

# EVALUATION OF THE SAFETY OF STEMSUP AEROSOL THERAPY IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTION PULMONARY DISEASE

Bui Duc Thanh, Nguyen Hai Cong\*, Nguyen Minh The

*Military Hospital 175 - 786 Nguyen Kiem, Ward 3, Go Vap, Ho Chi Minh City, Vietnam*

Received: 20/12/2023

Revised: 25/01/2024; Accepted: 21/02/2024

## ABSTRACT

**Objective:** To describe the clinical and paraclinical characteristics and initially evaluate the safety of Stemsup aerosol therapy in patients with chronic obstructive pulmonary disease.

**Materials and Methods:** This is an interventional, open-label, single-group study on 30 patients with COPD groups C and D treated at the Tuberculosis and Lung Disease Department of Military Hospital 175 from 8/2021 - 12/2023.

**Results:** 100% of patients were male, with an average age of  $67.5 \pm 6.9$  years old. The average mMRC score was  $2.23 \pm 0.57$ . 6MWT is  $326.7 \pm 88.2$  m. The average CAT score was  $18.1 \pm 4.9$  points. The average BODE score is  $4.33 \pm 1.62$ , of which BODE III accounts for the highest percentage (40%), and the lowest is BODE IV accounting for 10%. The average values of lung ventilation indicators in the studied patients all decreased compared to LLN, in which FEV1(%LLN) decreased significantly ( $45.1 \pm 14.9\%$ LLN). Side effects only occurred in 1 case of increased difficulty breathing, accounting for 3.3%. 13.3% of patients had a mild and transient increase in CRP after 1 month of Stemsup aerosol therapy. There were no cases of serious complications after using Stemsup.

**Conclusion:** Stemsup aerosol therapy in COPD patients was well tolerated without significant serious side effects. This is a promising method for the treatment of COPD patients.

*Keywords:* Chronic obstruction pulmonary disease, stemsup, safety.

---

\*Corresponding author

Email address: Nguyen\_med@gmail.com

Phone number: (+84) 982 010 411

<https://doi.org/10.52163/yhc.v65i2.953>

# ĐÁNH GIÁ TÍNH AN TOÀN CỦA LIỆU PHÁP KHÍ DUNG DỊCH NỔI MÔI TRƯỜNG NUÔI CẤY TẾ BÀO GỐC TRUNG MÔ NGƯỜI STEMSUP Ở BỆNH NHÂN BỆNH PHỔI TẮC NGHỀN MẠN TÍNH

Bùi Đức Thành, Nguyễn Hải Công\*, Nguyễn Minh Thế

Bệnh viện quân y 175 - 786 Đ. Nguyễn Kiệm, Phường 3, Gò Vấp, Thành phố Hồ Chí Minh, Việt Nam

Ngày nhận bài: 20 tháng 12 năm 2023

Chỉnh sửa ngày: 25 tháng 01 năm 2024; Ngày duyệt đăng: 21 tháng 02 năm 2024

## TÓM TẮT

**Mục tiêu:** Mô tả đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và bước đầu đánh giá tính an toàn của liệu pháp khí dung dịch nổi môi trường nuôi cấy tế bào gốc trung mô người Stemsup ở bệnh nhân bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (BPTNMT).

**Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Đây là một nghiên cứu can thiệp, nhãn mở, đơn nhóm trên 30 bệnh nhân BPNTMT nhóm E được điều trị tại khoa Lao và bệnh phổi - Bệnh viện quân y 175 từ 8/2021 - 12/2023.

**Kết quả:** 100% bệnh nhân nam giới, có độ tuổi trung bình là  $67,5 \pm 6,9$  tuổi. Điểm trung bình mMRC là  $2,23 \pm 0,57$ . 6MWT là  $326,7 \pm 88,2$  m. Điểm CAT trung bình là  $18,1 \pm 4,9$  điểm. Điểm BODE trung bình là  $4,33 \pm 1,62$ , trong đó BODE III chiếm tỷ lệ cao nhất (40%), thấp nhất là BODE IV chiếm 10%. Giá trị trung bình các chỉ tiêu thông khí phổi ở bệnh nhân nghiên cứu đều giảm so với SLT, trong đó  $FEV_1$  (%SLT) giảm rõ rệt ( $45,1 \pm 14,9\%$ SLT). Tác dụng phụ không mong muốn chỉ gặp 1 trường hợp khó thở tăng chiếm 3,3%. Có 4/30 chiếm 13,3% bệnh nhân có tăng protein C phản ứng mức độ nhẹ và thoáng qua sau 1 tháng khí dung Stemsup. Không gặp trường hợp nào có biến chứng nặng nề sau khi dùng thuốc.

