



**ĐẶC ĐIỂM MMP9, GRANZYME B VÀ BREG TRONG PEMPHIGOID BỌNG NƯỚC  
ĐIỀU TRỊ DOXYCYCLINE**

**Phạm Đình Hòa<sup>1,2</sup>, Lê Đức Sơn<sup>3</sup>, Trần Sơn Tùng<sup>1,2</sup>, Trần Thị Linh<sup>2</sup>, Quách Thị Hà Giang<sup>2</sup>,  
Bùi Thị Phương Minh<sup>2</sup>, Đinh Thị Hương Dịu<sup>1</sup>, Đỗ Thị Vinh An<sup>4</sup>, Lưu Ly<sup>5</sup> và Vũ Huy  
Lượng<sup>1,2,\*</sup>**

<sup>1</sup>Trường Đại học Y Hà Nội

<sup>2</sup>Bệnh viện Da liễu Trung ương

<sup>3</sup>Trường Đại học Khoa học Tự nhiên, Đại học Quốc gia Hà Nội

<sup>4</sup>Trung tâm Huyết học và Truyền máu, Bệnh viện Bạch Mai

<sup>5</sup>Bệnh viện Đại học Phenikaa

\*Tác giả liên hệ: Vũ Huy Lượng; Trường Đại học Y Hà Nội; Email: [vuhuyluong@hmu.edu.vn](mailto:vuhuyluong@hmu.edu.vn);

Ngày nhận bài: 10/4/2026

Ngày phản biện: 21/5/2026

Ngày chấp nhận đăng: 17/6/2026

DOI: 10.56320/tcdllhvn.online.328

## TÓM TẮT

**Mục tiêu:** Nghiên cứu khảo sát đặc điểm MMP9/Granzyme B ở mô da, huyết thanh, dịch bọt nước và sự thay đổi kiểu hình tế bào B điều hòa (Breg) ở bệnh nhân pemphigoid bọt nước (BP) điều trị doxycycline.

**Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu quan sát tại Bệnh viện Da liễu Trung ương. MMP9/Granzyme B được định lượng bằng ELISA ở mô da (96 BP, 42 chứng), huyết thanh (67 BP, 40 chứng) và dịch bọt nước (64 BP). Breg được khảo sát bằng xét nghiệm tế bào dòng chảy ở 35 bệnh nhân có dữ liệu lần khám đầu và tái khám sau điều trị.

**Kết quả:** MMP9 mô da cao hơn ở BP so với chứng [149,58 (55,25-399,91) so với 76,29 (35,98-155,78);  $q = 0,014$ ], nhưng MMP9 huyết thanh thấp hơn [383,52 (143,59-942,11) so với 1057,59 (707,52-1569,00);  $q < 0,001$ ]. Granzyme B không khác biệt có ý nghĩa. BPDAl giảm rõ sau điều trị [24,00 xuống 10,00;  $q < 0,001$ ], kèm tái cấu trúc một phần Breg.

**Kết luận:** MMP9/Granzyme B biểu hiện khác nhau theo loại mẫu; cải thiện lâm sàng đi kèm biến đổi Breg ngoại vi.



## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Pemphigoid bong nước (bullous pemphigoid - BP) là bệnh da bong nước tự miễn dưới thượng bì, thường gặp ở người cao tuổi và liên quan đến tự kháng thể kháng BP180/BP230. Bệnh sinh BP không chỉ bao gồm đáp ứng tự kháng thể mà còn có sự tham gia của bổ thể, bạch cầu ái toan, bạch cầu trung tính, tế bào T, tế bào B và các chất trung gian viêm.<sup>1,2</sup>

Trong giai đoạn hình thành bong nước, các protease ngoại bào giữ vai trò quan trọng vì có thể làm suy giảm các protein neo giữ tại vùng tiếp giáp thượng bì - trung bì, khuếch đại viêm và thúc đẩy tách thượng bì - trung bì.<sup>3</sup> Trong đó, MMP9 và Granzyme B là hai phân tử có cơ sở sinh học đáng chú ý. Granzyme B đã được chứng minh có thể tham gia phá hủy các protein bám dính và được ghi nhận tăng tại mô tổn thương hoặc dịch bong nước trong các bệnh pemphigoid.<sup>4</sup>

