

Ứng dụng liệu pháp tế bào gốc trong điều trị các bệnh lý tim mạch nan giải: Chúng ta đang ở đâu năm 2019?

Phan Tuấn Đạt, Phạm Mạnh Hùng, Nguyễn Lâm Việt

Viện Tim mạch Việt Nam, Bệnh viện Bạch Mai
Bộ môn Tim mạch, Trường Đại học Y Hà Nội

ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh tim mạch là bệnh chiếm tỷ lệ tử vong và các biến chứng hàng đầu ở các nước phát triển và cũng đang trở thành bệnh có tỷ lệ tử vong hàng đầu ở các nước đang phát triển, trong đó có Việt Nam. Mặc dù tiến bộ của khoa học kỹ thuật hiện đại đã cho phép chữa khỏi rất nhiều bệnh tim mạch hoặc cải thiện đáng kể tiên lượng bệnh, nhưng vẫn có nhiều bệnh nhân tim mạch tiến triển tới giai đoạn muộn khó có biện pháp can thiệp hoặc không can thiệp được. Các biện pháp điều trị thường quy như thuốc, tái tưới máu cơ tim, phẫu thuật, dùng thiết bị hỗ trợ, hay ghép tim,... hoặc không thể tiến hành được hoặc có chỉ định hết sức hạn chế. Trong hoàn cảnh đó, các tiến bộ trong Y sinh học đặc biệt là tế bào gốc đã thúc đẩy một hướng tiếp cận mới trong điều trị những vấn đề nan giải trên với giả thiết là liệu pháp này có thể làm tăng sinh, khôi phục tế bào cơ tim, mạch máu nuôi tim đã bị mất chức năng không?

Đã 18 năm kể từ khi Strauer và cộng sự đã lần đầu tiên ứng dụng công nghệ tế bào gốc trên người, cho một bệnh nhân nam 46 tuổi bị suy tim sau nhồi máu cơ tim cấp [1]. Cho tới nay, đã có hàng trăm nghiên cứu với các quy mô khác nhau được tiến hành trên hàng triệu bệnh nhân tim mạch sử dụng nhiều loại tế bào gốc có nguồn gốc đa dạng. Bước

đầu cho thấy tính an toàn của biện pháp điều trị này, tuy nhiên tính hiệu quả còn nhiều tranh cãi, các nhà khoa học vẫn đang trên con đường tìm kiếm loại tế bào gốc nào là tối ưu, cũng như liều lượng, đường đưa vào cơ thể nào giúp đạt kết quả tốt nhất.

Với những bằng chứng khoa học hiện tại, tế bào gốc cho thấy hiệu quả trong điều trị suy tim sau nhồi máu cơ tim cấp, suy tim mạn tính do bệnh động mạch vành, bệnh lý động mạch chi dưới mạn tính giai đoạn thiếu máu chi trầm trọng, bệnh cơ tim giãn.

ĐẠI CƯƠNG VỀ TẾ BÀO GỐC TRONG ĐIỀU TRỊ CÁC BỆNH LÝ TIM MẠCH

Khái niệm và phân loại tế bào gốc

Tế bào gốc là một loại tế bào duy nhất có cả hai khả năng đặc biệt:

1. Có thể tự tái tạo mới, sinh ra những tế bào giống hệt chúng.

2. Có thể biệt hoá thành những loại tế bào chuyên biệt trong những điều kiện nhất định.

Tế bào gốc được chia làm 3 loại: tế bào gốc phôi, tế bào gốc trưởng thành và tế bào gốc cảm ứng vạn năng.

Tế bào gốc phôi (embryonic stem cell): Các tế bào này lấy từ phôi 3-5 ngày tuổi. Ở giai đoạn này

phôi được gọi là blastocyst và có khoảng 150 tế bào.

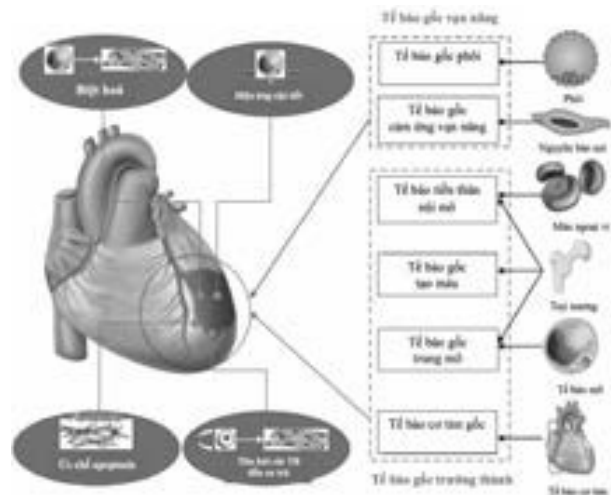
Các tế bào này là tế bào gốc vạn năng, nghĩa là chúng có thể phân chia thành nhiều tế bào gốc hơn hoặc biệt hóa thành bất kỳ loại tế bào nào của cơ thể.

Tuy nhiên có nhiều nghi ngờ về khả năng biệt hoá của dòng tế bào này, về nguy cơ xung đột với vật chủ theo cơ chế thải ghép và miễn dịch mạn tính, về khả năng tạo u quái khi cấy vào những cơ thể nhạy cảm, về sự không đồng bộ điện học và rối loạn nhịp tim khi biệt hoá thành cơ tim.

Tế bào gốc trưởng thành (adult stem cell): Tế bào gốc trưởng thành có mặt với số lượng ít ở hầu hết các tổ chức của cơ thể, như tủy xương và mô mỡ. Khi so sánh với tế bào gốc phôi, tế bào gốc trưởng thành hạn chế hơn về khả năng tạo ra các loại tế bào khác nhau của cơ thể.

Các dòng tế bào gốc trưởng thành đã được sử dụng trên thực tế bao gồm: tế bào gốc tủy xương (bone marrow stem cells), tế bào trung mô gốc (mesenchymal stem cells), nguyên bào cơ vân (skeletal myoblasts), tế bào cơ tim gốc (cardiac stem cells). Trong số đó, **tế bào gốc không chọn lọc từ tủy xương (bone marrow stem cells)** là nguồn tế bào gốc được ưu chuộng và sử dụng nhiều nhất là do đây là nguồn chứa sẵn nhiều dòng tế bào rất đa dạng, chưa biệt hoá như tế bào tạo máu gốc, tế bào nội mạc mạch non và tế bào trung mô gốc, do khả năng lấy tủy dễ dàng, không cần những thiết bị đắt tiền, phức tạp để sử dụng trên lâm sàng, rất phù hợp để cấy vào cơ tim nhờ khả năng phát triển theo nhiều kiểu khác nhau (theo đường trung mô) để hình thành tế bào cơ trơn, cơ tim, mạch máu non - vốn là ba loại tế bào chủ chốt của quả tim. Tế bào gốc từ tủy xương cũng rất phù hợp để ứng dụng rộng rãi trong lâm sàng do: khả năng tách trực tiếp từ dịch chọc tủy hoặc thu thập từ máu ngoại vi truyền hoàn hồi đều dễ dàng, mức độ tăng sinh cao trong môi trường nuôi, đặc tính sinh lý/hoá sinh có thể xác định chi tiết trước khi đem cấy.

