

## VIÊM GAN TỰ MIỄN (AIH): CƠ CHẾ TẾ BÀO VÀ PHÂN TỬ, CÁC DẤU ẤN SINH HỌC VÀ CHIẾN LƯỢC ĐIỀU TRỊ

Nguyễn Nghiêm Luật<sup>1</sup>

### TÓM TẮT

1) Viêm gan tự miễn (AIH) là bệnh viêm gan mạn do tình trạng tự miễn dịch tấn công tế bào gan. Nguyên nhân gây ra AIH chưa được biết một cách đầy đủ, nhưng một số yếu tố nguy cơ có thể bao gồm yếu tố di truyền, yếu tố miễn dịch, yếu tố môi trường, tuổi tác (người cao tuổi) hoặc giới tính (nữ).

2) Triệu chứng. Khoảng 25-34% bệnh nhân AIH không có triệu chứng. Ở những bệnh nhân có triệu chứng, có thể bao gồm mệt mỏi (85%), vàng da, vàng da hoặc mắt, đau bụng, đau hoặc sưng khớp, ngứa, gan to, lách to, tĩnh mạch mạng nhện nổi trên da, nước tiểu sẫm màu, phân nhạt màu, chán ăn, cổ trướng, lú lẫn, chảy máu trực tràng hoặc nôn ra máu.

3) Cơ chế tế bào và phân tử của AIH có thể gồm: Một peptide tự kháng nguyên (Ag) được trình bày với thụ thể tế bào T (TCR) của tế bào T hỗ trợ (Th0); tế bào Th0 hoạt hóa biệt hóa thành tế bào Th1 hoặc Th2; tế bào Th1 tiết ra IL-2 và interferon (IFN)- $\gamma$ , các cytokine kích thích tế bào lympho T gây độc tế bào (CTL); tế bào Th2 tiết ra IL-4, IL-13 và IL-21; tế bào T điều hòa (Treg) có nguồn gốc từ Th0 khi có TGF- $\beta$ ; và tế bào Th17 sản xuất các cytokine gây viêm IL-17, IL-22 và TNF. Tổn thương gan dai dẳng dẫn đến

kích hoạt các tế bào gan và tác nhân gây viêm, thúc đẩy tình trạng viêm và stress oxy hóa.

4) Các dấu ấn sinh học đối với AIH có thể bao gồm các dấu ấn Hóa sinh như AST, ALT, ALP và IgG; và các dấu ấn huyết thanh như kháng thể kháng nhân (ANA) và kháng thể kháng cơ trơn (ASMA) liên quan với AIH loại 1; kháng thể kháng vi thể gan/thận (anti-LMK) loại 1 hoặc kháng thể kháng cytosol gan (anti-LC) loại 1 có liên quan đến AIH loại 2, thường ảnh hưởng đến trẻ em; và kháng thể kháng kháng nguyên gan hòa tan (SLA) hoặc kháng nguyên gan-tụy (LP) có liên quan đến AIH loại 3.

5) Các chiến lược điều trị AIH có thể bao gồm điều trị tuyến 1 (điều trị chuẩn) gồm predniso(lo)ne và azathioprine, điều trị tuyến 2 gồm 6-mercaptopurine (6-MP) và mycophenolate mofetil (MMF), và điều trị tuyến 3 gồm chất ức chế calcineurin (cyclosporin A và tacrolimus), điều trị nhắm vào tế bào lympho B (rituximab và ianalumab), thuốc kháng TNF $\alpha$ , thuốc đối kháng thụ thể giống Toll 4 và IL-2 liều thấp.

### SUMMARY

#### AUTOIMMUNE HEPATITIS (AIH): CELLULAR AND MOLECULAR MECHANISMS, BIOMARKERS, AND THERAPY STRATEGIE

1) Autoimmune hepatitis (AIH) is a chronic inflammatory liver disease caused by an autoimmune attack on hepatocytes. The cause of AIH is not fully known, but some risk factors may include genetic factors, immune factors, environmental factors, age (elderly), or gender (female).