Doxycycline được sử dụng trong BP như một lựa chọn điều trị có đặc tính chống viêm và điều hòa protease, đặc biệt ở bệnh nhân cao tuổi hoặc có nguy cơ biến cố khi dùng corticosteroid toàn thân. Thử nghiệm BLISTER cho thấy doxycycline có hiệu quả kiểm soát bong nước ngắn hạn thấp hơn prednisolone nhưng an toàn hơn về dài hạn.<sup>5</sup>

Bên cạnh trục protease, tế bào B điều hòa (regulatory B cells - Breg) là thành phần quan trọng trong duy trì dung nạp miễn dịch. Ở BP, CD19<sup>+</sup>CD24<sup>cao</sup>CD27<sup>+</sup> Breg có thể tăng về số lượng nhưng suy giảm chức năng điều hòa, cho thấy thay đổi kiểu hình Breg không đồng nghĩa với phục hồi chức năng miễn dịch.<sup>6</sup> Một số nghiên cứu về bệnh tự miễn cũng gợi ý quần thể Breg sản xuất Granzyme B có tiềm năng ức chế miễn dịch và có thể thay đổi theo hoạt động bệnh.<sup>7</sup>

Từ các cơ sở trên, nghiên cứu này được thực hiện nhằm mô tả đặc điểm phân bố MMP9/Granzyme B ở mô da, huyết thanh và dịch bong nước, đồng thời đánh giá sự thay đổi kiểu hình Breg theo thời gian ở bệnh nhân BP được điều trị doxycycline.

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

### 1. Đối tượng nghiên cứu

Nhóm bệnh gồm các bệnh nhân từ 18 tuổi trở lên được chẩn đoán xác định pemphigoid bong nước tại Bệnh viện Da liễu Trung ương trong thời gian từ tháng 06/2024 đến tháng 04/2026. Chẩn đoán dựa trên phối hợp đặc điểm lâm sàng, mô bệnh học và miễn dịch huỳnh quang trực tiếp: bong nước căng trên nền da đỏ hoặc phù nề, Nikolsky âm tính; hình ảnh bong nước dưới thượng bì; lắng

đọng IgG và/hoặc C3 dạng dải dọc vùng màng đáy. Bệnh nhân được đưa vào nghiên cứu khi có dữ liệu lâm sàng, mẫu máu ngoại vi đạt yêu cầu phân tích tế bào dòng chảy và đồng ý tham gia. Các trường hợp đã dùng thuốc ức chế miễn dịch toàn thân trong 04 tuần trước lấy mẫu, nhiễm HIV, rút khỏi nghiên cứu hoặc mẫu/dữ liệu không hợp lệ được loại trừ.

Nhóm chứng gồm người tình nguyện khỏe mạnh, không mắc bệnh da viêm hoặc bệnh da tự miễn tại thời điểm lấy mẫu, không có tiền sử bệnh tự miễn được ghi nhận và không dùng thuốc ức chế miễn dịch trong ít nhất 04 tuần trước lấy mẫu. Mẫu máu nhóm chứng được thu thập, xử lý và phân tích theo cùng quy trình với nhóm bệnh.

## **2. Phương pháp nghiên cứu**

### **Thời gian, địa điểm**

Thời gian nghiên cứu từ tháng 06/2024 đến tháng 04/2026.

Nghiên cứu được thực hiện tại hai cơ sở: Bệnh viện Da liễu Trung ương & Trung tâm Huyết học và Truyền máu, Bệnh viện Bạch Mai.

### **Thiết kế nghiên cứu**

Nghiên cứu có thiết kế quan sát, kết hợp phân tích cắt ngang theo loại mẫu và phân tích theo thời gian trên bệnh nhân có dữ liệu lần khám đầu và tái khám sau điều trị. Phân tích MMP9/Granzyme B được thực hiện riêng theo từng loại mẫu: mô da (96 BP và 42 chứng), huyết thanh (67 BP và 40 chứng) và dịch bọt nước (64 BP). Do dịch bọt nước chỉ thu được ở bệnh nhân BP, phân tích dịch bọt nước được trình bày mô tả, không so sánh với nhóm chứng.

Phân tích theo thời gian về lâm sàng sử dụng 43 bệnh nhân BP có dữ liệu tại lần khám đầu và ít nhất một lần tái khám sau điều trị. Phân tích theo thời gian bằng xét nghiệm tế bào dòng chảy sử dụng 35 bệnh nhân có mẫu máu ngoại vi tại lần khám đầu và tái khám sau điều trị, trong đó ngày lấy mẫu xét nghiệm tế bào dòng chảy lệch không quá 7 ngày so với ngày đánh giá lâm sàng ở các thời điểm được phân tích.