Tế bào gốc cảm ứng vạn năng (induced pluripotent stem cells (iPSC)): Các kỹ thuật mới cho phép các nhà nghiên cứu tái lập trình bộ gen của các tế bào trưởng thành để tạo ra loại tế bào gốc có khả năng tương tự như tế bào gốc phôi. Đây là dòng tế bào gốc rất hứa hẹn với đặc tính biệt hoá vạn năng của chúng mang lại. Tuy nhiên, các yếu tố sao chép tham gia trong quá trình tạo tế bào mới như cMyc, Oct4 và Klf4 được phát hiện có liên quan đến quá trình hình thành u quái. Ngoài ra, hiệu lực sản sinh của tế bào gốc cảm ứng vạn năng không cao, và không đồng nhất giữa các dòng tế bào gốc dẫn đến hiệu quả không tiên đoán được. Mặc dù vậy, với sự phát triển nhanh chóng của công nghệ, các nhược điểm này có thể sẽ sớm được khắc phục và mang lại những ứng dụng vô cùng triển vọng của dòng tế bào gốc cảm ứng vạn năng.



Hình 1. Các nguồn tế bào gốc được sử dụng và cơ chế hiệu quả trong điều trị suy tim sau nhồi máu cơ tim cấp

Các phương thức cấy ghép tế bào gốc trong điều trị các bệnh lý tim mạch

Mục đích của bất kỳ phương thức cấy nào đều nhằm đưa đến mô đích một lượng tế bào đủ lớn và duy trì tối đa hiện diện của chúng tại chỗ, vì thế rất cần tính tới vị trí cấy ghép (ảnh hưởng đến khả năng sống ngắn hạn và cả khả năng biệt hoá), khả năng

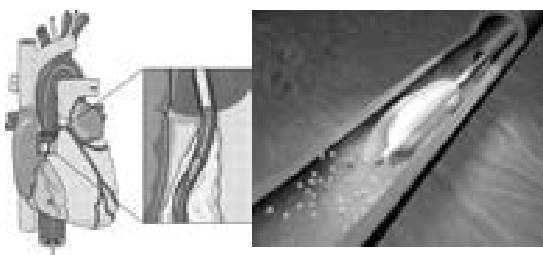
kết dính, xuyên thành mạch và vào mô. Thực tế, các nghiên cứu hiện nay thường áp dụng các đường cấy ghép tế bào gốc như sau:

Truyền qua đường động mạch vành

Truyền qua đường động mạch vành chọn lọc được thực hiện bằng cách bơm căng một bóng nong động mạch vành (ĐMV) (over-the-wire balloon) để gây tắc tạm thời, sau đó truyền tế bào gốc qua lòng của quả bóng nong nói trên nhằm kéo dài tối đa thời gian tiếp xúc giữa các tế bào gốc và mạng lưới vi mạch tận của ĐMV. Số lượng mỗi lần truyền khoảng 3-5 ml, chứa khoảng 10 triệu tế bào gốc đơn nhân. Trong một lần tiến hành thủ thuật có thể tiến hành truyền nhiều lần, với mỗi lần lên bóng khoảng 3 phút và nghỉ 3 phút.

Kỹ thuật này tương đối đơn giản, có thể thực hiện nhanh chóng trong chưa đầy một giờ. Các nghiên cứu hiện nay cho thấy đây là phương pháp hiệu quả, khá đơn giản và tiện dụng.

Tuy nhiên, nhược điểm là tỷ lệ tế bào gốc cư trú lại được cơ tim thấp, tác giả Hofman đã tiến hành đánh dấu các tế bào gốc tuỷ xương bằng 18-fluorodeoxyglucose trước khi tiêm vào động mạch vành, kết quả cho thấy chỉ có khoảng 1,3% đến 2,6% số lượng tế bào này đến và cư trú lại được vào cơ tim. Có thể có hiện tượng tắc vi mạch khi nguồn tế bào gốc là những tế bào có kích thước lớn như tế bào trung mô gốc hoặc nguyên bào cơ vân, và không thể truyền tế bào gốc với những mạch đã tắc mà không thể tái thông.



Hình 2. truyền tế bào gốc qua đường động mạch vành chọn lọc

Tiêm trực tiếp vào thành tâm thất

Đây là cách thức cấy được ưa chuộng đối với bệnh nhân ở giai đoạn muộn, khi ĐMV tắc ngăn cản quá trình phân tán tế bào gốc theo đường mạch máu (bệnh ĐMV mạn tính) hoặc khi chỉ còn rất ít tế bào còn sót lại (mô sẹo) đồng thời rất phù hợp với những dòng tế bào gốc có kích thước lớn như tế bào trung mô gốc hoặc nguyên bào cơ vân, vốn dễ hình thành các cục nghẽn nhỏ gây tắc mạch vành. Biện pháp này chỉ phù hợp với bệnh nhân có bệnh ĐMV mạn tính. Tuy nhiên, khi nguồn tế bào gốc được tiêm vào những vùng cơ tim mà nguồn tưới máu nghèo nàn cũng làm giảm tỷ lệ sống sót của các tế bào này.

Đối với bệnh nhân NMCT cấp thì khó khăn hơn về kỹ thuật nhất là khi cần cấy vào vùng ranh giới của ổ nhồi máu cũng như nguy cơ gây thủng tim khi tiêm vào vùng cơ đang tổn thương sau NMCT. Bản thân phương pháp này cũng có các cách là:

Tiêm xuyên qua ngoại tâm mạc:

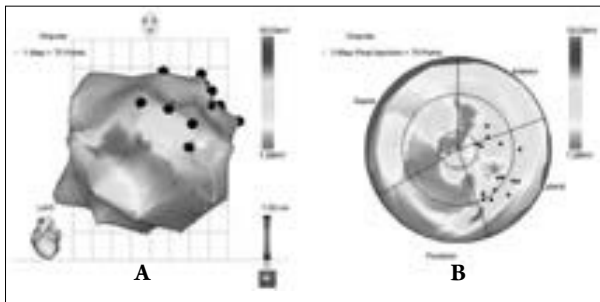
Thường được kết hợp thực hiện trong khi bệnh nhân được phẫu thuật bắc cầu nối chủ vành, cho phép nhìn trực tiếp cơ tim, xác định rõ vùng sẹo nhồi máu và/hoặc vùng ranh giới sẹo nhồi máu.