<sup>1</sup>Đại học Y Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Nghiêm Luật  
nguyên trưởng Bộ môn hóa sinh ĐHYHN

Email: luatnn@gmail.com

Ngày nhận bài: 26-5-2025

Ngày phản biện: 2-6-2025

Ngày duyệt bài: 8-6-2025

2) Symptoms. About 25-34% of AIH patients are asymptomatic. In patients with symptoms, they may include fatigue (85%), jaundice, yellowing of the skin or eyes, abdominal pain, joint pain or swelling, mild flu-like symptoms, itching, enlarged liver, enlarged spleen, spider veins in the skin, dark urine, pale stools, loss of appetite, ascites, confusion, rectal bleeding, or vomiting blood.

3) Cellular and molecular mechanisms of AIH may include: An autoantigenic peptide (Ag) is presented to the T cell receptor (TCR) of T helper (Th0) lymphocytes; activated Th0 cells differentiate into Th1 or Th2 cells; Th1 cells secrete IL-2 and interferon-gamma (IFN- $\gamma$ ), cytokines that stimulate cytotoxic T lymphocytes (CTL); Th2 cells secrete mainly IL-4, IL-13, and IL-21; regulatory T cells (Tregs) derive from Th0 in the presence of TGF- $\beta$ ; and Th17 cells produce the inflammatory cytokines IL-17, IL-22, and TNF. Persistent liver damage leads to the activation of liver cells and inflammatory agents, prompting inflammation and oxidative stress.

4) Biomarkers for AIH may include biochemical biomarkers such as AST, ALT, ALP, and IgG; and serologic markers such as anti-nuclear antibodies (ANA) and anti-smooth muscle antibodies (ASMA) linked to type 1 AIH; anti-liver/anti-kidney microsome (anti-LMK) type 1 antibodies or anti-liver cytosol (anti-LC) type 1 antibodies linked to type 2 AIH, typically affects children; and antibodies against soluble liver antigen (SLA) or liver-pancreas antigen (LP) antigen linked to type 3 AIH.

5) Therapy strategies of AIH may include: the first-line treatment (the standard treatment) includes predniso(lo)ne and azathioprine, the second-line treatment includes 6-mercaptopurine (6-MP) and mycophenolate mofetil (MMF), and the third-line treatment includes calcineurin inhibitors (cyclosporin A and tacrolimus),

treatments targeting B lymphocytes (rituximab and ivalumab), anti-TNF $\alpha$  agents, Toll-like receptor 4 antagonists, and low-dose IL-2.

Viêm gan tự miễn (autoimmune hepatitis: AIH) là một bệnh gan viêm mạn, tiến triển do một phản ứng tự miễn (autoimmune reaction) trong đó hệ thống miễn dịch của cơ thể tấn công mô gan, dẫn đến viêm và tổn thương [5].

Các đặc điểm lâm sàng của AIH gồm tăng các transaminase huyết thanh ở các mức độ khác nhau, tăng gammaglobulin (IgG) máu, các tự kháng thể (autoantibodies) huyết thanh dương tính và có bằng chứng mô học về viêm gan giao diện, đặc trưng bởi thâm nhiễm tế bào lympho và tương bào [6].

Tỷ lệ mắc và tỷ lệ lưu hành hàng năm trên toàn cầu của AIH tương ứng là 1,37/100.000 và 17,44/100.000. AIH có thể xảy ra ở mọi nhóm tuổi và dân tộc nhưng gặp phổ biến nhất là ở những người từ 40 đến 70 tuổi và phổ biến hơn ở phụ nữ trung niên [5].

Nguyên nhân chính xác của AIH vẫn chưa được biết một cách đầy đủ nhưng được cho là liên quan đến sự kết hợp của khuynh hướng di truyền, yếu tố miễn dịch và môi trường [6]. Nếu không được chẩn đoán và điều trị sớm, AIH có thể tiến triển thành xơ gan mất bù hoặc ung thư biểu mô tế bào gan [1].