### **Đánh giá lâm sàng, ELISA và xét nghiệm tế bào dòng chảy**

Các dữ liệu lâm sàng, mô bệnh học, miễn dịch huỳnh quang, xét nghiệm và điều trị được trích xuất từ hồ sơ nghiên cứu đã mã hóa. Mức độ hoạt động bệnh được đánh giá bằng Bullous Pemphigoid Disease Area Index (BPDAI). Trong nghiên cứu này, BPDAI activity được dùng làm điểm hoạt động bệnh chính, không cộng điểm tổn thương sau viêm; bệnh được phân loại thành nhẹ

Tạp chí Da liễu học Việt Nam – Bài Nghiên cứu khoa học  
(BPDAI  $\leq 19$  điểm), vừa (BPDAI 20 - 56 điểm) và nặng (BPDAI  $\geq 57$  điểm) theo các ngưỡng đã được thẩm định quốc tế.<sup>8,9</sup>

MMP9 và Granzyme B được định lượng bằng phương pháp ELISA trên từng loại mẫu. Mẫu sinh học được bảo quản ở  $-80^{\circ}\text{C}$ , hạn chế rã đông nhiều lần và được phân tích theo quy trình chuẩn của đơn vị xét nghiệm. Granzyme B được định lượng bằng Human Granzyme B (GZMB) ELISA Kit (Cusabio, CSB-E08718h, Vũ Hán, Trung Quốc); MMP9 được định lượng bằng Human MMP9 SimpleStep ELISA Kit (Abcam, ab246539, Cambridge, Vương quốc Anh). Protein toàn phần được định lượng bằng BCA Protein Quantification Kit (Abcam, ab102536) khi cần chuẩn hóa kết quả. Kỹ thuật viên thực hiện ELISA không biết thông tin về điểm BPDAI hoặc mức độ bệnh tại thời điểm đọc đĩa và nhập kết quả.

Mẫu máu ngoại vi được lấy vào ống chống đông EDTA và xử lý theo quy trình chuẩn. Xét nghiệm tế bào dòng chảy được thực hiện trên mẫu máu toàn phần theo nguyên tắc nhuộm kháng thể bề mặt, ly giải hồng cầu, rửa mẫu và thu nhận tế bào trên máy tế bào dòng chảy NAVIOS EX 10 màu (Beckman Coulter). Chiến lược phân tích lần lượt xác định lympho bào, tế bào đơn, tế bào B CD19<sup>+</sup>, sau đó định lượng CD24<sup>cao</sup>CD27<sup>+</sup> Breg, IgM<sup>+</sup>CD1d<sup>+</sup>, IgM<sup>+</sup>CD1d<sup>+</sup>CD147<sup>+</sup>, CD147 MFI và các phân nhóm CD27/IgM.

### **Phân tích thống kê**

Biến định lượng được trình bày dưới dạng trung vị (IQR); biến định tính được trình bày bằng tần số và tỷ lệ phần trăm. Các phân tích được thực hiện trên những trường hợp có dữ liệu hợp lệ cho từng biến, không nội suy dữ liệu thiếu. So sánh hai nhóm độc lập sử dụng kiểm định Mann-Whitney U hoặc Fisher/Chi-square khi phù hợp. Phân tích trước - sau giữa lần khám đầu và tái khám sau điều trị sử dụng kiểm định Wilcoxon signed-rank. Tương quan giữa các biến định lượng được đánh giá bằng hệ số Spearman. Phân tích đa kiểm định được hiệu chỉnh dương tính giả bằng phương pháp Benjamini-Hochberg; kết quả được xem là có ý nghĩa khi  $q < 0,05$ .<sup>10</sup> Số liệu được phân tích bằng FlowJo v10.1, R v4.3, GraphPad Prism v10.1.

### **3. Đạo đức nghiên cứu**

Nghiên cứu được Hội đồng Đạo đức trong nghiên cứu Y sinh học Trường Đại học Y Hà Nội phê duyệt theo Giấy chứng nhận số 1346/GCN-HMUIRB ngày 15/4/2024, mã hồ sơ HMUIRB#1346. Người tham gia hoặc người đại diện hợp pháp được cung cấp thông tin và ký đồng



*Tạp chí Da liễu học Việt Nam – Bài Nghiên cứu khoa học*  
thuận trước khi lấy mẫu. Dữ liệu cá nhân được mã hóa, lưu trữ bảo mật và chỉ sử dụng cho mục đích nghiên cứu.

