổ giấy A4, lề trên 2 cm, lề dưới 2 cm, lề trái 3 cm, lề phải 2 cm.

Bài báo gửi qua Hệ thống gửi bài trực tuyến tại địa chỉ https://b.vjst.vn/index.php/ban_b/about/submissions hoặc có thể gửi trực tiếp đến Tạp chí (Phòng 507, số 113 Trần Duy Hưng, phường Trung Hòa, quận Cầu Giấy, Hà Nội, Việt Nam) hoặc qua hòm thư điện tử: khoahocvacongnghevietnam@most.gov.vn.

Cấu trúc của các loại bài báo khác nhau có thể thay đổi tùy theo loại hình nghiên cứu và nội dung của bài báo. Sau đây là chi tiết các thành phần chính của bài báo.

Tên bài báo

- Tên bài báo được viết bằng tiếng Việt và tiếng Anh, trên trang đầu của bài báo, in đậm, không gạch chân hay viết nghiêng.
- Tên bài báo phải ngắn gọn, rõ ràng và phù hợp với nội dung bài báo.
- Phía dưới tên bài báo là tên tác giả không viết chức danh và học hàm, học vị. Nếu có nhiều tác giả làm việc ở các cơ quan khác nhau thì tên tác giả được đánh số ^(1,2,...) ở phía trên. Dấu hoa thị (*) chỉ tác giả liên hệ, được viết ở cuối trang đầu tiên của bài báo.
- Khí liệt kê cơ quan công tác của tác giả, cần nêu rõ tên cơ quan và địa chỉ cơ quan (số nhà, tên đường, phường, quận, thành phố, quốc gia) bằng tiếng Việt và tiếng Anh.

Tóm tắt

Tóm tắt bằng tiếng Việt và tiếng Anh (khoảng 160-250 từ). Nêu được mục đích, phương pháp nghiên cứu chính, kết quả nghiên cứu và kết luận chủ yếu. Từ khóa bằng cả tiếng Việt và tiếng Anh theo thứ tự alphabet (ít nhất 3 từ khóa). Chỉ số phân loại (theo hướng dẫn).

1. Đặt vấn đề/Dẫn nhập/Mở đầu

Định nghĩa vấn đề; tóm lược vấn đề nghiên cứu đã được công bố trong và ngoài nước, nêu mục tiêu nghiên cứu và giải thích sự lựa chọn đề tài và mục tiêu nghiên cứu để thấy được tính thời sự, tính khoa học và sự cần thiết của vấn đề nghiên cứu.

2. Đối tượng/Vật liệu và phương pháp nghiên cứu

Đối tượng nghiên cứu cần trình bày tiêu chuẩn lựa chọn, đặc điểm đối tượng nghiên cứu. Phương pháp nghiên cứu cần nêu rõ cách tiếp cận nghiên cứu, loại hình nghiên cứu, phương pháp đo lường, công thức tính cỡ mẫu, phương pháp xử lý số liệu, mô tả kỹ các kỹ thuật tiến hành trong nghiên cứu; các quan điểm, lập luận, ý kiến tranh luận, các dẫn chứng...

3. Kết quả

Trình bày đầy đủ, khách quan các kết quả thu được sau nghiên cứu, các kết quả này phải phục vụ cho mục tiêu nghiên cứu. Các số liệu phải chính xác và khớp với nhau.

Phần kết quả nghiên cứu chỉ trình bày các kết quả nghiên cứu của đề tài, không giải thích, so sánh và bàn luận.

4. Bàn luận (phần này có thể gộp với phần kết quả)

Chủ yếu bàn luận các vấn đề liên quan đến mục tiêu đề tài. Nhận xét, đánh giá một cách khách quan các kết quả nghiên cứu, có so sánh với các tác giả khác để khẳng định hoặc phủ định những hiểu biết đã có, qua đó nêu được những điểm mới và đóng góp của đề tài. Dự báo hướng nghiên cứu tiếp và khả năng ứng dụng các kết quả nghiên cứu vào thực tiễn.

5. Kết luận

Nêu kết quả nghiên cứu chủ yếu của đề tài có tính khái quát liên quan đến mục tiêu nghiên cứu, đề xuất các vấn đề tiếp tục nghiên cứu.

LỜI CẢM ƠN (nếu có)

Tác giả cảm ơn các tổ chức/cá nhân đã tài trợ kinh phí hoặc hỗ trợ cho nghiên cứu.

Phụ lục (nếu có)

Đăng tải bảng số liệu, thông tin để hỗ trợ thêm cho nội dung bài báo.