Bài viết này tổng quan về nguyên nhân và các yếu tố nguy cơ, dấu hiệu và triệu chứng, cơ chế phân tử và tế bào, các dấu ấn sinh học và các chiến lược điều trị viêm gan tự miễn.

## I. NGUYÊN NHÂN VÀ CÁC YẾU TỐ NGUY CƠ

Cho đến nay, nguyên nhân của AIH vẫn chưa được biết một cách đầy đủ, nhưng một số yếu tố nguy cơ có thể bao gồm các yếu tố

di truyền (genetic) như các haplotype HLA, các kiểu gen A1-B8-DR3 có liên quan đến bệnh nặng hơn, đáp ứng giảm với steroid và tái phát sau khi ghép tạng, yếu tố miễn dịch như viêm tuyến giáp, bệnh Grave, đái tháo đường type 1, yếu tố môi trường như thuốc, xenobiotic,..., tuổi (10-30 và 40-60), giới (nữ chiếm 60-95%) [6].

## II. CÁC DẤU HIỆU VÀ TRIỆU CHỨNG

Bản chất dị hợp (heterogenic nature) của AIH gây ra phổ rộng các biểu hiện lâm sàng. Khoảng 25-34% bệnh nhân AIH không có triệu chứng. Ở bệnh nhân có triệu chứng có thể gồm mệt mỏi (85%), vàng da, vàng mắt, đau bụng, đau hoặc sưng khớp, các triệu chứng giống cúm nhẹ, ngứa, gan to, lách to, mạch máu ở da nổi như mạng nhện, nước tiểu sẫm màu, phân nhạt màu, chán ăn, cổ trướng, lú lẫn, chảy máu trực tràng hoặc nôn ra máu [6].

## III. CƠ CHẾ TẾ BÀO VÀ PHÂN TỬ CỦA VIÊM GAN TỰ MIỄN

Cơ chế tế bào và phân tử của viêm gan tự miễn có thể bao gồm:

1) Một peptit tự kháng nguyên (autoantigenic peptide: Ag) được trình diện trên thụ thể tế bào T (T cell receptor: TCR) của các lympho T trợ giúp (T helper: Th0) không liên kết với kháng nguyên bạch cầu người loại II (HLA class II) của tế bào trình diện kháng nguyên (antigen-presenting cell: APC) trong các hạch bạch huyết vùng (regional lymph nodes) hoặc trong gan.

2) Các tế bào Th0 được kích hoạt biệt hóa thành tế bào Th1 hoặc Th2 với sự hiện diện của interleukin (IL)-12 hoặc IL-4 tương ứng và tùy theo bản chất của kháng nguyên. Điều này kích hoạt một tuyến thác các đáp ứng miễn dịch (a cascade of immune

reactions) được xác định bởi các cytokine mà chúng tạo ra.

3) Các tế bào Th1 tiết ra IL-2 và interferon (IFN)- $\gamma$ , các cytokine kích thích các lympho T độc tế bào (cytotoxic T lymphocytes: CTL), tăng cường biểu hiện phân tử HLA lớp I (HLA I), gây ra sự biểu hiện của phân tử HLA lớp II trên tế bào gan và kích hoạt các đại thực bào (macrophages: M $\Phi$ ). M $\Phi$  giải phóng IL-1 và yếu tố hoại tử khối u (tumour necrosis factor: TNF).

4) Các tế bào Th2 tiết ra các interleukin IL-4, IL-13 và IL-21, đồng thời kích thích tế bào lympho B sản xuất các tự kháng thể (autoantibodies), chúng trưởng thành thành các tương bào (plasma cells).