VJDV online published

### III. KẾT QUẢ

#### 1. Đặc điểm MMP9/Granzyme B theo loại mẫu

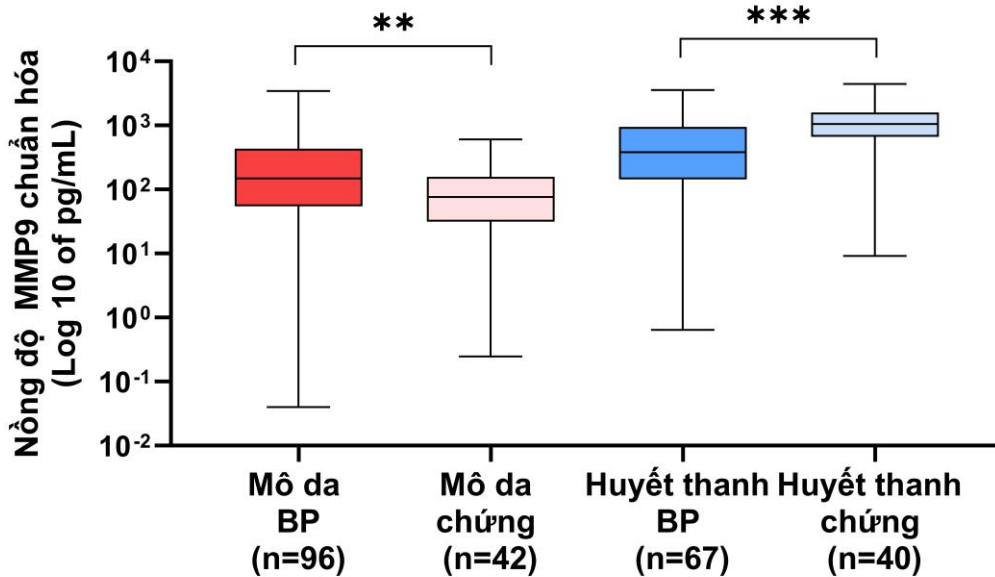
Trong mô da, MMP9 chuẩn hóa ở nhóm BP cao hơn nhóm chứng [149,58 (55,25-399,91) so với 76,29 (35,98-155,78);  $q = 0,014$ ]. Ngược lại, ở huyết thanh, MMP9 chuẩn hóa thấp hơn ở nhóm BP so với nhóm chứng [383,52 (143,59-942,11) so với 1057,59 (707,52-1569,00);  $q < 0,001$ ]. Granzyme B không khác biệt có ý nghĩa giữa BP và chứng ở mô da hoặc huyết thanh. Trong dịch bọt nước, MMP9 và Granzyme B thể hiện phân bố rộng giữa các bệnh nhân (Bảng 1, Hình 1).

**Bảng 1. Nồng độ MMP9 và Granzyme B chuẩn hóa theo loại mẫu**

Loại mẫu	Dấu ấn	Nhóm BP	Nhóm chứng	P value	Q value
Mô da	MMP9	149,58 (55,25-399,91)	76,29 (35,98-155,78)	0,007	0,014
Mô da	Granzyme B	2,15 (0,65-7,07)	2,76 (0,33-6,70)	0,692	0,692
Huyết thanh	MMP9	383,52 (143,59-942,11)	1057,59 (707,52-1569,00)	<0,001	<0,001
Huyết thanh	Granzyme B	0,009 (0,003-0,035)	0,005 (0,004-0,009)	0,165	0,220
Dịch bọt nước	MMP9	1642,53 (341,24-3437,44)	-	-	-
Dịch bọt nước	Granzyme B	0,211 (0,046-1,260)	-	-	-

Dữ liệu được trình bày dưới dạng trung vị (IQR). P value là kết quả so sánh BP với chứng bằng kiểm định Mann-Whitney U. Q value là P value sau hiệu chỉnh dương tính giả FDR Benjamini-Hochberg trong các so sánh BP - chứng của mô da và huyết thanh. Dấu “-” nghĩa là không áp dụng do dịch bọt nước chỉ có ở nhóm bệnh.