Tiêm xuyên qua nội tâm mạc:

Cấy tế bào gốc trực tiếp vào thành thất trái, xuyên qua nội tâm mạc bằng một hệ thống ống thông-kim tiêm, theo đường động mạch qua van ĐMC vào thất trái, tiêm vào vùng cơ tim còn sống (thiếu máu hoặc sẹo hoá) xác định bằng bản đồ điện-cơ học bề mặt nội tâm mạc (hệ thống NOGA). Hệ thống này có thể phân định vùng thiếu máu, vùng sẹo nhưng có cơ tim còn có khả năng hồi phục. Tế bào gốc sẽ được tiêm vào các vùng này hoặc vùng ranh giới, tế bào gốc sẽ được phân bố vào vùng sẹo mạch cho động mạch vành nuôi dưỡng nó bị tắc hoàn toàn. So với phương pháp xuyên qua ngoại tâm mạc thì phương thức này ít xâm lấn hơn. Thử nghiệm lâm sàng đầu tiên đánh giá tính an toàn và hiệu quả của

liệu pháp này trong cải thiện tình trạng suy tim ở bệnh nhân thiếu máu cơ tim cục bộ mạn tính được công bố năm 2003. Nhờ những ưu điểm mà đây là phương thức được ứng dụng rộng rãi nhất hiện nay trong các thử nghiệm lâm sàng.

Tuy nhiên, đây là phương pháp đòi hỏi bác sĩ và kỹ thuật viên phải có kinh nghiệm về lập bản đồ điện - cơ học, các biến cố có thể gặp là tiêm sai vị trí, rối loạn nhịp thất và tràn dịch màng tim.



Hình 3. Hệ thống NOGA

Bản đồ điện-cơ học bề mặt nội tâm mạc. Các điểm đen là vị trí tiêm tế bào gốc vào lớp nội tâm mạc

Cơ chế hoạt động của tế bào gốc trong điều trị các bệnh lý tim mạch

Biệt hoá thành các tế bào cơ tim

Về mặt lý thuyết, sự biệt hoá của tế bào gốc thành tế bào cơ tim, mạch máu có vẻ là cách giải thích hợp lý nhất. Tuy nhiên, qua theo dõi, 90% tế bào sẽ bị rửa trôi trong vòng 24 giờ đầu, và có tới 90% các tế bào còn bám trụ lại được sẽ bị chết trong tuần đầu. Vì vậy, chỉ có dưới 1% các tế bào gốc được tiêm vào có thể được gắn kết vào vùng cơ tim tổn thương trong thời gian dài sau đó.

Tương tự, tế bào cơ tim gốc – là tế bào gốc đa năng, có thể biệt hoá thành tế bào cơ tim, tế bào nội mô và tế bào cơ trơn mạch máu qua các thử nghiệm in vitro. Tuy nhiên, trên các thử nghiệm trên chuột và lợn là các đối tượng nghiên cứu bị suy tim mạn tính sau NMCT, kết quả cho thấy sự cải thiện chức năng thất trái và số lượng tế bào được

biệt hoá là không tương xứng. Chính vì vậy, các cơ chế khác đóng vai trò chủ chốt hơn được trình bày ngay sau đây.

Hiệu ứng cận tiết

Hiệu ứng cận tiết được coi là cơ chế quan trọng nhất tạo ra hiệu quả của tế bào gốc trong điều trị các bệnh lý tim mạch bằng cách tiết ra các chất tín hiệu như cytokin, chemokine, các yếu tố tăng trưởng, exosome và các tiểu phân tử trong tuần hoàn ra các mô xung quanh. Điều này giúp hoạt hoá quá trình tân tạo bao gồm hoạt hoá các tế bào cơ tim gốc nội sinh, tân tạo mạch máu, ức chế quá trình tự chết của tế bào theo chương trình (apoptosis), tái cấu trúc chất nền ngoại bào. Kết quả, chức năng thất trái được cải thiện, cơ tim được sửa chữa.

Hoạt hoá các tế bào cơ tim gốc nội sinh

Tang và cộng sự trong thử nghiệm lâm sàng với đối tượng nghiên cứu là chuột bị suy tim sau NMCT, đã tìm thấy tế bào cơ tim gốc được hoạt hoá không những ở vùng bị nhồi máu và cả vùng lân cận. Từ đó cho thấy giả thiết hiệu quả cận tiết giúp hoạt hoá các cơ tế bào cơ tim gốc. Chính các tế bào cơ tim gốc này lại tiết ra các yếu tố tăng trưởng làm thu hút các tế bào khác đến cư trú và biệt hoá thành cơ tim, mạch máu.

Khởi phát quá trình tân sinh mạch

Các tế bào gốc có thể khởi phát quá trình tân sinh mạch bằng cách tiết ra các chemokine - yếu tố bắt nguồn từ tế bào đệm (stromal cell-derived factor-1) và các yếu tố tăng sinh mạch máu (proangiogenic factors). Các tế bào tiền thân nội mạc (endothelial progenitor cells) di cư đến vùng cơ tim bị thiếu máu sẽ tiết ra enzyme tổng hợp Nitric oxide cảm ứng (inducible nitric oxide synthase) tại nội mô và kéo dài thời gian sống của tế bào này.

Đây là cơ chế đóng vai trò quan trọng trong các trường hợp tắc mạn tính động mạch vành, khi mà vùng cơ tim bị thiếu máu nhưng vẫn còn khả năng sống sót. Sự tăng sinh mạch giúp cải thiện tình trạng

hệ thống mạch máu nghèo nàn ở những bệnh nhân này. Trên lâm sàng, việc cải thiện tuần hoàn bàng hệ này giúp cải thiện chức năng cơ bóp của cơ tim.

Ức chế quá trình tự chết của tế bào theo chương trình (apoptosis)

Hàng loạt các nghiên cứu đã cho thấy các yếu tố cận tiết như yếu tố tăng trưởng insulin-1 (insulin growth factor-1) được tiết ra bởi các tế bào gốc có thể giúp ức chế quá trình apoptosis. Nghiên cứu của Bonaros và cộng sự cho thấy khi kết hợp nguyên bào cơ vân và tế bào AC133+ giúp cải thiện chức năng cơ tim thông qua hạn chế apoptosis.

KẾT QUẢ CÁC THỬ NGHIỆM LÂM SÀNG SỬ DỤNG LIỆU PHÁP TẾ BÀO GỐC TRONG ĐIỀU TRỊ CÁC BỆNH LÝ TIM MẠCH NAN GIẢI

Suy tim sau nhồi máu cơ tim cấp

Các thử nghiệm về hiệu quả của tế bào gốc trong điều trị các bệnh lý tim mạch đã được tiến hành trên động vật cách đây hơn 20 năm. Sau thành công trên đối tượng động vật thí nghiệm, nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng đầu tiên áp dụng trên người được công bố năm 2002 tại Đức. Tác giả Strauer và cộng sự đã tiến hành cấy ghép tế bào gốc tủy xương tự thân tiêm vào động mạch vành cho 10 bệnh nhân suy tim sau nhồi máu cơ tim, so sánh với 10 bệnh nhân nhóm chứng chỉ được can thiệp ĐMV qua da thường quy. Kết quả sau 3 tháng theo dõi, ở nhóm được cấy ghép tế bào gốc diện nhồi máu được cải thiện trên kỹ thuật chụp thất đở (từ 30 ± 13 giảm còn $12 \pm 7\%$, $p=0,005$), và sự cải thiện ở nhóm bệnh nhân này nhiều hơn nhóm chứng một cách có ý nghĩa thống kê ($p=0,04$).

