

ỨNG DỤNG TẾ BÀO GỐC TRUNG MÔ TRONG ĐIỀU TRỊ BỆNH THẬN MẠN DO LUPUS BAN ĐỎ

Nguyễn Duy Thăng¹, Đồng Sĩ Sang¹, Chế Thị Cẩm Hà², Trần Hữu Phúc², Phan Thị Thùy Hoa^{1*}

DOI: 10.38103/jcmhch.2021.70.12

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Trị liệu bệnh thận mạn bằng phương pháp ghép tế bào gốc trung mô hiện nay đang được nghiên cứu và đã được đưa vào ứng dụng điều trị nhằm ức chế miễn dịch và tái tạo các tế bào chức năng thận. Đây là loại tế bào gốc có khả năng tăng sinh và biệt hóa đa năng, hứa hẹn cải thiện được các cấu trúc đã tổn thương mạn tính của thận. Hơn nữa, liệu pháp bằng tế bào gốc tự thân nên hạn chế được các tác dụng phụ về mặt miễn dịch.

Báo cáo ca bệnh: Bệnh nhân được chẩn đoán bệnh thận mạn hơn mười năm nay. Bệnh nhân đồng ý phương pháp điều trị là ghép tế bào gốc trung mô mô mỡ tự thân. Tế bào gốc trung mô từ mỡ được phân lập và nuôi cấy. Bệnh nhân được truyền với liều $2,6 \times 10^6$ tế bào/kg. Sau năm tháng, tình trạng suy thận dần dần được cải thiện. Các triệu chứng lupus cũng giảm, sau đó là sự cải thiện về vận động của chân, và giảm dùng thuốc.

Kết luận: Thử nghiệm lâm sàng này bước đầu cho thấy tính khả thi và an toàn của phương pháp ứng dụng tế bào gốc trung mô trong điều trị suy thận mạn do lupus ban đỏ.

Từ khóa: Tế bào gốc trung mô, mô mỡ, bệnh thận mạn, lupus ban đỏ

ABSTRACT

MESENCHYMAL STEM CELL - BASED THERAPY FOR CHRONIC KIDNEY FAILURE RELATING TO LUPUS ERYTHEMATOSUS - A CASE REPORT

Nguyen Duy Thang¹, Dong Si Sang¹, Che Thi Cam Ha², Tran Huu Phuc², Phan Thi Thuy Hoa^{1*}

Introduction: The treatment of chronic kidney disease by mesenchymal stem cell is being studied and has been applied for treatment to suppress immunity and regenerate renal function cells. This type of stem cells has the ability to proliferate and differentiate versatile, promising to improve the structure of chronic damage of the kidneys. Furthermore, autologous stem cell therapy should limit the immunological side effects.

A case study: The patient was diagnosed with chronic kidney disease for more than ten years. The patient agreed to the treatment of autologous adipose mesenchymal stem cell transplantation. The adipose mesenchymal stem cells were isolated with our enzyme protocol. The patient received one injection with $2,6 \times 10^6$ cells/kg for a total of 50kg of body weight. After five months, the pre-existing renal insufficiency gradually ameliorated. Lupus symptoms also reduced followed by the improvement of body movement and medication reduction.

Conclusion: This clinical trial initially shows the feasibility and safety of the application of mesenchymal stem cells in the treatments of chronic renal failure due to lupus erythematosus.

Keywords: Mesenchymal stem cells, adipose tissue, chronic kidney disease, lupus erythematosus.

¹Trung tâm Huyết học - Truyền máu, Bệnh viện Trung ương Huế - Ngày nhận bài (Received): 21/3/2021; Ngày phản biện (Revised): 03/6/2021;

- Ngày đăng bài (Accepted): 25/6/2021

²Trường Đại học Khoa học Huế

- Người phản hồi (Corresponding author): Phan Thị Thùy Hoa

- Email: drhoavn@gmail.com; SĐT: 0905997687

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Tế bào gốc trung mô là quần thể tế bào có đặc tính tự làm mới và biệt hóa đa dạng trong môi trường nuôi cấy thích hợp, MSC có thể thu nhận từ rất nhiều nguồn khác nhau, trong đó các nguồn thu nhận phổ biến là ở tủy xương, mô mỡ và dây rốn. Mô mỡ chứa nguồn tế bào gốc trung mô, có mặt ở khắp mọi nơi và có một số lợi thế so với các nguồn tế bào gốc khác, có thể thu nhận với số lượng lớn, ít xâm hại cơ thể, có tính mềm dẻo cao và khả năng biệt hóa thành tế bào mỡ, tế bào xương, tế bào cơ, tế bào gan, tế bào thần kinh và các tế bào nội mô và biểu mô [1,2].