### Phân bố MMP9 ở mô da và huyết thanh ở bệnh nhân Bullous Pemphigoid



Hình 1. Phân bố MMP9 chuẩn hóa ở mô da và huyết thanh. Đường ngang trong hộp là trung vị; hộp biểu diễn khoảng tứ phân vị (IQR); râu biểu diễn giá trị nhỏ nhất - lớn nhất trên thang log<sub>10</sub>. Dấu \*\* và \*\*\* lần lượt biểu thị  $q < 0,01$  và  $q < 0,001$  sau hiệu chỉnh FDR Benjamini-Hochberg.

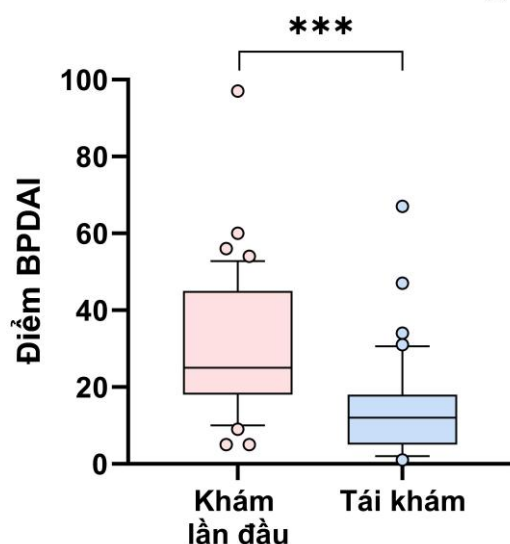
### 2. Tương quan giữa MMP9, Granzyme B và hoạt động bệnh

Không ghi nhận tương quan có ý nghĩa sau hiệu chỉnh dương tính giả FDR giữa BPDAI activity và MMP9/Granzyme B ở mô da, huyết thanh hoặc dịch bọt nước. Cụ thể, các hệ số tương quan Spearman giữa BPDAI activity và MMP9/Granzyme B đều thấp và không đạt ý nghĩa sau hiệu chỉnh ( $q > 0,05$ ). Tuy nhiên, MMP9 và Granzyme B trong mô da nhóm BP có tương quan thuận mức trung bình ( $r = 0,442$ ;  $q < 0,001$ ), gợi ý hai phân tử này có thể cùng phản ánh trạng thái viêm tại mô tổn thương hơn là mức độ hoạt động bệnh đo bằng BPDAI tại một thời điểm.

### 3. Cải thiện lâm sàng trong nhóm điều trị doxycycline

Trong 43 bệnh nhân BP có dữ liệu tại lần khám đầu và ít nhất một lần tái khám sau điều trị, trung vị thời gian theo dõi là 106 ngày (65-159). BPDAI activity giảm từ 25,00 (18,00-45,00) tại lần khám đầu xuống 12,00 (5,00-17,50) tại lần tái khám cuối; trung vị thay đổi là -15,00 (-24,00 đến -8,50),  $p < 0,001$ . Có 41/43 bệnh nhân giảm BPDAI ở lần tái khám cuối so với lần khám đầu (Hình 2).

### Thay đổi BPDAI ở bệnh nhân có theo dõi lâm sàng



Hình 2. Thay đổi BPDAI activity giữa lần khám đầu và lần tái khám cuối ở 43 bệnh nhân BP được điều trị doxycycline. Mỗi điểm biểu diễn một bệnh nhân. Đường ngang trong hộp là trung vị; hộp biểu diễn khoảng tứ phân vị (IQR); râu biểu diễn giá trị nhỏ nhất - lớn nhất. Dấu \*\*\* biểu thị  $p < 0,001$  theo kiểm định Wilcoxon signed-rank.

#### 4. Sự tái cấu trúc kiểu hình Breg theo thời gian

Ở 35 bệnh nhân có mẫu xét nghiệm tế bào dòng chảy tại lần khám đầu và lần tái khám sau điều trị, BPDAI activity giảm từ 24,00 (18,00-41,50) xuống 10,00 (4,50-14,50),  $q < 0,001$ .  $CD24^{cao}CD27^{+}$  Breg có xu hướng giảm;  $IgM^{+}CD1d^{+}$  trong tế bào B có xu hướng tăng; quần thể  $IgM^{+}CD1d^{+}CD147^{+}$  trong tế bào B có xu hướng giảm. Sau hiệu chỉnh dương tính giả FDR, các thay đổi Breg chưa đạt ý nghĩa thống kê;  $CD147$  MFI tăng với  $q = 0,054$  nhưng số mẫu hợp lệ chỉ còn 13, do đó chỉ nên xem là phát hiện thăm dò (Bảng 2, Hình 3).