Cũng trong năm 2002, thử nghiệm TOPCARE-AMI [2], tiến hành trên 59 bệnh nhân nhồi máu cơ tim được tiêm tế bào gốc tủy xương tự thân sau khoảng $4,9 \pm 1,5$ ngày sau can thiệp ĐMV. Sau 4 tháng theo dõi, BN được chụp buồng thất trái và cho kết quả phân số tổng máu thất trái (EF) cải

thiện rõ rệt và có ý nghĩa thống kê ($50 \pm 10\%$ tới $58 \pm 10\%$; $p<0,001$) và thể tích cuối tâm thu thất trái giảm (từ 54 ± 19 ml xuống còn 44 ± 20 ml; $p<0,001$). Qua chụp cộng hưởng từ tim, cũng cho thất kết quả cải thiện phân số tổng máu thất trái ($p<0,001$) và vùng nhồi máu cơ tim được thu nhỏ hơn. Tuy nhiên, thiết kế nghiên cứu không có nhóm chứng để so sánh nên phần nào cũng làm hạn chế kết luận của thử nghiệm này.

Năm 2004, thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng BOOST [3] thực hiện trên 30 bệnh nhân được cấy ghép tế bào gốc tự thân sau can thiệp NMCT và 30 bệnh nhân nhóm chứng. Cộng hưởng từ tim cũng là phương pháp chẩn đoán hình ảnh được lựa chọn để đánh giá sự thay đổi của chức năng tâm thu thất trái sau 6 tháng. Kết quả cho thấy: EF tăng thêm 6,7% so với nhóm chứng chỉ tăng 0,7% ($p=0,0026$). Mặc dù sự cải thiện chức năng thất trái là rõ ràng ở nhóm được cấy ghép tế bào gốc, nhưng không có sự khác nhau giữa 2 nhóm về tỷ lệ xuất hiện các biến cố tim mạch. Những lợi ích quan sát được đã mất sau 18 tháng trừ trường hợp có diện nhồi máu lớn ($>60\%$) và LVEF thấp $< 50\%$ tại thời điểm tiêm tế bào gốc.

Trong số những thử nghiệm sử dụng tế bào gốc từ máu hoặc tủy xương, thử nghiệm có đối chứng, mù đôi REPAIR – AMI [4] đã mang lại một dấu ấn quan trọng cho những thử nghiệm về liệu pháp tế bào trên lâm sàng. Đây là một trong những thử nghiệm có số lượng bệnh nhân lớn với 204 bệnh nhân nhồi máu cơ tim đã được can thiệp ĐMV qua da thành công. Sau 3-7 ngày, người bệnh sẽ được lựa chọn ngẫu nhiên vào nhóm được tiêm tế bào gốc tủy xương tự thân vào động mạch vành hoặc nhóm chỉ tiêm giả dược. Phân số tổng máu thất trái được đánh giá lại sau 4 tháng, kết quả cho thấy ở nhóm được cấy ghép tế bào gốc tự thân sự cải thiện khoảng 2,5% hơn so với nhóm chứng ($5,5 \pm 7,3\%$ so với $3,0 \pm 6,5\%$, 95% CI, 0,5-4,5, $p=0,01$). Và ở nhóm bệnh

nhân có chức năng tâm thu thất trái giảm nhiều, được cấy ghép tế bào gốc tự thân thì sự hồi phục lại nhanh hơn và nhiều hơn so với nhóm còn lại. Kết quả sự cải thiện phân số tổng máu ở những bệnh nhân được cấy ghép tế bào gốc tiếp tục được duy trì sau 4 năm qua đánh giá bằng chụp cộng hưởng từ tim. Tương tự như nghiên cứu BOOST, những ca có LVEF < 50% là hưởng lợi nhiều nhất.

Năm 2010, Piepoli và cộng sự đã tiến hành nghiên cứu trên 38 bệnh nhân, được chia ngẫu nhiên nhóm tế bào gốc và nhóm chứng. Sau thời gian theo dõi 12 tháng cho thấy phân số tổng máu thất trái cải thiện rõ rệt và có ý nghĩa thống kê ở nhóm được cấy ghép tế bào gốc tự thân tủy xương ($13,1 \pm 1,9$) so với nhóm chứng là $5,3 \pm 2,0$. Qua kết quả chụp SPEC gắng sức cũng cho thấy sự cải thiện sự tưới máu và chức năng tâm thu thất trái rõ rệt hơn ở nhóm được cấy ghép tế bào gốc.

Trong năm 2014, tác giả Jay H. Traverse và cộng sự đã tiến hành cấy ghép tế bào gốc vào động mạch vành ở 67 bệnh nhân và có 53 BN được tuyển chọn vào nhóm chứng. Sự cải thiện thông số LVEF ở nhóm tế bào gốc đã thể hiện rõ ngay sau 6 tháng (46.2% (95% CI, $43.9\%-48.5\%$) - 50.1% (95% CI, $47.2\%-53.0\%$)), nhiều hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng (46.3% (95% CI, $43.3\%-49.3\%$) - 51.5% (95% CI, $47.5\%-55.5\%$) ($p < 0,001$)).

Một số nghiên cứu gộp đã được thực hiện để tổng hợp các kết quả nghiên cứu lâm sàng về tác dụng của liệu pháp tế bào trên bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp. Đại đa số các báo cáo cho thấy tiêm tế bào tủy xương trong mạch vành là an toàn và cải thiện tương đối phân số tổng máu (2-3%) và làm giảm thể tích thất trái.

Bên cạnh các nghiên cứu cho kết quả dương tính thì cũng có một số nghiên cứu cho kết quả âm tính về hiệu quả điều trị của tế bào gốc trong điều trị suy tim sau NMCT. Một tổng quan hệ thống dữ liệu Cochrane công bố năm 2015 [5] với 41 nghiên

cứu ngẫu nhiên, có đối chứng, sử dụng tế bào đơn nhân tủy xương trên 2732 bệnh nhân cho thấy liệu pháp này an toàn nhưng không cải thiện chất lượng cuộc sống hay LVEF ngắn hạn và dài hạn. Mức khác biệt trung bình của LVEF giữa nhóm điều trị và nhóm chứng là 2-5%. Mức khác biệt này tương đương với sai số thường gặp trong các kỹ thuật chẩn đoán hình ảnh và không có ý nghĩa lâm sàng.