Hiệu quả của tế bào gốc trung mô đã được chứng minh trong liệu pháp tế bào và y học tái tạo như tái tạo cơ tim, da, gan, tụy, xương, sụn,... [3,4]. Cho đến nay, đã có nhiều đề tài liên quan ghép TBG tạo máu trên bệnh nhân bệnh lý về máu và cơ quan tạo máu, u đặc và một số đề tài liên quan tế bào gốc trung mô trong điều trị cơ xương khớp, tim mạch, bệnh phổi mạn tính.... trên thế giới cũng như ở Việt Nam [5].

Bệnh lupus ban đỏ hệ thống có thể tấn công bất kỳ cơ quan hoặc mô trong cơ thể. Bệnh đặc trưng bởi hệ miễn dịch mất khả năng phân biệt giữa các kháng nguyên và các cơ quan của cơ thể. Mặc dù sự ra đời của glucocorticoid, cyclophosphamide và các chất ức chế miễn dịch khác đã cải thiện đáng kể thời gian sống của bệnh nhân nhưng bệnh thận mạn lupus vẫn gây biến chứng nghiêm trọng như bệnh thận mạn giai đoạn cuối và cần lọc máu hoặc ghép thận [6,7].

Tỷ lệ mắc của bệnh thận mạn ở các vùng địa lý là khác nhau: Ở Hoa Kỳ cao nhất với 287/1 triệu dân (năm 1998) và thấp nhất là ở Anh Quốc với 82/1 triệu dân (năm 1995). Ở Úc và Tân Tây Lan, tỷ lệ này đã tăng từ 66 đến 79/1 triệu dân và 66 đến 82/1 triệu dân từ năm 1993 đến năm 1997 [8,9].

Ở khu vực Đông Nam Á, hiện nay chưa có số liệu thống kê cụ thể về số lượng bệnh nhân bệnh thận mạn, tuy nhiên người ta nhận thấy sự gia tăng ngày càng rõ số trường hợp bệnh thận mạn cần lọc máu. Việt Nam cũng nằm trong khu vực có tỷ lệ bệnh thận

mạn ngày càng gia tăng và nguyên nhân bệnh thận mạn hay gặp nhất là viêm cầu thận mạn [8,9].

Hiện nay, trị liệu bệnh thận mạn bằng phương pháp ghép tế bào gốc trung mô đang được nghiên cứu và đã được đưa vào ứng dụng điều trị nhằm ức chế miễn dịch và tái tạo các tế bào chức năng thận [2,10]. Đây là loại tế bào gốc có khả năng tăng sinh và biệt hóa đa năng, hứa hẹn cải thiện được các cấu trúc đã tổn thương mạn tính của thận [4,11]. Hơn nữa, liệu pháp bằng tế bào gốc tự thân nên hạn chế được các tác dụng phụ về mặt miễn dịch. Đây là đề tài đầu tiên đề cập đến ghép tế bào trung mô để điều trị bệnh thận mạn ở Việt Nam. Chúng tôi báo cáo trường hợp ứng dụng tế bào gốc trung mô trong điều trị bệnh thận mạn do lupus ban đỏ tại Bệnh viện Trung ương Huế.

II. BÁO CÁO CA BỆNH

2.1. Quá trình bệnh lý

Bệnh nhân nam 35 tuổi (sinh năm 1984), dân tộc Kinh, sống tại phường Tây Lộc, thành phố Huế, phát hiện bệnh lupus ban đỏ hệ thống vào năm 2001, và đã từng điều trị tại Bệnh viện Bạch Mai, Bệnh viện Trung ương Huế và hiện nay đang điều trị ngoại trú tại Bệnh viện trường Đại học Y Dược (theo phân tuyến Bảo hiểm Y tế).

Bệnh thận lupus được phát hiện từ năm 2005. Các thuốc đã điều trị là Corticoid (Medrol), Neoral, Mimural và Endoxan, bệnh nhân rất tuân thủ phác đồ điều trị. Từ cuối năm 2011, chỉ số creatinin > 140 $\mu\text{mol/l}$ và từ năm 2015 là > 150 $\mu\text{mol/l}$.

Tiền sử bản thân: Năm 2016, bệnh nhân yếu chân phải và tê bì các ngón tay và ngón chân do tổn thương tủy sống vùng thắt lưng. Bệnh nhân chưa tham gia vào nghiên cứu thử nghiệm khác và chưa từng được lọc máu để điều trị bệnh thận mạn. Tiền sử gia đình: Người em trai mất lúc 15 tuổi do bệnh lupus ban đỏ và mẹ bị ung thư vú, đang theo dõi định kỳ tại Bệnh viện Trung ương Huế.

Bệnh nhân đồng ý tham gia liệu pháp tế bào và đã thông qua Hội đồng Khoa học và Y Đức của Bệnh viện. Chẩn đoán hiện tại: Bệnh thận mạn giai đoạn 3b/lupus ban đỏ hệ thống.