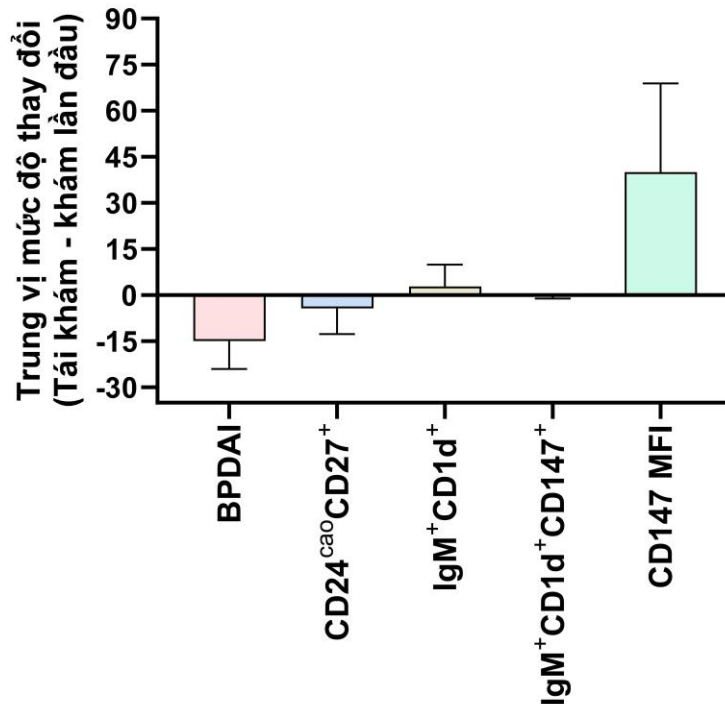
**Bảng 2.** Thay đổi BPDAI và các dấu ấn Breg ở bệnh nhân tái khám có xét nghiệm tế bào dòng chảy

Chỉ số	n	Khám lần đầu	Tái khám	Thay đổi	Q value
BPDAI activity	35	24,00 (18,00-41,50)	10,00 (4,50-14,50)	-15,00 (-23,00-9,00)	<0,001
$CD24^{cao}CD27^{+}$ Breg	35	13,50 (8,64-	11,20 (0,00-	-4,30 (-11,85-	0,179

Chỉ số	n	Khám lần đầu	Tái khám	Thay đổi	Q value
(% tế bào B)		23,80)	19,60)	5,61)	
IgM <sup>+</sup> CD1d <sup>+</sup> (% tế bào B)	35	5,28 (1,21-13,70)	9,16 (4,00-14,70)	2,84 (-3,62-8,88)	0,179
IgM <sup>+</sup> CD1d <sup>+</sup> CD147 <sup>+</sup> (% tế bào B)	35	0,84 (0,16-2,55)	0,00 (0,00-0,59)	-0,24 (-1,07-0,37)	0,179
CD147 MFI	13	35,20 (29,80-57,00)	69,30 (53,30-99,60)	40,00 (11,40-63,30)	0,054

Dữ liệu được trình bày dưới dạng trung vị (IQR). Thay đổi được tính bằng giá trị tại tái khám trừ giá trị tại lần khám đầu. Phân tích sử dụng kiểm định Wilcoxon signed-rank; Q value là P value sau hiệu chỉnh FDR Benjamini-Hochberg. CD147 MFI được phân tích trên 13 bệnh nhân có dữ liệu MFI hợp lệ.

### Thay đổi BPDAI và các dấu ấn Breg ở bệnh nhân tái khám



Hình 3. Trung vị thay đổi BPDAI và các dấu ấn Breg ở 35 bệnh nhân tái khám có xét nghiệm tế bào dòng chảy. Thay đổi = tái khám - lần khám đầu; giá trị âm biểu thị giảm, giá trị dương biểu thị tăng.

#### IV. BÀN LUẬN

Nghiên cứu này mô tả đồng thời đặc điểm MMP9/Granzyme B ở nhiều loại mẫu và sự thay đổi kiểu hình Breg theo thời gian ở bệnh nhân BP điều trị doxycycline. Có ba phát hiện chính. Thứ nhất, MMP9 thay đổi khác nhau giữa mô da và huyết thanh: tăng tại mô da nhưng giảm trong huyết thanh. Thứ hai, Granzyme B không khác biệt rõ giữa BP và chứng, nhưng có phân bố rộng trong dịch bọt nước. Thứ ba, cải thiện BPDAI trong quá trình theo dõi đi kèm các biến đổi không đồng nhất của Breg ngoại vi.