Makkar và cộng sự đã thực hiện nghiên cứu Cardiosphere-Derived autologous stem cells to reverse ventricular dysfunction (CADUCEUS), một nghiên cứu ngẫu nhiên, pha I đầu tiên đánh giá hiệu quả của tế bào gốc tim nội sinh trong điều trị nhồi máu cơ tim cấp. Trong đó, các bệnh nhân mới nhồi máu cơ tim cấp có LVEF 25-45% được lựa chọn ngẫu nhiên vào nhóm điều trị tế bào gốc tim nội sinh ($n=23$) hoặc sử dụng liệu pháp thông thường ($n = 8$). Các liệu tế bào gốc khác nhau đã được tiêm vào động mạch vành sau nhồi máu cơ tim xấp xỉ 65 ngày. Sau 6 và 12 tháng nghiên cứu, không thấy có bệnh nhân tử vong hay xuất hiện khối u tim. Tuy nhiên, sau 12 tháng có 1 bệnh nhân bị nhồi máu cơ tim không ST chênh lên và một ca khác phải can thiệp mạch vành. Mặc dù diện tích sẹo nhồi máu giảm đáng kể, kèm theo tăng khả năng sống còn và cải thiện chức năng vận động vùng sau điều trị tế bào gốc nhưng không có sự cải thiện đáng kể về chức năng tâm thu toàn bộ hay chất lượng cuộc sống.

Một số nghiên cứu về thời gian tối ưu để tiêm tế bào ở bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp chưa mang lại kết quả như mong đợi. Đặc biệt, các nghiên cứu TIME, lateTIME và gần đây là REGENERATE-AMI đã không thể chứng minh lợi ích của việc tiêm sớm (3-7 ngày) và/hoặc muộn (2-3 tuần) tế bào gốc trong điều trị nhồi máu cơ tim cấp.

Với mong muốn tìm những chiến lược khác để nâng cao tác dụng của liệu pháp tế bào, các nhà nghiên cứu đã sử dụng yếu tố kích thích bạch

cầu hạt từ tủy xương (G-CSF). Trong nghiên cứu STEM-AMI thì liệu pháp sử dụng G-CSF đơn độc làm giảm tái cấu trúc thất trái sau 3 năm ở BN nhồi máu cơ tim cấp có ST chênh lên thành trước. Nghiên cứu này đã cung cấp nền tảng cho một nghiên cứu ngẫu nhiên, có đối chứng lớn nhất để đánh giá tác dụng của tiêm sớm G-CSF ở bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp có rối loạn chức năng thất trái dai dẳng sau khi được can thiệp tái tưới máu thành công (nghiên cứu STEM-AMI OUTCOME).

Đau ngực kháng trị ở bệnh nhân bị hội chứng mạch vành mãn tính

Các bệnh nhân đau ngực kháng trị do hội chứng mạch vành mãn tính không thể thực hiện can thiệp tái tưới máu có thể hưởng lợi từ liệu pháp tế bào gốc. Losordo và cộng sự đã công bố thử nghiệm pha I/IIa đầu tiên đánh giá tính an toàn và hiệu quả của tiêm tế bào gốc CD34+ tự thân vào cơ tim của 24 bệnh nhân đau ngực kháng trị [6]. Mặc dù kết quả không có ý nghĩa thống kê do cỡ mẫu nhỏ nhưng cũng ghi nhận được sự cải thiện về tình trạng đau ngực và thời gian gắng sức ở nhóm điều trị tế bào gốc và về tính an toàn. Trong một nghiên cứu theo dõi với cỡ mẫu lớn hơn (n = 167) đã cho kết quả thấy nhóm điều trị tế bào gốc có ít cơn đau ngực hơn và cải thiện khả năng gắng sức [7]. Tuy nhiên, cả nhóm điều trị và nhóm chứng đều tăng các men tim sau khi huy động tế bào bằng G-CSF. Kết quả tương tự cũng được Wang và cộng sự báo cáo khi bơm tế bào gốc tiền thân nội mạc tiêm vào động mạch vành.

Suy tim trong hội chứng mạch vành mãn tính

Cơ chế nội sinh ban đầu khiến bệnh cơ tim do hội chứng mạch vành mãn tính trở thành một chỉ định hấp dẫn của liệu pháp tế bào gốc, nhằm mục đích thay thế các tế bào cơ tim bị mất. Trong một nghiên cứu pilot năm 2003, Perin và cộng sự đã lựa chọn ngẫu nhiên 27 bệnh nhân bị hội chứng mạch vành mãn tính vào nhóm tiêm tế bào đơn nhân tủy

xương qua nội tâm mạc hoặc giả dục. Sau 4 tháng, LVEF cải thiện đáng kể ở nhóm điều trị so với nhóm chứng (29% so với 20%, p = 0,003) mà không có sự khác biệt về các tác dụng phụ. Nghiên cứu này đã khẳng định tính an toàn của liệu pháp tiêm tế bào đơn nhân tủy xương qua nội tâm mạc, tạo tiền đề cho hai nghiên cứu lớn đối với tế bào đơn nhân tủy xương trên hội chứng mạch vành mạn tính. Trong nghiên cứu đầu tiên, Transplantation Of Progenitor Cells And REcovery of LV function in patients with Chronic ischemic Heart Disease (TOPCARECHD), Assmus và cộng sự lựa chọn ngẫu nhiên các bệnh nhân bị hội chứng mạch vành mãn tính vào nhóm tiêm tế bào đơn nhân tủy xương vào động mạch vành và nhóm tiêm "tế bào tiền thân tuần hoàn-CPCs" từ máu ngoại vi và nhóm giả dục [8]. Theo đó, trái ngược với kết quả thu được từ tế bào tiền thân tuần hoàn và giả dục, tế bào đơn nhân tủy xương làm cải thiện LVEF sau 3 tháng. Mức độ cải thiện còn khiêm tốn nhưng có ý nghĩa thống kê. Tuy nhiên, kết quả này không xuất hiện trong nghiên cứu thứ hai được Viện NHLBI tài trợ, nghiên cứu First Mononuclear Cells injected in the United States conducted by the Cardiovascular Cell Therapy Research Network (FOCUS-CCTRN). Theo đó, không thấy có sự cải thiện LVEF sau 6 tháng tiêm tế bào đơn nhân tủy xương vào nội tâm mạc để điều trị bệnh nhân bệnh tim thiếu máu cục bộ có LVEF < 45%. Tương tự, một nghiên cứu gộp Cochrance gần đây với 23 nghiên cứu ngẫu nhiên, có đối chứng trên 1255 bệnh nhân cũng không thấy lợi ích ngắn hạn (<12 tháng) ở nhóm điều trị với tế bào đơn nhân tủy xương tự thân. Tuy nhiên, theo dõi dài hạn (≥ 12 tháng) thấy rằng tế bào đơn nhân tủy xương tự thân làm giảm tỉ lệ tử vong (RR=0,28, 95% CI 0,14–0,53, p=0,0001) và tái nhập viện do suy tim (RR = 0,26, 95% CI 0,07–0,94, p=0,04) [9].