**Kết luận:** Liệu pháp khí dung dịch nổi môi trường nuôi cấy tế bào gốc trung mô người Stemsup ở bệnh nhân BPTNMT có kết quả dung nạp tốt mà không có tác dụng phụ nghiêm trọng đáng kể. Đây là một phương pháp nhiều hứa hẹn cho việc điều trị bệnh nhân BPTNMT.

**Từ khóa:** Bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính, tế bào gốc trung mô người stemsup, tính an toàn.

\*Tác giả liên hệ

Email: Nguyen\_med@gmail.com

Điện thoại: (+84) 982 010 411

<https://doi.org/10.52163/yhc.v65i2.953>



## 1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính đang là gánh nặng bệnh tật trên thế giới và Việt Nam. Bệnh đang dẫn đầu về tỉ lệ mắc bệnh cũng như tử vong trên toàn thế giới và càng ngày gia tăng [1], [2]. Tử vong do BPTNMT ước tính khoảng 120000 người hàng năm và nguyên nhân dẫn đến tử vong đứng hàng thứ 3 trong các nguyên nhân dẫn đến tử vong ở Hoa Kỳ [3]. Nghiên cứu gánh nặng bệnh tật toàn cầu dự đoán rằng, BPTNMT là nguyên nhân gây tử vong xếp thứ 6 trong số các nguyên nhân gây tử vong trong năm 1990, sẽ trở thành nguyên nhân đứng hàng thứ 3 gây tử vong vào năm 2020 [2].

StemSup là sản phẩm không tế bào, là dịch nổi thu được từ môi trường nuôi cấy tế bào gốc trung mô từ tủy răng người trong môi trường không huyết thanh được nhóm nghiên cứu của Viện Biotherapy Institute of Japan (Nhật Bản) nghiên cứu và đã được hội đồng y đức Nhật Bản cấp giấy phép sử dụng thử nghiệm. Đã có nhiều nghiên cứu chứng minh hiệu quả của StemSup đối với các bệnh mạn tính như xơ gan và đái tháo đường. Các nghiên cứu cho thấy, trong StemSup có hơn khoảng 100 cytokine có tác dụng kháng viêm, ức chế giải phóng protease, ức chế quá trình chết theo chương trình (apoptosis) và giảm stress oxy hóa. Và do đó StemSup mở ra hướng nghiên cứu mới, hi vọng có thể kiểm soát được BPTNMT [4], [5].

Tại Việt Nam cũng như nhiều nước trên thế giới, các nghiên cứu lâm sàng về ứng dụng của liệu pháp tế bào gốc vẫn còn ít và thời gian theo dõi chưa dài. Cho nên chúng tôi thực hiện nghiên cứu này nhằm: Mô tả đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và bước đầu đánh giá tính an toàn của liệu pháp khí dung dịch nổi môi trường nuôi cấy tế bào gốc trung mô người Stemsup ở bệnh nhân bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính.

## 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 2.1. Đối tượng nghiên cứu

30 bệnh nhân BPTNMT nhóm E giai đoạn ổn định đang được quản lý điều trị ngoại trú tại khoa Lao và bệnh phổi - Bệnh viện quân y 175 từ 08/2021 - 12/2023.

### Tiêu chuẩn lựa chọn

- Bệnh nhân đã được chẩn đoán bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính theo hướng dẫn của GOLD 2021 [6]

- Không có đợt cấp BPTNMT trong 1 tháng gần nhất.
- Đồng ý tham gia vào nghiên cứu.

### Tiêu chuẩn loại trừ

- Có các bệnh lý nhiễm trùng cấp tính hoặc đợt cấp của nhiễm trùng mạn tính.
- Bệnh nhân có bệnh lý ác tính hoặc đang sử dụng các liệu pháp điều trị ức chế miễn dịch.
- Bệnh nhân có tiền sử dị ứng huyết thanh.
- Bệnh nhân rối loạn chức năng gan, thận và bệnh lý tim mạch, thần kinh cấp tính, nặng.
- Bệnh nhân đã từng sử dụng tế bào gốc hoặc chế phẩm tế bào gốc.