Kết quả MMP9 tăng trong mô da nhưng giảm trong huyết thanh cho thấy việc diễn giải protease trong BP cần đặt trong bối cảnh loại mẫu được khảo sát. Nếu chỉ phân tích huyết thanh, nghiên cứu có thể bỏ sót biểu hiện tăng tại mô tổn thương. Ngược lại, nếu chỉ phân tích mô da, kết quả có thể bị diễn giải quá mức như một thay đổi toàn thân. Do đó, cụm từ phù hợp nhất cho kết quả hiện tại là 'đặc điểm phân bố theo loại mẫu', không nên gọi là thay đổi hệ thống hay đáp ứng điều trị.

Granzyme B không khác biệt có ý nghĩa giữa BP và chứng ở mô da hoặc huyết thanh trong phân tích hiện tại, nhưng sự phân bố rộng trong dịch bọt nước gợi ý tính không đồng nhất của vi môi trường tổn thương. Điều này phù hợp với vai trò sinh học của Granzyme B như một serine protease có thể hoạt động ngoài tế bào, tham gia phá hủy các protein bám dính tại vùng tiếp giáp thượng bì - trung bì trong các bệnh pemphigoid.

Về trục Breg, dữ liệu theo thời gian cho thấy cải thiện lâm sàng rõ rệt trong quá trình theo dõi, nhưng các biến đổi Breg chưa đồng nhất và đa số chưa đạt ý nghĩa sau hiệu chỉnh đa kiểm định. Điều này có thể phản ánh hai khả năng. Một là cải thiện lâm sàng xảy ra sớm hơn hoặc rõ hơn so với phục hồi cân bằng Breg ngoại vi. Hai là các quần thể Breg trong máu ngoại vi chỉ phản ánh một phần đáp ứng miễn dịch trong BP, trong khi tổn thương da còn chịu ảnh hưởng của tự kháng thể, bỏ thể, bạch cầu ái toan, bạch cầu trung tính và vi môi trường tại mô.

Một điểm quan trọng là nghiên cứu này không nên được diễn giải như bằng chứng trực tiếp rằng doxycycline làm giảm MMP9 hoặc Granzyme B. Do số mẫu protease trước - sau còn rất ít, MMP9/Granzyme B trong nghiên cứu này phù hợp hơn với vai trò chỉ dấu protease theo loại mẫu,

*Tạp chí Da liễu học Việt Nam – Bài Nghiên cứu khoa học*  
trong khi dữ liệu theo thời gian chủ yếu hỗ trợ nhận định về cải thiện lâm sàng và tái cấu trúc một phần kiểu hình Breg.

Nghiên cứu có một số điểm mạnh: tích hợp dữ liệu lâm sàng, ELISA và xét nghiệm tế bào dòng chảy; tách rõ các quần thể phân tích theo đơn vị thống kê; và sử dụng hiệu chỉnh FDR để hạn chế nguy cơ dương tính giả. Tuy nhiên, nghiên cứu cũng có hạn chế. Thiết kế quan sát không có nhóm đối chứng không dùng doxycycline nên không thể kết luận nhân quả. Phân tích MMP9/Granzyme B chưa có đủ mẫu trước - sau để đánh giá đáp ứng protease theo thời gian. Ngoài ra, quần thể Breg được xác định dựa trên dấu ấn bề mặt, chưa có thử nghiệm chức năng như IL-10, Granzyme B nội bào hoặc khả năng ức chế tế bào T.

## **V. KẾT LUẬN**

Ở bệnh nhân pemphigoid bọng nước, MMP9 và Granzyme B biểu hiện khác nhau theo loại mẫu. MMP9 tăng ở mô da nhưng giảm trong huyết thanh, trong khi Granzyme B không khác biệt có ý nghĩa giữa BP và chứng. Trong nhóm điều trị doxycycline có theo dõi, BPDAI cải thiện rõ rệt và đi kèm sự tái cấu trúc một phần kiểu hình Breg ngoại vi. Các kết quả này gợi ý cần phân tích song song mô tổn thương, huyết thanh và dữ liệu tế bào miễn dịch để hiểu đầy đủ hơn đáp ứng sinh học trong BP.