2.2. Một vài đặc điểm lâm sàng và sinh học trước ghép

(1) Bệnh nhân được theo dõi các chỉ số sinh học trong 18 tháng liên tục từ 01/2019 đến thời điểm ghép TBG là 29/6/2020)

Bảng 1: Chỉ số sinh học của đối tượng nghiên cứu

Chỉ số sinh học	Trung bình	Bình thường	Đơn vị
Urê máu (BU)	14,2 ± 2,3	2,76 - 8,07	mmol/l
Creatinin (Cr)	183,3 ± 5,4	62 - 106	umol/l
Mức lọc cầu thận (eGFR)	36,7 ± 1,2	> 90	ml/phút/1,73m ²
Protein niệu	0,49 ± 0,12	0 - 0,15	g /l
Số lượng hồng cầu	3,82 ± 0,25	4,0 - 5,8	× 10 ¹² /l
Hb	109 ± 7,5	130 - 170	g/l

(2) Vào tháng 4/2020, bệnh nhân viêm khớp gối trái và các khớp ngón tay phải và trái, sốt, hạn chế vận động, xét nghiệm BU là 15,3 mmol/l, Cr là 188 umol/l, eGFR là 36,13 ml/phút/1,73m² và protein niệu cao là 0,68 g/l. Các triệu chứng lâm sàng thuyên giảm không đáng kể sau hai tháng điều trị liên tục với liều cao Cyclosporin và Cyclophosphamides. Kết quả anti-dsDNA âm tính, kháng thể kháng nhân (ANA) dương tính (OD serum /OD control là 2,2).

2.3. Phân lập, nuôi cấy và đánh giá chất lượng tế bào gốc

Bước 1: Thu nhận 35 gram mỡ từ mô mỡ dưới da bụng và tách được $1,42 \times 10^6$ tế bào đơn nhân/gram mỡ. Tỷ lệ tế bào sống là 99% và tổng tế bào đơn nhân thu được là $49,2 \times 10^6$ (chỉ tính tế bào sống).

Bước 2: Khối tế bào đơn nhân được nuôi cấy trong chai T-flask với mật độ 5×10^4 tế bào/cm² ở nhiệt độ 37°C, 5% CO₂, độ ẩm 95%. Sau 14 ngày nuôi cấy, thu được 140×10^6 tế bào.

Với 35 gram mỡ, đủ cho liệu trình điều trị 2×10^6 tế bào/kg.

Bảng 2: Hiệu suất tăng sinh tế bào

Thị trường Chỉ số	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Trung bình
Số tế bào bám dính	32	36	21	42	71	32	69	35	44	33	41,5
Số tế bào phát triển	29	34	19	37	63	26	51	26	29	20	33,4
Hiệu suất tăng sinh tế bào											80,5%

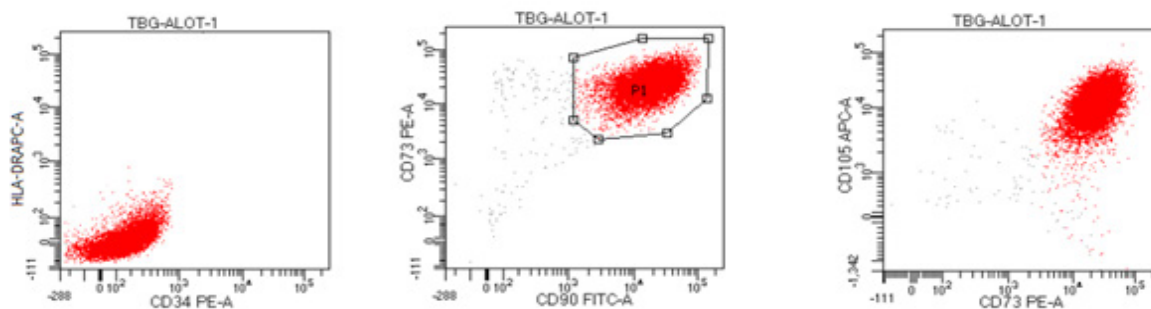
Bước 3: Đánh giá chất lượng TBG trung mô

- Mycoplasma (-) âm tính

- Nuôi cấy tạo được cụm CFU-F

- Tế bào nuôi cấy biệt hóa thành mỡ, sụn và xương trong môi trường StemMACS OsteoDiff, AdipoDiff và ChronoDiff.

- Đếm TBG trung mô (Flow cytometry - FACS Canto II): Tế bào nuôi cấy mang đặc tính tế bào gốc trung mô > 98% với CD34 âm tính, CD90 dương tính, CD73 và CD105 dương tính > 98%.