## 2.2. Phương pháp nghiên cứu

Đây là nghiên cứu can thiệp, ngẫu nhiên, đơn nhóm đánh giá tính an toàn của phương pháp khí dung Stemsup trên 30 bệnh nhân bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính.

Số liệu được ghi nhận bằng phiếu theo dõi, lưu giữ và xử lý bằng phần mềm thống kê SPSS 20.0.

### 2.3. Chỉ tiêu nghiên cứu:

- Đặc điểm lâm sàng: tuổi, giới, điểm mMRC, test đi bộ 6 phút, điểm CAT, chỉ số BODE.
- Đặc điểm cận lâm sàng: Chỉ số thông khí phổi (FVC, FEV<sub>1</sub>, FEV<sub>1</sub>/FVC), chỉ số khí máu động mạch (PaO<sub>2</sub>, PaCO<sub>2</sub>, SaO<sub>2</sub>)
- Tính an toàn: tác dụng phụ (đau đầu, khó thở, tăng huyết áp, nôn ói, sốc phản vệ,...), tăng men gan, suy thận, tăng CRP.

**2.4. Đạo đức nghiên cứu:** Nghiên cứu đã được thông qua Hội đồng đạo đức trong nghiên cứu y sinh học của BVQY 175 (số: 003/QĐ-IRB-VN01.055).

## 3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

### 3.1. Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng nhóm bệnh nhân BPTNMT được sử dụng Stemsup

Tuổi và giới tính: Trong 30 bệnh nhân nghiên cứu có 100% là nam giới, không có bệnh nhân nữ. Tuổi trung bình của bệnh nhân là 67,5 ± 6,9 tuổi, trong đó nhóm tuổi từ 60 đến 69 tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất (50%), thấp nhất là nhóm tuổi ≥ 80 tuổi (3,3 %).

**Bảng 1. Đặc điểm lâm sàng**

Triệu chứng	N	%
mMRC ( $\bar{X} \pm SD$ )	2,23 ± 0,57	
- Nhẹ (1 điểm)	2	6,7
- Trung bình (2 điểm)	19	63,3
- Nặng (3 điểm)	9	30
Test đi bộ 6 phút ( $\bar{X} \pm SD$ )	326,7 ± 88,2	
Điểm CAT ( $\bar{X} \pm SD$ )	18,1 ± 4,9	
Chỉ số BODE	4,33 ± 1,62	
- BODE I	5	16,7
- BODE II	10	33,3
- BODE III	12	40
- BODE IV	3	10

*Nhận xét:* Điểm trung bình mMRC là 2,23 ± 0,57, khó thở mức độ trung bình và nặng gặp chủ yếu (93,3%). Khoảng cách đi bộ 6 phút trung bình: 326,7 ± 88,2 m.

Điểm CAT trung bình là 18,1 ± 4,9. Điểm BODE trung bình là 4,33 ± 1,62, trong đó BODE III chiếm tỷ lệ cao nhất (40%), thấp nhất là BODE IV chiếm 10%.

**Bảng 2. Đặc điểm thông khí phổi và khí máu động mạch**

	Chỉ số	$\bar{X}$	SD
<b>Thông khí phổi</b>	FVC (lit) ( $\bar{X} \pm SD$ )	2,12	0,5
	FEV <sub>1</sub> (%SLT) ( $\bar{X} \pm SD$ )	45,1	14,9
	FEV <sub>1</sub> /FVC (%SLT) ( $\bar{X} \pm SD$ )	45,3	9,4
<b>Khí máu động mạch</b>	pH( $\bar{X} \pm SD$ )	7,42	0,03
	PaO <sub>2</sub> ( $\bar{X} \pm SD$ )	81,8	11,3
	PaCO <sub>2</sub> ( $\bar{X} \pm SD$ )	44,6	5,56
	SaO <sub>2</sub> ( $\bar{X} \pm SD$ )	95,5	1,92

*Nhận xét:* Giá trị trung bình các chỉ tiêu thông khí phổi ở bệnh nhân nghiên cứu đều giảm so với SLT, trong đó FEV<sub>1</sub> (%SLT) giảm rõ rệt (giá trị trung bình là 45,1 ± 14,9%SLT). Giá trị trung bình của PaO<sub>2</sub> (81,8 ± 11,3mmHg) và SaO<sub>2</sub> (95,5 ± 1,92%); pH (7,39 ± 0,04)

trong giới hạn cho phép; giá trị trung bình của PaCO<sub>2</sub> (43,49 ± 11,15mmHg) tăng nhẹ so với bình thường.