Chú thích và tài liệu tham khảo

Chú thích được đánh số theo thứ tự xuất hiện ^(1,2,3,...) và được trình bày ngay ở cuối trang viết (footnote). Các tài liệu tham khảo được đánh số theo thứ tự xuất hiện để chỉ dẫn chúng được trích dẫn ở đâu trong bài báo. Số thứ tự được đánh trong ngoặc vuông, ví dụ: [3] với một hoặc [2, 5, 7-9] với nhiều số chỉ dẫn.

Lưu ý:

- Đối với trích dẫn trong bài báo: tài liệu tham khảo có nhiều hơn một tác giả chỉ để tên tác giả đầu tiên và cộng sự, viết tắt là cs, ví dụ: T.V. Nguyen và cs (năm xuất bản) [thứ tự trong danh mục tài liệu tham khảo].
- Đối với danh mục tài liệu tham khảo cuối bài: tài liệu tham khảo bằng tiếng Anh, các tài liệu không phải tiếng Anh cần được dịch sang tiếng Anh và chú thích ở cuối câu, ví dụ: (in Vietnamese), (in French)...
- Tài liệu tham khảo là các đường link cần bổ sung ngày truy cập.

Tác giả (Năm xuất bản), "Tên tài liệu được trích dẫn", *Tên nguồn*, **tập(số)**, trang/số trang/trang đầu-trang cuối (nếu có), số DOI (nếu có), URL (nếu có), ngày truy cập (ghi rõ ngôn ngữ nào nếu không phải tài liệu bằng tiếng Anh).

Tác giả: là tác giả/các tác giả của tài liệu được tham khảo, trích dẫn: liệt kê đầy đủ tên tác giả (chữ viết tắt đưa lên trước) với những tài liệu tham khảo có ≤3 tác giả; liệt kê 3 tác giả đầu tiên và theo sau là "et al." khi có từ 4 tác giả trở lên.

Năm xuất bản: năm xuất bản của tài liệu được tham khảo, trích dẫn.

Tên tài liệu được trích dẫn: là tên bài báo, chương/phần sách... (chỉ viết hoa chữ cái đầu, trừ tên riêng và sau dấu hai chấm), viết trong ngoặc kép.

Tên nguồn có thể là tên tạp chí, tên sách, hay tên tài liệu gốc của tài liệu được trích dẫn (phần này được *in nghiêng*), viết hoa chữ cái đầu tiên của mỗi từ chính.

Tập(số): dành cho nguồn trích là tạp chí, sách hoặc các xuất bản phẩm khác (phần này **in đậm**).

Trang/số trang/trang đầu cuối phần ảnh nơi cư trú của tài liệu được trích dẫn trong tài liệu nguồn.

Nếu có ≥2 tài liệu tham khảo do cùng tác giả đầu tiên và cùng năm công bố, thì các tài liệu tham khảo này cần được đánh dấu a, b... sau năm xuất bản (ví dụ: 1986a, 1986b...).

Nếu có một số tài liệu tham khảo có cùng 1 bài báo được trích dẫn có số trang khác nhau thì cần trích dẫn thêm số trang, ví dụ: A. Amber (1982, p.39).

Chi tiết vui lòng xem thêm tại: https://b.vjst.vn/index.php/ban_b/quy-dinh-bai-viet.

Các yêu cầu khác

- Bài viết không đạt yêu cầu, Toà soạn không trả lại bản thảo.
- Bài viết chỉ được đăng khi phản biện nhận xét về chất lượng bài báo đồng ý cho đăng.
- Bản quyền: tác giả đồng ý trao bản quyền bài viết (bao gồm cả phần tóm tắt) cho Ban Biên tập Tạp chí.

Quy định này áp dụng từ năm 2022 trở đi.

PHÂN LOẠI LĨNH VỰC KHOA HỌC

1. Khoa học tự nhiên

- 1.1. Toán học và thống kê
- 1.2. Khoa học máy tính và thông tin
- 1.3. Vật lý
- 1.4. Hóa học
- 1.5. Khoa học trái đất và môi trường
- 1.6. Khoa học sự sống
- 1.7. Khoa học nano
- 1.8. Khoa học tính toán
- 1.9. Các lĩnh vực khác của khoa học tự nhiên