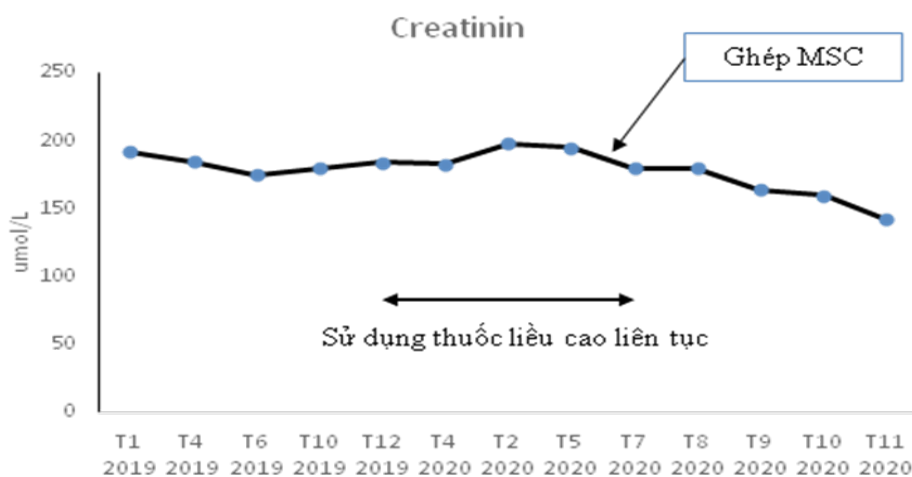
Hình 1: Kết quả dấu ấn miễn dịch TBG trung mô

Các xét nghiệm khác: Nồng độ nội độc tố endotoxin < 5.0 EU/mL (âm tính), cấy vi khuẩn và nấm âm tính và tỉ lệ tế bào sống là 98%.

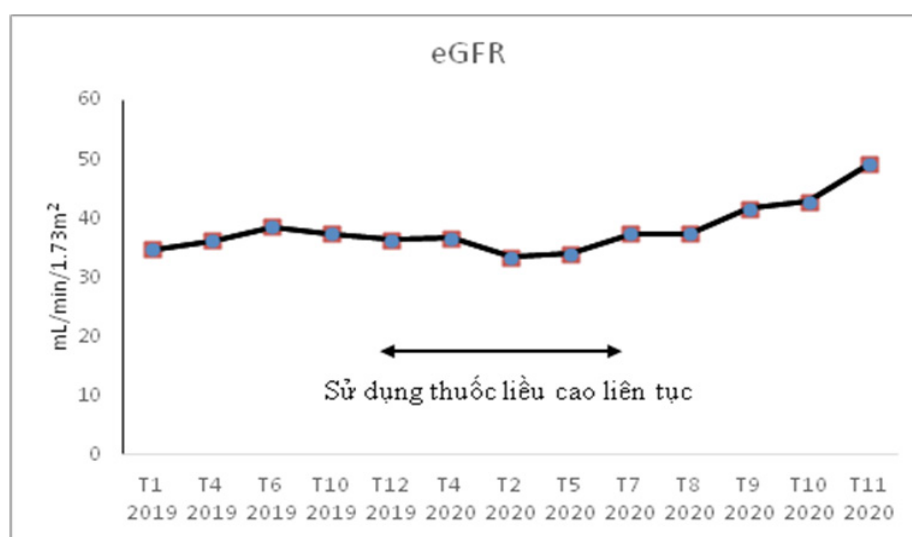
Nhận xét chung: Kết quả đánh giá chất lượng TBG trung mô cho thấy sản phẩm nuôi cấy đạt các tiêu chí đề ghép.

Bước 5: Truyền tĩnh mạch chậm lượng TBG trung mô là $2,6 \times 10^9$ /kg trong 100ml NaCl 0,9%.