**2.2. Tính an toàn của liệu pháp khí dung dịch nổi STEMSUP**



**Bảng 3. Tác dụng phụ không mong muốn**

Tác dụng phụ	Số lượng (n=30)	Tỷ lệ (%)
Đau đầu	0	0
<b>Khó thở tăng</b>	<b>1</b>	<b>3,3</b>
Tăng huyết áp	0	0
Nôn ói	0	0
Phản vệ	0	0
Sốt thoáng qua	0	0
Nhiễm trùng	0	0
Bùng phát đợt cấp BPTNMT	0	0

*Nhận xét:* Trong 30 bệnh nhân nghiên cứu được khí dung dịch nổi môi trường nuôi cấy tế bào trung mô người stemsup, chỉ có 1 bệnh nhân có biểu hiện khó thở tăng nhẹ chiếm 3,3%, tuy nhiên bệnh nhân được nghỉ ngơi hoàn toàn cải thiện và vẫn tiếp tục được liệu trình điều trị.

**Bảng 4. Ảnh hưởng chức năng gan thận của bệnh nhân sau 1 tháng điều trị Stemsup**

Tác dụng phụ	Số lượng (n=30)	Tỷ lệ (%)
Tăng men gan	0	0
Suy thận tiến triển	0	0
<b>Tăng CRP</b>	<b>4</b>	<b>13,3</b>

*Nhận xét:* Trong 30 bệnh nhân nghiên cứu được điều trị stemsup sau 1 tháng, không có bệnh nhân nào ảnh hưởng đến chức năng gan, thận. Có 4/30 chiếm 13,3% bệnh nhân có tăng protein C phản ứng mức độ nhẹ và thoáng qua sau 1 tháng khí dung Stemsup.

## 4. BÀN LUẬN

### 4.1. Đặc điểm chung, đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của bệnh nhân nghiên cứu

*- Đặc điểm về tuổi, giới:*

Trong nghiên cứu của chúng tôi, 100% bệnh nhân là nam giới, không có bệnh nhân nữ giới. Tuổi trung bình của bệnh nhân là  $67,5 \pm 6,9$  tuổi, trong đó nhóm tuổi từ 60 đến 69 tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất (50%), thấp nhất là nhóm tuổi  $\geq 80$  tuổi (chiếm 3,3 %). Kết quả về độ tuổi và giới của bệnh nhân nghiên cứu cũng tương đồng với các nghiên cứu trước đây.

Đối với một số nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng, sử dụng phương pháp cấy ghép tế bào gốc điều trị BPTNMT, tuổi trung bình của nhóm bệnh nhân tham gia nghiên cứu cũng có kết quả tương tự. Nghiên cứu của Lê Thị Bích Phượng và cộng sự (2023), nhóm bệnh nhân được điều trị tế bào gốc có độ tuổi trung bình là 67,7 tuổi, tập trung chủ yếu ở nhóm tuổi 60-69 (43%) và 70-79 (35%), 13% bệnh nhân ở tuổi 50-59 và 9% bệnh nhân  $\geq 80$  tuổi, không có bệnh nhân  $< 50$  tuổi [7].

*- Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng*

Khi khảo sát các triệu chứng lâm sàng, trong nghiên cứu của chúng tôi, hầu hết bệnh nhân đều có triệu chứng khó thở. Đánh giá mức độ khó bằng mMRC được kết quả là  $2,23 \pm 0,57$ , trong đó khó thở mức độ trung bình và nặng gặp chủ yếu (93,3%). Đánh giá ảnh hưởng của BPTNMT lên chất lượng sống của bệnh nhân chúng tôi dùng thang điểm CAT, kết quả cho thấy điểm CAT trung bình của các bệnh nhân trong nghiên cứu là  $18,1 \pm 4,9$ . Tương tự, chúng tôi dùng test đi bộ 6 phút để

đánh giá khả năng gắng sức của bệnh nhân. Thu được kết quả test đi bộ 6 phút của bệnh nhân nghiên cứu là  $326,7 \pm 88,2$  m. Các kết quả này tương đồng với các quả nghiên cứu trước đây của tác giả trong và ngoài nước.