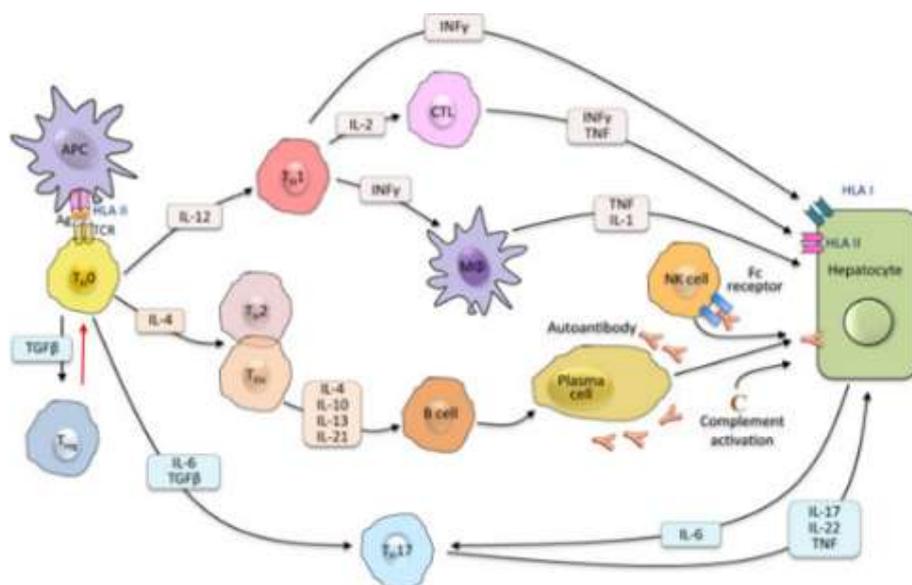
5) Các tế bào T điều hòa (regulatory T cells: Tregs) bắt nguồn từ Th0 với sự có mặt của yếu tố tăng trưởng chuyển dạng (transforming growth factor- $\beta$ : TGF- $\beta$ ). Nếu Tregs bị thiếu hụt về số lượng hoặc chức năng, sự phá hủy tế bào gan sẽ xảy ra do sự tham gia của các cơ chế gây tổn hại, gồm các lympho T độc tế bào (CTLs), các cytokine giải phóng bởi Th1 và bởi các M $\Phi$ s được kích hoạt hoặc sự bám dính của các tế bào giết tự nhiên (natural killer cells: NKs) vào các tế bào gan được phủ một lớp tự kháng thể (autoantibody-coated hepatocytes) qua các thụ thể Fc (Fc receptors) của các tự kháng thể này.

6) Tế bào Th17 sản xuất ra các cytokine gây viêm IL-17, IL-22 và TNF, bắt nguồn từ tế bào Th0 với sự hiện diện của TGF- $\beta$  và IL-6. Tế bào gan giải phóng IL-6, tiếp tục kích thích Th17 [2].

7) Sự tổn thương gan dai dẳng ở bệnh nhân AIH dẫn đến kích hoạt các tế bào gan và các tác nhân gây viêm, gây viêm và stress oxy hóa (oxidative stress). Dòng thác này dẫn đến tăng tổng hợp collagen và tích tụ quá

mức của chất nền ngoại bào (extracellular matrix), từ đó dẫn đến sự xơ hóa (fibrosis). Trung tâm của đáp ứng tạo sợi này là các tế bào hình sao (stellate cells) và các nguyên bào sợi (myofibroblasts) của gan. Các cytokine và chemokine được tạo ra trong quá trình viêm kích hoạt sự chuyển đổi các tế bào hình sao thành các nguyên bào sợi, thúc đẩy sự sản xuất chất nền ngoại bào và tiến triển

sự xơ hóa. Sự chết tế bào theo chương trình (apoptosis) của tế bào gan tạo nên các thể chết theo chương trình (apoptotic bodies) cũng thúc đẩy quá trình xơ hóa. Stress oxy hóa bắt nguồn từ sự mất cân bằng giữa sự sản sinh và loại bỏ các loại oxy hoạt động (ROS) làm trầm trọng thêm sự xơ hóa ([7, 8]).



Hình 1. Cơ chế tế bào và phân tử của viêm gan tự miễn (Beretta-Piccoli BT, 2022 [2]).