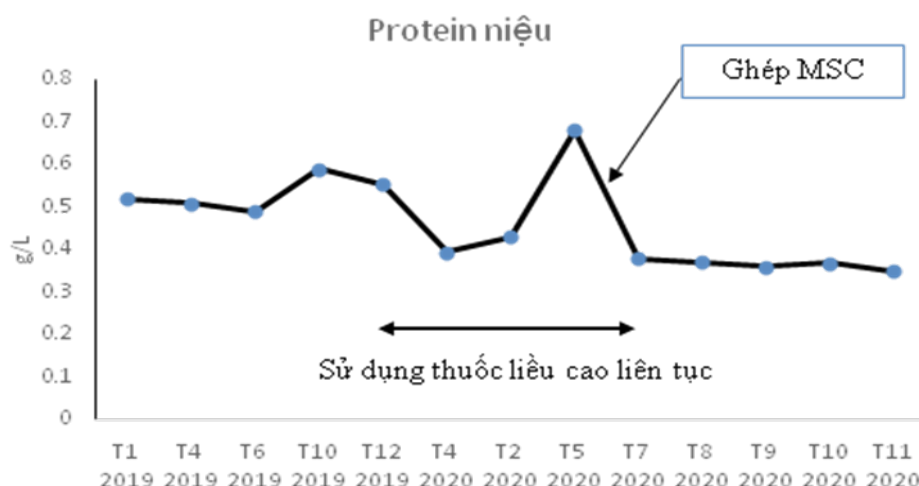
2.4. Một số chỉ số sinh học sau ghép



Hình 2: Chỉ số Creatinin của bệnh nhân sau ghép TBG



Hình 3: Mức lọc cầu thận của bệnh nhân sau ghép TBG



Hình 4: Protein niệu của bệnh nhân sau ghép TBG

Bảng 3: Chỉ số hồng cầu và bạch cầu trước và sau ghép

Chỉ số huyết học	Trước ghép	Sau ghép	Đơn vị
Bạch cầu	$6,5 \pm 0,98$	$7,7 \pm 1,1$	$\times 10^9/l$
Hồng cầu	$3,82 \pm 0,25$	$4,60 \pm 0,33$	$\times 10^{12}/l$
Hb	$109 \pm 7,5$	$133,14 \pm 0,42$	g/l

III. BÀN LUẬN

3.1. Đặc điểm lâm sàng và sinh học trước ghép

Bệnh nam, 35 tuổi, bệnh thận mạn do lupus giai đoạn 3b. Trong 18 tháng liên tục theo dõi tiến triển bệnh, kết quả cho thấy urê máu tăng ($14,2 \pm 2,3$ mmol/l), creatinin máu tăng ($183,3 \pm 5,4$ umol/l) và mức lọc cầu thận (eGFR) là $36,7 \pm 1,2$ ml/phút / $1,73m^2$, protein niệu là $0,49 \pm 0,12$ g/l. Để đánh giá bệnh lupus ban đỏ hệ thống, xét nghiệm anti-dsDNA âm tính, nhưng ANA dương tính. Bệnh nhân bị thiếu máu mạn tính mức độ nhẹ với Hb trung bình là $109 \pm 7,5$ g/l.

Bệnh nhân có kèm tổn thương vùng cột sống thắt lưng vào năm 2016 dẫn đến yếu chân phải, hiện tại vẫn còn viêm đa dây thần kinh thể cảm giác - vận động với tê bì các khớp ngón tay và chân, Vào tháng 4/2020, bệnh nhân có viêm khớp gối trái, sốt, bị hạn chế vận động, với BU $15,3$ mmol/l, Cr 188 umol/l, eGFR $36,13$ ml/phút/ $1,73m^2$ và protein niệu cao $0,68$ g/l. Các triệu chứng đó không giảm về mặt lâm sàng sau hai tháng điều trị liên tục với liều cao cyclosporin và cyclophosphamides. Bệnh nhân đủ tiêu chuẩn

ghép TBG dựa trên các tiêu chí lâm sàng và sinh học, sau khi thông qua Hội đồng khoa học và Hội đồng Y đức của Bệnh viện.

3.2. Đặc điểm về tế bào gốc trung mô

3.2.1. Đặc điểm phân lập tế bào đơn nhân từ mô mỡ

Thu nhận 35 gram mỡ từ mô mỡ bụng dưới bằng phẫu thuật và tách được $1,42 \times 10^6$ tế bào đơn nhân/gram mỡ. Tỷ lệ tế bào sống là 99%. Tổng tế bào đơn nhân thu được của bệnh nhân này là $49,2 \times 10^6$ tế bào. Tác giả Tạ Việt Hưng năm 2017 đã phân lập tế bào gốc mô mỡ tự thân điều trị thoái hóa khớp gối, kết quả cho thấy tỷ lệ tế bào sống là $98,06 \pm 0,76$ % và số tế bào thu được là $1,5 \pm 0,5 \times 10^6$ /gram mỡ [12]. Kết quả của chúng tôi tương tự với tác giả.

3.2.2. Hiệu suất tăng sinh TBG trung mô trong quá trình nuôi cấy tế bào

Hiệu suất tăng sinh của tế bào của chúng tôi là 80,5%. Tác giả Nguyễn Thanh Thủy và cộng sự (2017) khi nuôi cấy MSC từ mô mỡ của một phụ nữ khỏe mạnh, có hiệu suất tăng sinh là 84,3% [5]. Tác giả Nguyễn Thị Hào (2020) khi nuôi cấy TBG dịch tủy xương thì hiệu suất tăng sinh tế bào là 86,29% [13].