Chỉ số BODE là một hệ thống phân tầng đa phương diện bao gồm (chỉ số khối cơ thể: BMI; mức độ tắc nghẽn: Obstruction; khó thở: Dyspnea; khả năng gắng sức: Exercise), cung cấp đầy đủ các thông tin để tiên lượng bệnh nhân cũng như đánh giá tình trạng sức khỏe của bệnh nhân. Tính ưu Việt của chỉ số BODE: đánh giá được các triệu chứng lâm sàng, tình trạng dinh dưỡng của bệnh nhân, khả năng gắng sức, chức năng hô hấp, không chỉ đánh giá cơ quan hô hấp mà còn đánh giá ảnh hưởng toàn thân của BPTNMT. Các nghiên cứu cho rằng chỉ số BODE là công cụ tiên lượng tử vong tốt hơn so với  $FEV_1$  ở bệnh nhân BPTNMT.

Trong số bệnh nhân nghiên cứu, điểm BODE trung bình là  $4,33 \pm 1,62$ , trong đó BODE III chiếm tỷ lệ cao nhất (40%), thấp nhất là BODE IV chiếm 10%. Nhìn chung các bệnh nhân tham gia nghiên cứu đều là những người mắc BPTNMT nặng, khả năng gắng sức giảm rõ rệt và ảnh hưởng đến chất lượng cuộc sống.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, Giá trị trung bình các chỉ tiêu thông khí phổi ở bệnh nhân nghiên cứu đều giảm so với SLT, trong đó  $FEV_1$  (%SLT) giảm rõ rệt (giá trị trung bình là  $45,1 \pm 14,9\%$ SLT).

Tắc nghẽn đường dẫn khí và mất các thành phần đàn hồi của phổi là hai yếu tố chính làm sụt giảm  $FEV_1$  trong BPTNMT. Đây cũng là chỉ tiêu đáng tin cậy để theo dõi sự sụt giảm chức năng TKP theo thời gian và đánh giá tiên lượng bệnh. Các chỉ tiêu đánh giá TKP của bệnh nhân nghiên cứu đều ở mức thấp so với số lý thuyết, đặc biệt chỉ số Gaensler đều ở mức độ nặng của bệnh.

#### 4.2. Tính an toàn của liệu pháp khí dung Stemsup trên bệnh nhân BPTNMT

Trong 6 tháng kể từ ngày đầu khí dung dịch nổi tế bào gốc trung mô người Stemsup cho bệnh nhân BPTNMT nhóm C và D đều có kết quả dung nạp tốt mà không có tác dụng phụ nghiêm trọng nào đáng kể. Ngoại trừ có 1 bệnh nhân chiếm 3,3 % có biểu hiện khó thở nhẹ sau khi khí dung, tuy nhiên sau khi được nghỉ ngơi đã hoàn toàn cải thiện và vẫn tiếp tục liệu trình điều trị. Có 4/30 chiếm 13,3% bệnh nhân có tăng protein C phản ứng mức độ nhẹ và thoáng qua sau 1 tháng khí dung

Stemsup. Không quan sát thấy các tác dụng ngoại ý khác. Kết quả của chúng tôi cũng tương đồng với nhiều nghiên cứu trong nước và trên thế giới.

Lê Thị Bích Phượng và cộng sự (2023) nghiên cứu hiệu quả của tế bào gốc trung mô dây rốn trẻ sơ sinh trong điều trị bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính cho thấy sau khi thiết lập thành công quy trình phân lập và nuôi cấy, tăng sinh tế bào gốc trung mô dây rốn, các tế bào sau đó được truyền cho bệnh nhân BPTNMT với liều  $1,5 \times 10^6$  tế bào/kg. Tất cả bệnh nhân nghiên cứu đều không có tác dụng ngoại ý đáng kể. Chỉ có 5 bệnh nhân có biểu hiện tăng protein phản ứng thoáng qua, 9 trường hợp có biểu hiện tăng huyết áp phản ứng, 1 bệnh nhân có tăng men gan mức độ nhẹ [7].

Nghiên cứu của tác giả Weiss D.J. và cộng sự (2013), đây là một thử nghiệm ngẫu nhiên, có đối chứng đánh giá tính an toàn và hiệu quả của tế bào gốc trung mô người trên 62 bệnh nhân BPTNMT được chia ngẫu nhiên làm 2 nhóm, 1 nhóm được truyền tế bào gốc trung mô  $1,5 \times 10^6$  tế bào/lần truyền, 1 nhóm được dùng giả dược. Tất cả bệnh nhân được theo dõi trong 2 năm, được đánh giá tính an toàn cũng như hiệu quả về chứng năng phổi, chất lượng cuộc sống, khoảng cách đi bộ 6 phút, và chỉ số viêm toàn thân. Tất cả bệnh nhân đều hoàn thành quy trình thử nghiệm và có 74% bệnh nhân hoàn thành theo dõi trong 2 năm. Kết quả cho thấy không có bất cứ bất lợi nặng nề nào liên qua đến điều trị. Không có sự khác biệt có ý nghĩa về các tác dụng ngoại ý giữa nhóm điều trị với nhóm giả dược. Như vậy, nghiên cứu cho thấy sử dụng tế bào gốc trung mô người đường toàn thân an toàn với bệnh nhân BPTNMT [8].