2. Khoa học kỹ thuật và công nghệ

- 2.1. Kỹ thuật dân dụng; kỹ thuật kiến trúc; kỹ thuật xây dựng; kỹ thuật kết cấu và đô thị; kỹ thuật giao thông vận tải; kỹ thuật thủy lợi; kỹ thuật địa chất công trình
- 2.2. Kỹ thuật điện, kỹ thuật điện tử, kỹ thuật thông tin
- 2.3. Kỹ thuật cơ khí, chế tạo máy
- 2.4. Kỹ thuật hóa học
- 2.5. Kỹ thuật vật liệu và luyện kim
- 2.6. Kỹ thuật y học
- 2.7. Kỹ thuật môi trường
- 2.8. Công nghệ sinh học công nghiệp
- 2.9. Công nghệ nano
- 2.10. Kỹ thuật thực phẩm và đồ uống
- 2.11. Các lĩnh vực khác của khoa học kỹ thuật và công nghệ

3. Khoa học y - dược

- 3.1. Y học cơ sở
- 3.2. Y học lâm sàng
- 3.3. Y học dự phòng
- 3.4. Dược học
- 3.5. Các lĩnh vực khác của khoa học y - dược

4. Khoa học nông nghiệp

- 4.1. Trồng trọt
- 4.2. Chăn nuôi
- 4.3. Thú y
- 4.4. Lâm nghiệp
- 4.5. Thủy sản
- 4.6. Công nghệ sinh học trong nông nghiệp, thủy sản
- 4.7. Các lĩnh vực khác của khoa học nông nghiệp

5. Khoa học xã hội và nhân văn

- 5.1. Tâm lý học
- 5.2. Kinh tế và kinh doanh
- 5.3. Khoa học giáo dục
- 5.4. Xã hội học
- 5.5. Pháp luật
- 5.6. Khoa học chính trị
- 5.7. Địa lý kinh tế và xã hội
- 5.8. Thông tin đại chúng và truyền thông
- 5.9. Lịch sử và khảo cổ học
- 5.10. Ngôn ngữ học và văn học
- 5.11. Triết học, đạo đức và tôn giáo
- 5.12. Nghiên cứu về khu vực và quốc tế
- 5.13. Các lĩnh vực khác của khoa học xã hội và nhân văn

TẠP CHÍ KHOA HỌC VÀ CÔNG NGHỆ VIỆT NAM

Vietnam Journal of Science and Technology - MOST

Volume 67 - Number 11DB - November 2025

Tổng hợp tetrahydrocurcumin từ curcumin.

Trần Thanh Hà, Trần Thị Tuyết, Hoàng Thị Ngọc Anh, Lê Thị Phương, Phạm Hải Long, Nguyễn Thị Hà

Tác dụng hạ đường huyết *in vivo* của hệ vi tự nhũ berberin.

Võ Văn Lệnh, Nguyễn Việt Cường, Đào Thị Thanh Thảo, Nguyễn Dương Ngọc Thới

Xây dựng và thẩm định phương pháp định lượng l-tetrahydropalmatin trong viên nén giải phóng kéo dài bằng sắc ký lỏng hiệu năng cao.

Phạm Thị Phương Dung, Trần Phương Thảo, Nguyễn Thị Trâm, Nguyễn Trần Linh, Nguyễn Thạch Tùng

Khác biệt về tỷ lệ thành công của phẫu thuật tạo đường vào mạch máu để thẩm tách máu trên người bệnh có và không có đái tháo đường.

Tiêu Chí Đức, Trần Hữu Phước

Kết quả bước đầu phẫu thuật phục hồi bàn tay bị cụt nhiều ngón (metacarpal hand) bằng chuyển ngón chân.

Lê Văn Đoàn, Nguyễn Việt Tân

Kết quả phẫu thuật cắt gan điều trị ung thư đường mật trong gan tại Bệnh viện Bạch Mai từ tháng 1/2020 đến tháng 6/2024.

Nguyễn Thành Khiêm, Lê Viết Bách, Phạm Minh Lanh, Nguyễn Hàm Hội

Ứng dụng phân tích di truyền liên kết sử dụng trình tự lặp lại ngắn trong chẩn đoán di truyền tiền lâm tổ bệnh Pompe.

Nguyễn Văn Phong, Triệu Tiến Sang, Trần Văn Khoa, Đặng Thị Hồng, Trần Văn Tuấn

Đặc điểm di truyền ở bệnh nhân u nguyên bào võng mạc hai mắt điều trị tại Bệnh viện Mắt Trung ương giai đoạn 2021-2023.

Phạm Đức Anh, Lê Thị Phương, Đào Nguyễn Hà Linh, Đinh Thuý Linh, Trần Văn Khánh

Cấu trúc một số thành phần cơ thể của người cao tuổi vùng nông thôn tỉnh Thái Bình.