Khả năng phát triển tế bào của chúng tôi thấp hơn các tác giả trên vì mẫu nuôi cấy của chúng tôi thực hiện ở bệnh nhân bệnh tự miễn nên có tình trạng lão hóa tế bào trong quá trình nuôi cấy [14]. Sau 14 ngày nuôi cấy, thu được 140×10^6 tế bào. Với 35 gram mỡ đặc, đủ cho liệu trình điều trị bệnh nhân $2 - 3 \times 10^6$ tế bào/kg và nuôi cấy thứ cấp (nếu cần). Liệu ghép của chúng tôi là $2,6 \times 10^6$ tế bào/kg. Đánh giá chất lượng tế bào sau tăng sinh dựa trên các tiêu

chí tối thiểu do Hiệp hội Trị liệu Tế bào Quốc tế (International Society for Cellular Therapy - ISCT). Tính an toàn và khả năng dung nạp được đánh giá bằng các xét nghiệm nội độc tố và phản ứng của bệnh nhân trong quá trình ghép.

3.2.3. Liệu pháp tế bào

Tế bào được truyền đường tĩnh mạch, với liều $2,6 \times 10^6$ tế bào/kg (vào ngày 29/6/2020). Không xảy ra phản ứng phụ trong và sau truyền.

Bảng 4: Các nghiên cứu lâm sàng sử dụng TBG trung mô trong điều trị bệnh thận mạn [15]

Bệnh	Nguồn TBG	Liều tế bào	Phương pháp tiêm	Thời gian theo dõi	Tác dụng phụ
Bệnh thận mạn	MSC mỡ tự thận	8×10^6 /kg	Tĩnh mạch chủ	5	Thảm tách máu và không hồi phục chức năng thận sau 3 tháng
Lupus ban đỏ	MSC tủy/cuống rốn	1×10^6 /kg	Tĩnh mạch chủ	12	Không
Bệnh thận mạn	MSC mỡ tự thận	1×10^6 /kg	Tĩnh mạch thận	24	Không

Hai tuần sau ghép tế bào, kết quả cho thấy urê máu (BU) là 14 mmol/l, Cr là 180 umol/l và eGFR là 37,43 ml/phút/1,73m², đồng thời giảm đáng kể xét nghiệm lupus thông qua kết quả ANA âm tính. Bệnh nhân giảm đau khớp gối, ngón tay và chân, giảm sốt. Sau 05 tháng điều trị liệu pháp tế bào, chỉ số huyết thanh học cho thấy tiến triển tốt đáng kể. Mặc dù nồng độ urê máu (BU) giảm nhẹ ở 13 mmol/l, Cr là 160 umol/l và eGFR là 46,19 ml/ phút/1,73 m², đã cải thiện rõ rệt. Dữ liệu huyết học cho thấy sự cải thiện của số lượng hồng cầu, Hb và số lượng tế bào bạch cầu ở mức bình thường. Bệnh nhân giảm liều thuốc điều trị sau một tháng. Mặc dù những dữ liệu này vẫn nằm ngoài phạm vi tiêu chuẩn của sinh lý bình thường, nhưng đã cho thấy sự cải thiện đáng kể về chức năng thận.

Sau 03 tháng ghép tế bào bệnh nhân đã thuyên giảm hoàn toàn các triệu chứng tê tay chân, đau sưng các khớp ngón tay, tiểu buốt và mệt mỏi. Như vậy, tế bào trung mô (MSCs) có khả năng đã di chuyển vào các mô bị tổn thương để đáp ứng với các tín hiệu ngoại bào. Sau ghép, MSCs ưu tiên trú ngụ của các vị trí viêm, nơi chúng di chuyển qua nội mô và xâm nhập vào mô bị thương [15]. Homing xảy ra thông qua sự tương tác giữa các phân tử tín hiệu được giải phóng từ mô bị tổn thương, dựa vào

nồng độ chemokine, phân tử kết dính và ma trận metalloproteinase [4]. MSCs tương tác với HSC, tiết ra các chemokine góp phần tạo nên vị trí thích hợp của HSC và hỗ trợ sự phát triển lâu dài của HSC [4]. Ngoài ra, SLE ảnh hưởng nhiều tế bào miễn dịch như tế bào T, tế bào B và tế bào mono, dẫn đến thiếu hụt tế bào T, kích hoạt tế bào B đa dòng, sản xuất tự kháng thể và hình thành phức hợp miễn dịch [16]. MSCs và vi môi trường của chúng có khả năng giải phóng hàng chục yếu tố sinh học hoạt động làm giảm quá trình apoptosis, giảm viêm và hình thành xơ [17]. MSCs thể hiện các đặc tính điều hòa miễn dịch như thúc đẩy tế bào T mở rộng thành một kiểu hình điều hòa [18]. Đây là một ưu điểm của liệu pháp này đối với bệnh viêm thận lupus vì chúng sẽ không cần thêm thuốc ức chế miễn dịch [19]. Vì vậy, bệnh nhân được giảm dần liều thuốc chống viêm và ức chế miễn dịch sau 2 tháng. Có sự thay đổi đáng kể của xét nghiệm ANA thành âm tính và sự gia tăng của hồng cầu và tế bào lympho, chứng tỏ sự cải thiện bệnh viêm thận lupus.