## **LỜI CẢM ƠN VÀ CAM KẾT**

Nhóm tác giả trân trọng cảm ơn người bệnh, người tham gia nhóm chứng, Khoa Giải phẫu bệnh - Bệnh viện Da liễu Trung ương và Trung tâm Huyết học và Truyền máu - Bệnh viện Bạch Mai đã hỗ trợ quá trình khám nghiên cứu, thu thập mẫu và thực hiện xét nghiệm. Nhóm tác giả tuyên bố không có xung đột lợi ích liên quan trực tiếp đến nghiên cứu này.

## **TÀI LIỆU THAM KHẢO**

1. Bernard P, Antonicelli F. Bullous pemphigoid: a review of its diagnosis, associations and treatment. *Am J Clin Dermatol*. 2017;18(4):513-528. <https://doi.org/10.1007/s40257-017-0264-2>
2. Yan T, Zhang Z. Adaptive and innate immune pathogenesis of bullous pemphigoid: a review. *Front Immunol*. 2023;14:1144429. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1144429>
3. Hiroyasu S, Turner CT, Richardson KC, Granville DJ. Proteases in pemphigoid diseases. *Front Immunol*. 2019;10:1454. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01454>



4. Hiroyasu S, Zeglinski MR, Zhao H, et al. Granzyme B inhibition reduces disease severity in autoimmune blistering diseases. *Nat Commun.* 2021;12(1):302. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-20604-3>
5. Williams HC, Wojnarowska F, Kirtschig G, et al. Doxycycline versus prednisolone as an initial treatment strategy for bullous pemphigoid: a pragmatic, non-inferiority, randomised controlled trial. *Lancet.* 2017;389(10079):1630-1638. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30560-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30560-3)
6. Liu Z, Dang E, Li B, et al. Dysfunction of CD19<sup>+</sup>CD24<sup>hi</sup>CD27<sup>+</sup> B regulatory cells in patients with bullous pemphigoid. *Sci Rep.* 2018;8(1):703. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-19226-z>
7. Xu L, Liu X, Liu H, et al. Impairment of granzyme B-producing regulatory B cells correlates with exacerbated rheumatoid arthritis. *Front Immunol.* 2017;8:768. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00768>
8. Murrell DF, Daniel BS, Joly P, et al. Definitions and outcome measures for bullous pemphigoid: recommendations by an international panel of experts. *J Am Acad Dermatol.* 2012;66(3):479-485. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2011.06.032>
9. Masmoudi W, Vaillant M, Vassileva S, et al. International validation of the Bullous Pemphigoid Disease Area Index severity score and calculation of cut-off values for defining mild, moderate and severe types of bullous pemphigoid. *Br J Dermatol.* 2021;184(6):1106-1112. <https://doi.org/10.1111/bjd.19611>
10. Benjamini Y, Hochberg Y. Controlling the false discovery rate: a practical and powerful approach to multiple testing. *J R Stat Soc Series B Stat Methodol.* 1995;57(1):289-300. <https://doi.org/10.1111/j.2517-6161.1995.tb02031.x>

**SUMMARY****MMP9, GRANZYME B AND BREG REMODELING IN DOXYCYCLINE-TREATED BULLOUS PEMPHIGOID**

This observational study investigated MMP9/Granzyme B profiles in lesional skin, serum and blister fluid, and longitudinal regulatory B-cell (Breg) remodeling in doxycycline-treated bullous pemphigoid (BP). ELISA was performed in skin (96 BP, 42 controls), serum (67 BP, 40 controls) and blister fluid (64 BP samples). Peripheral blood immunophenotyping was performed in 35 BP patients with samples obtained at the first visit and post-treatment follow-up visits matched to clinical dates. Skin MMP9 was higher in BP than controls, whereas serum MMP9 was lower in BP. Granzyme B did not differ significantly between BP and controls in skin or serum. BPDAI activity decreased substantially during follow-up, accompanied by partial but heterogeneous changes in Breg-related phenotypes. These findings suggest that MMP9/Granzyme B should be interpreted by sample type, while clinical improvement during doxycycline treatment is accompanied by partial peripheral Breg remodeling.

**Keywords:** bullous pemphigoid; doxycycline; MMP9; Granzyme B; regulatory B cell; Breg; CD147; peripheral blood immunophenotyping.