Phạm Thị Dung, Phạm Thị Kiều Chinh, Trần Thị Thu Hà, Trần Thị Lan, Nguyễn Minh Diệu, Trần Khánh Thu

Đặc điểm mô hình bệnh tật tại Bệnh viện Quận 8, TP. Hồ Chí Minh giai đoạn 2022-2024.

Trần Kỳ Đoàn, Trần Thành Đạo, Hoàng Thy Nhạc Vũ, Trần Văn Thành

Đánh giá ảnh hưởng của atropine nồng độ thấp đến chất lượng thị giác trong sinh hoạt hằng ngày của trẻ em cận thị.

Trần Đình Minh Huy, Hạ Thị Xuân Thảo, Trần Hải Yến, Phạm Ngọc Đan Thanh, Nguyễn Lê Hoàng Nguyễn

Mối liên quan giữa một số yếu tố trầm cảm, rối loạn lo âu, stress, rối loạn giấc ngủ và rối loạn ăn uống ở sinh viên y khoa Trường Đại học Y Dược Thái Bình.

Trần Quang Minh, Phùng Mạnh Duy, Nguyễn Khánh Ly, Nguyễn An Tuấn, Chu Phương Anh, Nguyễn Đức Thái, Samath Sony, Nguyễn Thị Tuyết Nhung, Vũ Phong Túc

Nghiên cứu tác dụng kháng khuẩn, kháng viêm của cao nước toàn phần cây Me chua đất hoa vàng (*Oxalis corniculata* L.)

Nguyễn Thị Bé, Đào Thị Thanh Thảo, Đoàn Văn Viên

1 The synthesis of tetrahydrocurcumin from curcumin.

Thanh Ha Tran, Thi Tuyen Tran, Thi Ngoc Anh Hoang, Thi Phuong Le, Hai Long Pham, Thi Ha Nguyen

7 In vivo hypoglycemic activity of the self-microemulsifying drug delivery system of berberine.

Van Lenh Vo, Viet Cuong Nguyen, Thi Thanh Thao Dao, Duong Ngoc Thoi Nguyen

12 Body composition of elderly people in a rural area of Thai Binh province.

Thi Dung Pham, Thi Kieu Chinh Pham, Thi Thu Ha Tran, Thi Lan Tran, Minh Dieu Nguyen, Khanh Thu Tran

21 Differences in the success rate of the surgical creation of vascular access for hemodialysis in patients with and without diabetes.

Chi Duc Tieu, Huu Phuoc Tran

25 Initial results of reconstructive surgery for metacarpal hand using toe transfers.

Van Doan Le, Viet Tan Nguyen

32 Outcomes of surgical treatment for intrahepatic cholangiocarcinoma at Bach Mai Hospital (January 2020 - June 2024).

Thanh Khiem Nguyen, Viet Bach Le, Minh Lanh Pham, Ham Hoi Nguyen

39 Application of short tandem repeat based linkage analysis in preimplantation genetic testing for Pompe disease.

Van Phong Nguyen, Tien Sang Trieu, Van Khoa Tran, Thi Hong Dang, Van Tuan Tran

47 Genetic characteristics of patients with bilateral retinoblastoma treated at the Vietnam National Eye Hospital during 2021-2023.

Duc Anh Pham, Thi Phuong Le, Nguyen Ha Linh Dao, Thuy Linh Dinh, Van Khanh Tran

53 Body composition of elderly people in a rural area of Thai Binh province.

Thi Dung Pham, Thi Kieu Chinh Pham, Thi Thu Ha Tran, Thi Lan Tran, Minh Dieu Nguyen, Khanh Thu Tran

59 Disease pattern characteristics at District 8 Hospital in Ho Chi Minh city during 2022-2024.

Ky Doan Tran, Thanh Dao Tran, Thy Nhạc Vũ Hoàng, Van Thanh Tran

65 Assessment of the impact of low-dose atropine on visual performance in daily activities of children with myopia.

Dinh Minh Huy Tran, Thi Xuan Thao Ha, Hai Yen Tran, Ngoc Dan Thanh Pham, Le Hoang Nguyen Nguyen

70 The relationship between depression, anxiety, stress, sleep disorders, and eating disorders among medical students at Thai Binh University of Medicine and Pharmacy.

Quang Minh Tran, Manh Duy Phung, Khanh Ly Nguyen, An Tuan Nguyen, Phuong Anh Chu, Duc Thai Nguyen, Samath Sony, Thi Tuyen Nhung Nguyen, Phong Túc Vũ

75 Study on antibacterial and anti-inflammatory activities of the total aqueous extract from *Oxalis corniculata* L.

Thi Be Nguyen, Thi Thanh Thao Dao, Van Vien Doan