#### IV. CÁC DẤU ẤN SINH HỌC CỦA VIÊM GAN TỰ MIỄN

Việc chẩn đoán AIH đòi hỏi phải đánh giá đa phương về các đặc điểm lâm sàng, Hóa sinh, huyết thanh và mô học vì không có xét nghiệm đơn lẻ nào là đặc hiệu cho viêm gan tự miễn. Chẩn đoán viêm gan tự miễn cũng cần loại trừ các bệnh gan mạn khác như bệnh Wilson, viêm gan do thuốc (DILI), bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu (NASH), viêm gan virus mạn, ...

##### 4.1. Hoạt độ các transaminase huyết thanh (AST, ALT) và gamma-globulin (IgG)

Sự tăng hoạt độ AST, ALT và nồng độ gamma-globulin (IgG) gặp phổ biến trong viêm gan tự miễn, trong khi sự tăng phosphatase kiềm (ALP) ít gặp hơn. Sự tăng hoạt độ AST, ALT và IgG huyết thanh cũng phản ánh mức độ nghiêm trọng của bệnh và có giá trị tiên lượng [3].

##### 4.2. Các dấu ấn huyết thanh học (serologic markers)

Viêm gan tự miễn có thể được phân loại thành ba loại phụ (subtypes) dựa trên các loại tự kháng thể (autoantibodies).

- Viêm gan tự miễn do tự kháng thể loại 1 (type 1-AIH) là loại AIH phổ biến nhất, liên quan đến sự có mặt của các kháng thể

kháng nhân (antinuclear antibodies: ANA), tự kháng thể cơ trơn (smooth muscle autoantibodies: SMA) và các kháng thể tế bào chất kháng bạch cầu trung tính quanh nhân (perinuclear anti-neutrophil cytoplasmic antibodies: p-ANCA).

- Viêm gan tự miễn do tự kháng thể loại 2 (type 2-AIH) ít gặp hơn và thường ảnh hưởng đến trẻ em, được xác định bằng sự tồn tại của kháng thể kháng vi thể gan/thận loại 1 (anti-liver/kidney microsomal antibody type 1: anti-LKM1), kháng LKM loại 3 (kháng LKM3) và/hoặc kháng thể chống lại loại tế bào gan 1 kháng nguyên (kháng LC1).

- Viêm gan tự miễn do tự kháng thể loại 3 (type 3-AIH) có liên quan đến kháng thể chống kháng nguyên gan hòa tan (antibodies against soluble liver antigen: SLA) hoặc chống kháng nguyên gan-tụy (liver-pancreas antigen: LP).

Trong viêm gan tự miễn (AIH), miễn dịch huỳnh quang gián tiếp (indirect immunofluorescence: IIF) trên mô loài gặm nhấm (rodent tissue) là tiêu chuẩn vàng để phát hiện các kháng thể tự miễn liên quan đến gan. Phương pháp này cho phép phát hiện đồng thời nhiều kháng thể, bao gồm ANA, SMA, anti-LKM1 và anti-LC1. Ngoài

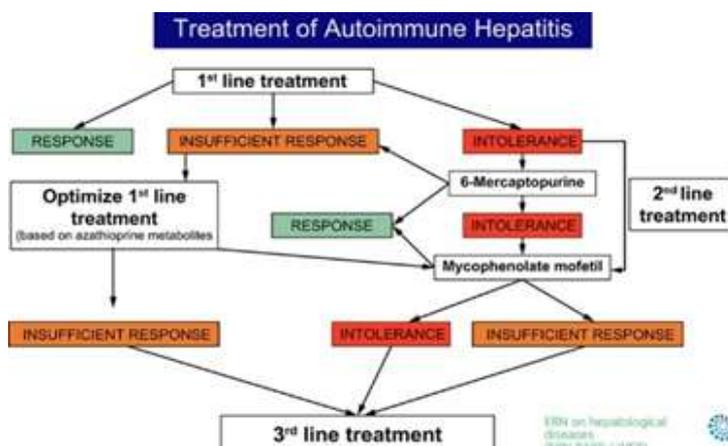
ra, xét nghiệm miễn dịch liên kết với enzyme (Enzyme-Linked Immunosorbent Assays: ELISA) và phương pháp Western Blotting, là một kỹ thuật sinh học phân tử được sử dụng để phát hiện và định lượng các protein cụ thể trong một mẫu huyết thanh. Kỹ thuật này dựa trên việc tách các protein bằng điện di trên gel, sau đó chuyển chúng lên một màng, và cuối cùng sử dụng kháng thể để xác định protein đích [6].