Khi định vị trong thận bị tổn thương, MSCs có thể đảo ngược quá trình xơ hóa và sửa chữa các cấu trúc thận bị tổn thương bằng cách tạo ra các yếu tố tăng trưởng [9]. AD-MSCs đã cải thiện tình trạng hoại tử tế bào ống và suy thận thông qua việc bài

tiết các cytokine đặc hiệu. Những chất này có thể cản trở sự kích hoạt p38 MAPK, sau đó ức chế con đường apoptosis [16]. MSCs ở người là nguồn yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu (VEGF) và có thể hữu ích cho quá trình hình thành mạch thích hợp [20]. Chúng tôi quan sát thấy sự cải thiện dần dần của chức năng thận thông qua creatinine và eGFR sau khi cấy ghép MSC. So với các loại thuốc điều trị thông thường cho bệnh viêm thận do lupus ban đỏ, liệu ghép MSCs của chúng tôi có hiệu quả và giúp bệnh nhân cải thiện bệnh. Những thay đổi này có liên quan đến tổn thương biểu mô ống được đặc trưng bởi sự giãn nở ống, apoptosis và hoại tử, sự tách rời của các tế bào biểu mô ống và sự hiện diện của protein trong ống [18]. Tuy nhiên, dữ liệu về protein niệu và BU giảm không đáng kể sau một tháng ghép tế bào. Điều này có thể do thận bị tổn thương với thời gian hơn 15 năm khiến thận cần nhiều thời gian để phục hồi.

Ngoài viêm thận lupus, SLE còn ảnh hưởng đến nhiều cơ quan, bao gồm viêm xương khớp, viêm cơ và thoái hóa thần kinh. Nhiều dữ liệu hỗ trợ cho hoạt động dinh dưỡng của MSCs để giảm viêm hoạt dịch và bảo vệ sụn khỏi thoái hóa. MSCs giải phóng các cytokine để bắt đầu sửa chữa sụn, sau đó là sự tăng sinh chondrogenic cùng với sự tiết ra các protease ECM và các yếu tố tăng trưởng như yếu tố tăng trưởng biến đổi- β (TGF- β), yếu tố tăng trưởng giống insulin-1 (IGF-1) và nguyên bào sợi yếu tố tăng trưởng (FGF) [20]. Những yếu tố này là một phần quan trọng của cơ chế tiết MSCs và kích thích quá trình sửa chữa sụn. Cải thiện chức năng sau khi cung cấp MSCs cũng đã được báo cáo trong một số nghiên cứu tiền lâm sàng và lâm sàng liên quan đến các bệnh

thoái hóa thần kinh. Các MSCs được cấy ghép giúp bảo vệ thần kinh, tân sinh mạch và cảm ứng sự nảy mầm theo trục bằng cách sản xuất các cytokine và các yếu tố dinh dưỡng thần kinh của chúng [2]. Bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi đã dễ dàng hơn khi vận động và không bị đau do viêm khớp.

Kết quả nghiên cứu đạt được mang lại một phương pháp điều trị mới. Hy vọng giảm thiểu được số bệnh nhân cần lọc máu, giảm được chi phí đầu tư cho chăm sóc và điều trị bệnh nhân bệnh thận mạn tính.

IV. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu về liệu pháp tế bào ở bệnh nhân nam 35 tuổi, có bệnh lý thận mạn do lupus giai đoạn 3b, chúng tôi có một số kết luận sau: (1) Số tế bào đơn nhân được phân lập là $1,42 \times 10^6$ tế bào/gram mỡ, tỉ lệ tế bào sống 99%. Tổng tế bào đơn nhân thu được là $49,2 \times 10^6$ tế bào (tế bào đơn nhân sống và mô mỡ là 35g). Hiệu suất tăng sinh tế bào là 80,5%. (2). Hiệu quả của liệu pháp đang còn tiếp tục theo dõi.

Lâm sàng cải thiện về triệu chứng tê các ngón tay và chân, yếu chân phải. Chỉ số creatinin giảm sau 5 tháng điều trị từ 180 $\mu\text{mol/l}$ giảm còn 142 $\mu\text{mol/l}$. Mức lọc cầu thận tăng (giai đoạn suy thận 3a).