Một vài nghiên cứu đã so sánh hiệu quả của tế bào đơn nhân tủy xương và tế bào gốc mô đệm.

Năm 2014, Heldman và cộng sự công bố nghiên cứu pha I/II đối với tiêm tế bào đơn nhân tủy xương vào nội tâm mạc so với tế bào gốc mô đệm tự thân so với giả dược trên bệnh nhân hội chứng mạch vành mạn tính có LVEF < 50% [10]. Mặc dù cơ mẫu nhỏ nhưng vẫn có sự cải thiện có ý nghĩa đối với triệu chứng suy tim, diện nhồi máu và chức năng cơ tim theo vùng ở bệnh nhân điều trị tế bào gốc mô đệm. Vì cần thời gian chuẩn bị tế bào gốc mô đệm từ tủy xương, Hare và cộng sự đã thực hiện nghiên cứu so sánh tính an toàn và hiệu quả của sử dụng tế bào cùng loại và tế bào tự thân trong một nghiên cứu không có đối chứng, ngẫu nhiên và tăng liều (Nghiên cứu POSEIDON). Mặc dù cả 2 loại tế bào gốc đều làm giảm diện nhồi máu nhưng chỉ có tế bào gốc mô đệm tự thân cải thiện điểm chất lượng cuộc sống và nghiệm pháp đi bộ 6 phút. Gần đây, Perin và cộng sự đã báo cáo có sự cải thiện về khả năng gắng sức với đỉnh VO₂ cao hơn nhưng không tăng LVEF ở 27 bệnh nhân hội chứng mạch vành mạn tính được tiêm tế bào gốc mô đệm từ mô mỡ. Điều này gợi ý rằng các tế bào gốc mô đệm có thể thúc đẩy tăng sinh mạch thông qua tác dụng cận tiết. Như vậy, các nghiên cứu này đều ủng hộ cho tính an toàn của tế bào đơn nhân tủy xương và tế bào gốc mô đệm ở bệnh nhân thiếu máu cục bộ và trong đó, tế bào gốc mô đệm có thể có nhiều lợi ích hơn. Tuy nhiên, cần phải chú ý rằng có 3 bệnh nhân hội chứng mạch vành mạn tính trong 1 trong 2 nghiên cứu do Cytospor Inc tài trợ (ATHENA I và II) đã gặp tai biến máu não có thể điều trị sau khi tiêm vào cơ tim các tế bào gốc từ mô mỡ. Đây là nghiên cứu ngẫu nhiên, có đối chứng đánh giá tính an toàn và hiệu quả của tiêm các tế bào này vào cơ tim bệnh nhân bệnh tim thiếu máu cục bộ.

Khi các tế bào tiền thân vạn năng tại tim được giới thiệu, nghiên cứu Stem Cell Infusion in Patients with Ischemic cardiomyopathy (SCIPIO) [11] đã được thực hiện để sử dụng loại tế bào này trên hội

chứng mạch vành mạn tính. Trong nghiên cứu pha I này, các tế bào gốc được tách từ tiểu nhĩ phải tại thời điểm làm phẫu thuật bắc cầu nối chủ vành. Sau đó các tế bào được đưa vào động mạch vành của bệnh nhân (trung bình là 113 ngày sau phẫu thuật). Các kết quả công bố cho thấy bệnh nhân có cải thiện về LVEF, vận động vùng và triệu chứng suy tim khi so sánh giữa nhóm có điều trị và nhóm không điều trị. **Bệnh động mạch chi dưới mạn tính giai đoạn thiếu máu chi trầm trọng**

Tế bào gốc tủy xương, tế bào gốc mô mỡ và tế bào gốc nhau thai là những dòng tế bào được sử dụng trong điều trị bệnh động mạch chi dưới. Trong đó, tế bào gốc tủy xương tự thân được sử dụng rộng rãi nhất do việc thu nhận đơn giản, đa dạng nhiều dòng tế bào có thể biệt hoá thành các thành phần khác nhau.

Tế bào gốc được đưa vào cơ thể qua đường tiêm động mạch hoặc tiêm trong cơ hay tiêm dưới da. Các nghiên cứu đã chứng minh đường tiêm trong cơ và tiêm vào động mạch có tác dụng và hiệu quả tương đương. So sánh những bệnh nhân có đáp ứng với phương pháp điều trị này với những bệnh nhân không đáp ứng cho thấy, ở nhóm có đáp ứng: tỷ lệ tế bào CD34+ cao hơn trong tủy xương (29 so với 17×10^6), nồng độ CRP thấp hơn (18 so với 100 mg/L) và số lượng bạch cầu thấp hơn ($8,3$ so với $12,3 \times 10^9/L$).

Những năm gần đây, một số Trung tâm mạch máu trên thế giới đã ứng dụng của tế bào gốc trong điều trị bệnh động mạch (ĐM) ngoại biên giai đoạn thiếu máu chi trầm trọng và đã thu được những kết quả ban đầu khá khả quan.

Một loạt các nghiên cứu sử dụng tế bào gốc tủy xương tự thân cho thấy hiệu quả trong điều trị bệnh động mạch chi dưới giai đoạn thiếu máu chi trầm trọng mà không còn chỉ định tái thông mạch (phẫu thuật hay can thiệp), thể hiện qua sự cải thiện chỉ số ABI, tăng quãng đường đi bộ tối đa, tình trạng đau

chi lúc nghỉ,... Trong một nghiên cứu tổng quan hệ thống gần đây, tổng hợp từ 12 thử nghiệm lâm sàng [12] so sánh kết quả thu được giữa hai nhóm: được điều trị thường quy kết hợp với tiêm tế bào gốc tủy tương với nhóm chứng chỉ được dùng placebo. Kết quả cho thấy, tỷ lệ cắt cụt chi giảm rõ rệt ở nhóm được điều trị bằng tế bào gốc so với nhóm chứng (RR 0,58, 95% CI 0,4-0,84). Ngoài ra ở nhóm bệnh

còn được ghi nhận có sự cải thiện thang điểm đau, quãng đường đi bộ tối đa, chỉ số ABI, TcO₂.