### 4.3. Sinh thiết gan (liver biopsy)

Sinh thiết gan cần thiết cho cả chẩn đoán và phân loại viêm gan tự miễn. Việc đo độ đàn hồi thoái qua (TE) có thể giúp đánh giá độ xơ hóa gan [3].

## V. CÁC CHIẾN LƯỢC ĐIỀU TRỊ

Việc điều trị viêm gan tự miễn cần phải được cá nhân hóa (personalized). Mục đích của điều trị là đạt được đáp ứng Hóa sinh hoàn toàn (complete biochemical response: CBR), được xác định bởi các transaminase và IgG bình thường sau 6 - 12 tháng điều trị. Đáp ứng không đầy đủ (insufficient response) là không đạt được CBR sau 6 tháng điều trị. Không dung nạp (intolerance) là có các tác dụng phụ dẫn đến phải ngừng thuốc [1, 2, 4].



Hình 2. Các chiến lược điều trị viêm gan tự miễn (AIH) (Lohse AW, 2020 [4])

### 5.1. Điều trị viêm gan tự miễn tuyến 1

Điều trị tuyến 1 (first-line treatment) AIH, là điều trị tiêu chuẩn (standard treatment), gồm predniso(lo)ne đơn trị liệu hoặc kết hợp với azathioprine.

5.1.1. Predniso(lo)ne. Predniso(lo)ne có tác dụng làm giảm viêm và ức chế sự tấn công của hệ thống miễn dịch vào gan. Liều đầu tiên của predniso(lo)ne ở người lớn là từ 0,5 đến 1 mg/kg/ngày (30-40 mg/ngày) ở tuần 1, giảm xuống 20 mg/ngày trong 2 tuần và 15 mg/ngày trong 4 tuần tiếp theo, rồi duy trì ở 5-10 mg/ngày. Sau khi đạt được CBR, việc duy trì liều predniso(lo)ne tối thiểu (2-4 mg/ngày hoặc cách ngày) có thể ngăn cản sự tiến triển của AIH [1].

5.1.2. Azathioprine (AZA). AZA ức chế sự tổng hợp purine, làm giảm sự tổng hợp DNA và RNA cần thiết cho sản xuất các bạch cầu, gây nên sự ức chế miễn dịch. Nên bắt đầu sử dụng AZA với liều 1-2 mg/kg/ngày (50-150 mg/ngày) sau điều trị predniso(lo)ne 2 tuần và chỉ sử dụng AZA khi bilirubin huyết thanh thấp hơn 6 mg/dL do nó độc với gan [1, 2, 6].

### 5.2. Điều trị viêm gan tự miễn tuyến hai

Đối với bệnh nhân đáp ứng không đầy đủ với điều trị tuyến 1, có thể điều trị tối ưu (optimize) bằng cách tăng liều điều trị tuyến 1. Đối với người không dung nạp với điều trị tuyến 1, có thể điều trị tuyến hai (second-line) bằng 6-Mercaptopurine (6-MP) hoặc Mycophenolate mofetil (MMF).

5.2.1. 6-Mercaptopurine (6-MP). 6-MP là chất chuyển hóa của AZA và có tác dụng giống với AZA. 6-MP với liều 25-75 mg/ngày có thể thay thế cho AZA ở bệnh nhân AIH không dung nạp AZA. 50-75%

bệnh nhân không dung nạp AZA có thể dung nạp đầy đủ với 6-MP.