V. CHÚ THÍCH

Nghiên cứu đã được thông qua Hội đồng Đạo đức trong nghiên cứu Y Sinh học ngày 26/9/2018. “*Đây là kết quả của đề tài Khoa học và Công nghệ cấp tỉnh được ngân sách nhà nước tỉnh Thừa Thiên Huế đầu tư*”. Chúng tôi xin trân trọng cảm ơn sự ủng hộ này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Thị Thu Hà, và cộng sự. Nghiên cứu xây dựng quy trình sử dụng tế bào gốc tạo máu tự thân để điều trị các tổn thương cơ, xương khớp liên. Bệnh viện trung ương quân đội 108. 2011.
2. Li W, Wang L, Chu X, Cui H, Bian YJM, biochemistry c. Icarin combined with human umbilical cord mesenchymal stem cells significantly improve the impaired kidney function in chronic renal failure. 2017. 428: 203-212.
3. Kim N, Cho S-GJTKjoim. Clinical applications of mesenchymal stem cells. 2013. 28: 387.
4. Zhu XY, Urbietta-Caceres V, Krier JD, Textor SC, Lerman A, Lerman LOJSc. Mesenchymal stem cells and endothelial progenitor cells decrease

- renal injury in experimental swine renal artery stenosis through different mechanisms. 2013. 31: 117-125.
5. Nguyễn Thanh Thủy, và cộng sự. Nhận xét bước đầu về nuôi cấy tế bào gốc trung mô từ mô mỡ người tại Bệnh viện Trung ương Huế. *Tạp chí Y học Việt Nam*. 2018.
 6. Salama AD, Caplin B, Lupus Nephritis and Chronic Kidney Disease. 2020, *The Journal of Rheumatology*.
 7. Wardowska A, Komorniczak M, Bułło-Piontecka B, Dębska-Słizień MA, Piśkuła MJFii. Transcriptomic and epigenetic alterations in dendritic cells correspond with chronic kidney disease in lupus nephritis. 2019. 10: 2026.
 8. Võ Tam. Bệnh thận mạn: bệnh học, chẩn đoán và điều trị. NXB Đại học Huế. 2016.
 9. Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, Hirst JA, O'Callaghan CA, Lasserson DS, et al. Global prevalence of chronic kidney disease-a systematic review and meta-analysis. 2016. 11: e0158765.
 10. Erpicum P, Detry O, Weekers L, Bonvoisin C, Lechanteur C, Briquet A, et al. Mesenchymal stromal cell therapy in conditions of renal ischaemia/reperfusion. 2014. 29: 1487-1493.
 11. M R. Bone marrow-derived mesenchymal stromal cells from patients with end-stage renal disease are suitable for autologous therapy. *Cytotherapy*. 2013. 15: 663-672.
 12. Tạ Việt Hưng, và cộng sự. Nghiên cứu phân lập, bảo quản, hoạt hóa và đánh giá hiệu quả điều trị của tế bào gốc mô mỡ tự thân đối với bệnh nhân thoái hóa khớp gối. *Luận án tiến sĩ y học, Học viện Quân y - Hà Nội*. 2017.
 13. Nguyễn Thị Hảo, và cộng sự. Đánh giá về phân lập và nuôi cấy tế bào gốc trung mô từ tủy xương tại Bệnh viện Trung ương Huế. *Tạp chí Y học Lâm sàng*. 2020.
 14. Tang Y, Xie H, Chen J, Geng L, Chen H, Li X, et al. Activated NF- κ B in bone marrow mesenchymal stem cells from systemic lupus erythematosus patients inhibits osteogenic differentiation through downregulating Smad signaling. 2013. 22: 668-678.
 15. Monsel A, Zhu Y-g, Gennai S, Hao Q, Liu J, Lee JWJA. Cell-based therapy for acute organ injury: preclinical evidence and ongoing clinical trials using mesenchymal stem cells. 2014. 121: 1099-1121.
 16. Elhusseini FM, Saad M-AA, Anber N, Elghannam D, Sobh M-A, Alsayed A, et al. Long term study of protective mechanisms of human adipose derived mesenchymal stem cells on cisplatin induced kidney injury in sprague-dawley rats. 2016. 12: 36.
 17. Peired AJ, Sisti A, Romagnani PJSci. Mesenchymal stem cell-based therapy for kidney disease: a review of clinical evidence. 2016. 2016.
 18. Gu F, Molano I, Ruiz P, Sun L, Gilkeson GSJCI. Differential effect of allogeneic versus syngeneic mesenchymal stem cell transplantation in MRL/lpr and (NZB/NZW) F1 mice. 2012. 145: 142-152.
 19. Eirin A, Lerman LOJScr, therapy. Mesenchymal stem cell treatment for chronic renal failure. 2014. 5: 1-8.
 20. Huang JL, Woolf AS, Kolatsi-Joannou M, Baluk P, Sandford RN, Peters DJ, et al. Vascular endothelial growth factor C for polycystic kidney diseases. 2016. 27: 69-77.