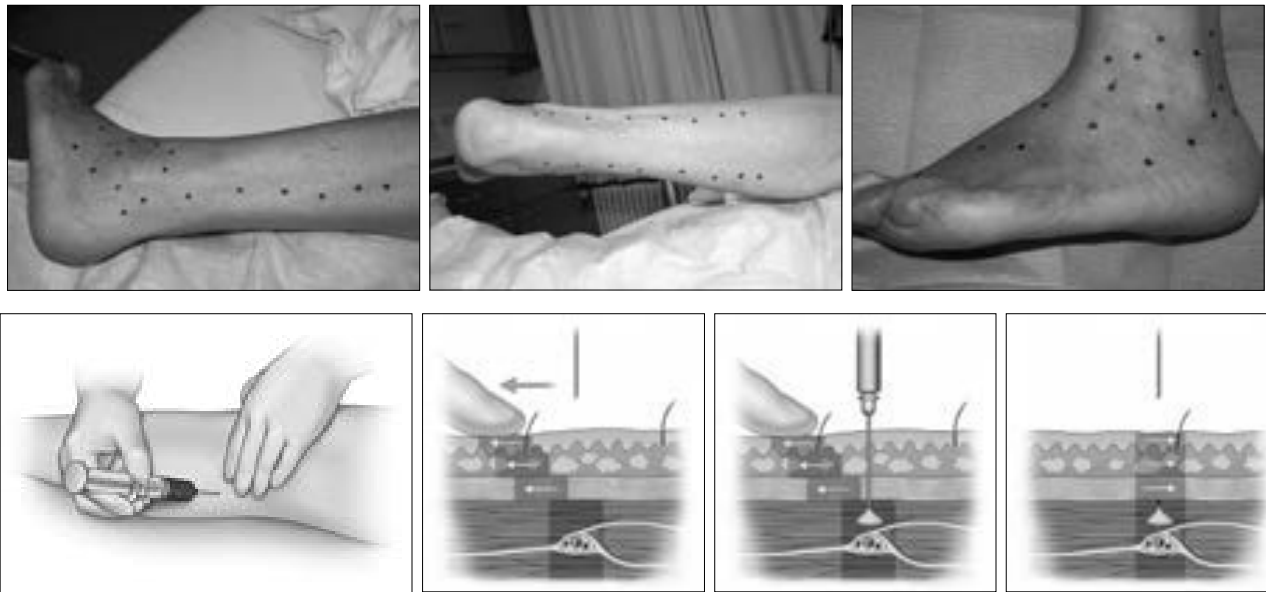
Tuy nhiên, cũng có những nghiên cứu cho kết quả âm tính. Thử nghiệm lâm sàng có đối chứng với giả dược (JUVENTAS) cho thấy không có sự khác biệt về tỷ lệ cắt cụt chi ở nhóm được điều trị bằng tế bào gốc qua đường tiêm động mạch so với nhóm chứng.

Bảng 1. Tổng hợp các nghiên cứu sử dụng liệu pháp tế bào gốc trong điều trị bệnh động mạch chi dưới giai đoạn thiếu máu chi trầm trọng

Tác giả	n	Loại TB gốc	Đường dùng	Kết quả
Benoit E.(2011)	48	BM-MNC	Trong cơ	Không thay đổi ABI, tỷ lệ sống còn không phải cắt cụt chi
Gupta PK.(2013)	20	Allogenic BM-MSc	Trong cơ	Cải thiện ABI
Huang P.(2005)	28	G-CSF mobilized PB-MNC	Trong cơ	Cải thiện tỷ lệ cắt cụt chi và lành vết loét
Kirana S.(2012)	24	TRC,BM-MNC	Trong cơ, trong ĐM	Không có sự khác biệt giữa các loại TB gốc được điều trị
Losordo DW.(2013)	28	CD34+ PB-MNC	Trong cơ	Xu hướng giảm cắt cụt chi (liên quan đến liều dùng, không ý nghĩa)
Lu D (2011)	41	BM-MSc, BM-MNC	Trong cơ	Cải thiện ABI, TpO ₂ , thời gian đi bộ. Loét chi liền nhanh hơn (MB-MSc > MB-MNC > placebo)
Mohammadzadeh L. (2013)	21	G-CSF mobilized PB-MNC	Trong cơ	Cải thiện ABI, tỷ lệ cắt cụt chi
Ozturk A. (2012)	40	G-CSF mobilized PB-MNC	Trong cơ	Cải thiện ABI, điểm đau
Perin EC.(2011)	21	ALDH+BM-MNC	Trong cơ	Xu hướng giảm cắt cụt chi (không ý nghĩa, phụ thuộc liều)
Prochazka (2010)	96	BM-MNC	Trong cơ	Giảm tỷ lệ cắt cụt chi
Tateishi-Yuyama E. (2002)	22	BM-MNC	Trong cơ	Cải thiện ABI, TpO ₂ , đau khi nghỉ, thời gian đi bộ
Walter DH.(2011)	40	BM-MNC	Trong ĐM	Cải thiện điểm đau, nhanh liền vết loét

Ghi chú:

BM-MNC: tế bào đơn nhân tủy xương; BM-MSc: tế bào gốc trung mô tủy xương; PB-MNC: tế bào đơn nhân máu ngoại vi; G-CSF: yếu tố kích thích bạch cầu hạt; ALDH: enzyme aldehyde dehydrogenase.



Hình 4. Cách xác định, đánh dấu vị trí tiêm và kỹ thuật tiêm hình chữ Z trong ứng dụng công nghệ tế bào gốc điều trị bệnh động mạch chi dưới giai đoạn thiếu máu chi trầm trọng

Mặc dù tiêu chuẩn đánh giá hiệu quả của tế bào gốc đối với bệnh ĐM chi dưới giai đoạn cuối còn chưa thống nhất, kết quả nghiên cứu của một số thử nghiệm lâm sàng còn một số tranh cãi, Hội Tim mạch Châu Âu trong Khuyến cáo điều trị bệnh động mạch chi dưới đã giới thiệu tế bào gốc và trị liệu gen là những công nghệ mới trong điều trị bệnh lý này.

Bệnh cơ tim giãn

So với các bệnh lý cơ tim do thiếu máu, các nghiên cứu tế bào gốc về bệnh cơ tim giãn ít hơn hẳn, một phần do tỷ lệ mắc bệnh này thấp hơn so với các bệnh tim thiếu máu cục bộ. Mặt khác, cơ chế tác động của tế bào gốc trong sự tái tạo các vùng sẹo cơ tim thiếu máu đã rõ ràng, trong khi ở bệnh cơ tim giãn giải phẫu bệnh chủ yếu là các vùng cơ tim bị xơ hoá, cơ chế tác động của tế bào gốc ra sao vẫn còn chưa thật sự sáng tỏ.

Nghiên cứu đầu tiên ứng dụng công nghệ tế bào gốc trong điều trị bệnh cơ tim giãn là TOPCARE-DCM, đây là một nghiên cứu đoàn hệ, với 33 bệnh nhân (không có nhóm chứng). Đối tượng nghiên

cứu là những bệnh nhân được chẩn đoán bị bệnh cơ tim giãn, có EF \leq 40%, NYHA 1-3. Tế bào gốc đơn nhân tuỷ xương được truyền vào động mạch vành [13]. Sau 3 tháng, kết quả cho thấy có sự cải thiện phân suất tống máu thất trái, vận động vùng và chức năng vi mạch.