5.2.2. Mycophenolate mofetil (MMF). MMF ức chế sự tổng hợp purine ở tế bào lympho B và T bằng cách ức chế inosine monophosphate dehydrogenase. MMF với liều 1,5 đến 2,0 g/ngày có thể được sử dụng ở bệnh nhân AIH không dung nạp AZA và 6-MP. MMF dung nạp tốt và hiệu quả hơn AZA. Vì MMF có khả năng gây quái thai nên không sử dụng cho phụ nữ ở độ tuổi sinh đẻ [1].

### 5.3. Điều trị viêm gan tự miễn tuyến ba

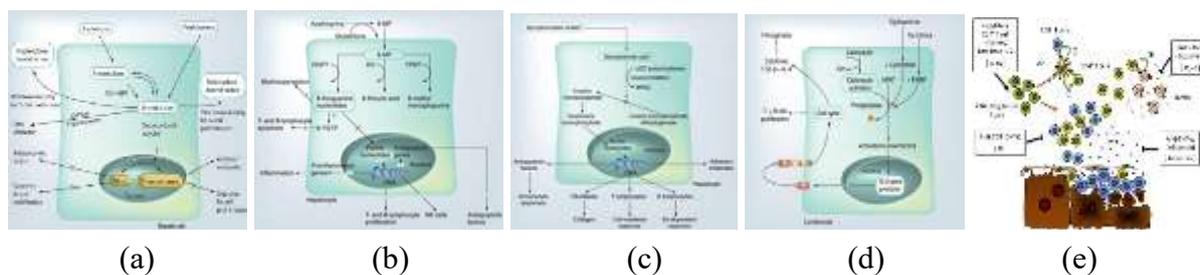
Điều trị viêm gan tự miễn tuyến ba (third-line treatment) được dành cho khoảng 10-20% bệnh nhân AIH gặp khó khăn trong điều trị và thường được kết hợp các thuốc ức chế miễn dịch [1, 2].

5.3.1. Các thuốc ức chế calcineurin (CNIs). Cyclosporin 2 mg/kg×2 lần/ngày và tacrolimus (TAC) 0,1 mg/kg×2 lần/ngày ức chế calcineurin (một phosphatase), ức chế sự sao chép IL-2, ức chế các cytokine của lympho T, ngăn cản lympho T hoạt hóa, sinh sôi và biệt hóa.

5.3.2. Các thuốc ức chế mTOR (mTOR inhibitors). Everolimus 0,75-1,5 mg/ngày, ức chế mTOR, một kinase, ức chế sự hoạt hóa và sinh sôi tế bào T.

5.3.3. Các kháng thể đơn dòng (monoclonal antibodies) ức chế tế bào B. Rituximab (kháng thể kháng CD20) ở liều 1.000 mg ở tuần 0 và 2, nhắm đích vào các tự kháng nguyên, điều biến miễn dịch và làm giảm tổn thương gan.

5.3.4. Kháng thể đơn dòng ức chế TNF- $\alpha$ . Infliximab 5 mg/kg/ngày ở các tuần 0, 2 và 6, làm giảm tổn thương gan và làm thuyên giảm AIH [1, 5].



**Hình 3. Cơ chế tác động của các thuốc điều trị AIH**

(Czaja AJ, 2012, Expert Rev Gastroenterol Hepatol 6(5): 603-615; Cassim S, 2017, Front Pediatr 5: 8).

Khi nào có thể tạm dừng điều trị? Về Lâm sàng, thời gian và mức độ thuyên giảm là chìa khóa để ngừng điều trị. Về Hóa sinh (AST, ALT và IgG), sự thuyên giảm kéo dài  $\geq 2$  năm là đủ tiêu chuẩn để tạm dừng điều trị và là yếu tố dự báo (-) tính về nguy cơ tái phát. Chỉ 10% số bệnh nhân AIH đủ điều kiện để ngừng điều trị và 5% đạt được sự thuyên giảm kéo dài khi không điều trị. Như vậy, AIH là một bệnh mạn tính cần duy trì điều trị suốt đời.