Tuy nhiên, một nghiên cứu khác của tác giả Ribeiro - Paes J.T. và cộng sự (2011), đây là một nghiên cứu đơn trung tâm, nghiên cứu trên 62 bệnh nhân được lựa chọn ngẫu nhiên để truyền tế bào gốc trung mô đồng loại (Prochymal) hoặc giả dược, kết quả cho thấy không có sự thay đổi đáng kể về độ bão hòa oxy hoặc nhịp tim nhưng trong số 30 bệnh nhân của nhóm can thiệp, có 27 bệnh nhân có bất kỳ 1 tác dụng ngoại ý, chiếm nhiều nhất là 19 người có các tình trạng rối loạn hô hấp, 15 người bị nhiễm trùng/nhiễm độc, 6 người có rối loạn về hệ thần kinh và có nhiều tác dụng không mong muốn khác. Trong khi 28/32 bệnh nhân dùng giả dược có ít nhất một tác dụng không mong muốn, tình trạng rối loạn hô hấp xảy ra ở 14/32 bệnh nhân, tình trạng nhiễm trùng/nhiễm độc là 13/32, tiếp đó là rối loạn thần kinh 7/32, tình trạng tăng canxi máu hoặc protein phản ứng



C thoát qua, rối loạn nhịp tim, rối loạn tiêu hóa là 5/32 người [9].

Như vậy, so với các nghiên cứu trước đây, liệu pháp khí dung dịch nổi tế bào gốc trung mô người Stemsup tương đối an toàn đối với bệnh nhân BPTNMT trong quá trình điều trị.

## 5. KẾT LUẬN

Qua thử nghiệm trên 30 bệnh nhân BPTNMT nhóm C và D được sử dụng liệu pháp khí dung Stemsup chúng tôi nhận thấy: Đây là một phương pháp an toàn và dung nạp tốt đối với BN BPTNMT, hứa hẹn nhiều tiềm năng cho các phương pháp điều trị mới sau này.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] Lopez AD, Shibuya K, Rao C et al., Chronic obstructive pulmonary disease: current burden and future projections. *The European respiratory journal* 2006, 27(2):397-412.
- [2] Mathers CD, Loncar D, Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS medicine* 2006, 3(11):e442.
- [3] Miniño AM, Murphy SL, Xu J et al., Deaths: final data for 2008, United States. *National vital statistics reports: from the Centers for Disease Control and Prevention, National Center for*

*Health Statistics, National Vital Statistics System* 2011, 59(10):1-126.

- [4] Wu M, Han Z-B, Liu JF et al., Serum-free media and the immunoregulatory properties of mesenchymal stem cells in vivo and in vitro. *Cellular Physiology and Biochemistry* 2014, 33(3):569-580.
- [5] Tamama K, Kerpedjieva SS, Acceleration of Wound Healing by Multiple Growth Factors and Cytokines Secreted from Multipotential Stromal Cells/Mesenchymal Stem Cells. *Advances in wound care* 2012, 1(4):177-182.
- [6] Gupta N, Malhotra N, Ish P, GOLD 2021 guidelines for COPD—what’s new and why. *Advances in respiratory medicine* 2021, 89(3):344-346.
- [7] Lê Thị Bích Phượng, Nghiên cứu hiệu quả của tế bào gốc trung mô dây rốn trẻ sơ sinh trong điều trị bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính; Luận án tiến sĩ, Học viện quân y; 2023.
- [8] Weiss DJ, Casaburi R, Flannery R et al., A placebo-controlled, randomized trial of mesenchymal stem cells in COPD; *Chest* 2013, 143(6):1590-1598.
- [9] Ribeiro-Paes JT, Bilaqui A, Greco OT et al., Unicentric study of cell therapy in chronic obstructive pulmonary disease/pulmonary emphysema; *International journal of chronic obstructive pulmonary disease* 2011:63-71.