Các nghiên cứu ứng dụng tế bào gốc trong điều trị bệnh cơ tim giãn chủ yếu là những nghiên cứu nhỏ, không phân ngẫu nhiên. Cho đến thời điểm hiện tại, có khoảng hơn 30 nghiên cứu, trong đó có 6 nghiên cứu ngẫu nhiên mù đôi đã được thực hiện.

ỨNG DỤNG LIỆU PHÁP TẾ BÀO GỐC TRONG ĐIỀU TRỊ CÁC BỆNH TIM MẠCH TẠI VIỆT NAM

Năm 2007, Trường Đại học Y Hà Nội đã chủ trì nghiên cứu một đề tài cấp Nhà nước KC01/06 với nội dung “Ứng dụng tế bào gốc trong điều trị một số bệnh tim mạch, giác mạc và cơ quan tạo máu” do GS.TS. Đỗ Doãn Lợi làm chủ nhiệm. Đề tài đã đến giai đoạn nghiệm thu với kết quả đạt được đáng khích lệ. Trong đề tài này, một loạt các hướng nghiên cứu cận lâm sàng và lâm sàng đã được triển khai như

nghiên cứu nuôi cấy tế bào gốc, biệt hóa tế bào cơ tim từ phôi thai, nghiên cứu cấy mảnh giác mạc, ứng dụng trong điều trị bệnh tạo máu, và đặc biệt đã triển khai bước đầu trên một số bệnh nhân suy tim sau nhồi máu cơ tim cấp.

Đề tài nhánh (thuộc đề tài cấp Nhà nước KC01/06): “Điều trị thử nghiệm tế bào gốc tự thân từ tủy xương cho bệnh nhân suy tim nặng do nhồi máu cơ tim” do GS.TS. Nguyễn Lâm Việt làm chủ nhiệm đề tài đã bước đầu cho thấy tính khả thi và hiệu quả của phương pháp này. Nghiên cứu được công bố trên Tạp chí Tim mạch Việt Nam số 52 và 54 năm 2010, do với số lượng BN còn hạn chế (6 BN) nên đề tài mới chỉ có thể có những kết luận sơ bộ ban đầu. Kết quả sơ bộ: có sự cải thiện rõ rệt về triệu chứng cơ năng, chỉ số BNP và phân số tổng máu thất trái (EF) của người bệnh ở thời điểm 1 năm sau tiêm tế bào gốc so với trước điều trị [14].

Tiếp nối thành công, vào năm 2014, đề tài nghiên cứu khoa học công nghệ độc lập cấp nhà nước (mã số: ĐTDL.2011T/09): “Nghiên cứu sử dụng tế bào gốc tự thân trong điều trị suy tim sau nhồi máu cơ tim” do GS.TS. Nguyễn Lâm Việt làm chủ nhiệm đề tài, thực hiện trên 100 bệnh nhân (50 nhóm bệnh và 50 nhóm chứng) tại Viện Tim mạch – Bệnh viện Bạch Mai, đã được nghiệm thu. Một lần nữa cho thấy hiệu quả của liệu pháp điều trị này, cụ thể kết quả cho thấy: tại thời điểm sau 12 tháng, tình trạng suy tim được cải thiện đáng kể hơn ở nhóm bệnh nhân được cấy ghép tế bào gốc tự thân so với nhóm chứng ($p < 0,05$), thể hiện qua sự cải thiện **phân độ NYHA**, **proBNP** và **phân số tổng máu (EF)** đo trên **siêu âm tim** (Nhóm tế bào gốc: trước: $36,19 \pm 9,30$ – sau 12 tháng: $43,83 \pm 4,01$, $p = 0,00001$; Nhóm chứng: trước: $38,14 \pm 7,29$ – sau 12 tháng: $41,12 \pm 10,82$, $p = 0,14$; P giữa 2 nhóm = 0,04), **chụp buồng thất trái** (Nhóm tế bào gốc: trước: $36,89 \pm 11,72$ – sau 12 tháng: $43,97 \pm 4,74$, $p = 0,0002$; Nhóm chứng:

trước: $38,65 \pm 10,65$ – sau 12 tháng: $41,09 \pm 5,38$, $p = 0,16$; P giữa 2 nhóm = 0,01) và **cộng hưởng từ tim** (Nhóm tế bào gốc: trước: $35,89 \pm 11,74$ – sau 12 tháng: $44,32 \pm 4,39$, $p = 0,00002$; Nhóm chứng: trước: $38,65 \pm 9,74$ – sau 12 tháng: $41,02 \pm 7,89$, $p = 0,14$; P giữa 2 nhóm = 0,03) với $p < 0,05$. **Tỷ lệ tử vong sau 12 tháng** ở nhóm bệnh nhân được cấy ghép tế bào gốc tự thân là 8% (nhóm chứng: 10%, $p = 0,34$). **Tỷ lệ các biến cố cộng gộp** (tử vong, tái NMCT, tái can thiệp ĐMV và tái nhập viện do suy tim) ở nhóm bệnh nhân được cấy ghép tế bào gốc tự thân thấp hơn nhóm chứng một cách có ý nghĩa thống kê (12% so với 26%, $p = 0,041$) [15].

KẾT LUẬN

Liệu pháp tế bào gốc là một hướng tiếp cận có rất nhiều hứa hẹn trong điều trị các bệnh tim mạch nan giải (suy tim sau nhồi máu cơ tim cấp, đau ngực kháng trị ở BN bị hội chứng mạch vành mãn tính, suy tim mạn, bệnh cơ tim giãn, bệnh động mạch chi dưới giai đoạn thiếu máu chi trầm trọng, ...).

Tuy vậy, các kết quả trong các nghiên cứu còn chưa thống nhất do vẫn còn nhiều câu hỏi về những vấn đề mấu chốt như nên lựa chọn loại tế bào gốc nào, mật độ/số lượng tế bào tối ưu, đường cấy, thời gian cấy, vùng mô đích hiện vẫn đang được nghiên cứu, thử nghiệm.

Trong đó, liệu pháp tế bào gốc trong **điều trị suy tim nặng sau NMCT cấp** là hướng có nhiều nghiên cứu và có kết quả khả quan nhất, hầu như đã sẵn sàng cho thực hành thường quy và đã được ứng dụng trên lâm sàng tại một số nước. Kết quả nghiên cứu tại Việt Nam cũng cho thấy lợi ích ở nhóm bệnh nhân này.

Hiện nay chưa có khuyến cáo chính thức của các hiệp hội Tim mạch trên thế giới về sử dụng thường quy liệu pháp tế bào gốc trong điều trị các bệnh lý tim mạch.