5.4. Ghép gan. Việc kiểm soát AIH nặng cấp hoặc suy gan tối cấp hiện còn là một thách thức, cần phải ghép gan trong những trường hợp nặng [1].

5.5. Một số thuốc mới đang thử nghiệm lâm sàng gồm: Hệ vi khuẩn đường ruột (probiotic, prebiotic), interleukin (IL)-2, tế bào T điều hòa (Treg), ginsenosides (nhân sâm, ức chế biểu hiện TNF- $\alpha$  và IL-6, chống viêm) [5].

## VI. KẾT LUẬN

1) Các cơ chế tế bào và phân tử của AIH có thể gồm: một tự kháng nguyên (Ag) trình

diện tới thụ thể tế bào T (TCR) của Th0; các tế bào Th0 được kích hoạt biệt hóa thành Th1 hoặc Th2; Th1 tiết ra IL-2 và IFN- $\gamma$ , các cytokine kích thích T độc tế bào (CTL); tế bào Th2 tiết IL-4, IL-13 và IL-21; Treg sinh ra từ Th0 với sự có mặt của TGF- $\beta$ ; tế bào Th17 sản sinh ra các cytokine gây viêm IL-17, IL-22 và TNF. Sự tổn thương gan dai dẳng dẫn đến kích hoạt các tế bào gan và các tác nhân viêm, gây viêm và stress oxy hóa.

2) Các dấu ấn sinh học của AIH gồm các dấu ấn Hóa Sinh như AST, ALT, ALP và IgG, và các dấu ấn huyết thanh như kháng thể ANA, SMA và p-ANCA hay gặp ở AIH loại 1; kháng LKM1, kháng LKM3 hoặc kháng LC1 gặp ở AIH loại 2, thường gặp ở trẻ em; và kháng nguyên SLA hoặc LP gặp ở AIH loại 3.

3) Chiến lược điều trị AIH gồm điều trị tuyến 1 với predniso(lo)ne và azathioprine, điều trị tuyến 2 với 6-mercaptopurin (6-MP) và mycophenolate mofetil (MMF), và điều trị tuyến 3 với các thuốc ức chế calcineurin (cyclosporin A và tacrolimus), thuốc nhắm đích tế bào B (rituximab và ianalumab), thuốc chống TNF $\alpha$ , thuốc đối kháng thụ thể giống Toll 4 và IL-2.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Arvaniti P, Olivas I, Rodriguez-Tajes S, et al.** Second- and third-line treatment agents in autoimmune hepatitis. *Explor Dig Dis* 2024; 3: 92-106.
2. **Beretta-Piccoli BT, Mieli-Vergani G, and Vergani D.** Autoimmune hepatitis. *Cell Mol Immunol* 2022; 19(2): 158-176.
3. **Harrington C, Krishnan S, Mack CL, et al.** Noninvasive biomarkers for the diagnosis and management of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2022; 76(6): 1862-1879.
4. **Lohse AW, Sebode M, Jørgensen MH, et al.** Second-line and third-line therapy for autoimmune hepatitis: A position statement from the European Reference Network on Hepatological Diseases and the International Autoimmune Hepatitis Group. *J Hepatol* 2020; 73(6): 1496-1506.
5. **Meng Z and Yang Y.** Advances in the Treatment of Autoimmune Hepatitis. *J Clin Transl Hepatol* 2024 Sep 24; 12(10): 878-885.
6. **Mercado LA, Gil-Lopez F, Chirila RM, et al.** Autoimmune Hepatitis: A Diagnostic and Therapeutic Overview. *Diagnostics* 2024; 14(4): 382.
7. **Sirbe C, Simu G, Szabo I, et al.** Pathogenesis of Autoimmune Hepatitis- Cellular and Molecular Mechanisms. *Int J Mol Sci* 2021; 22(24): 13578.
8. **Yadav V, Irfan R, Safdar S, et al.** Advances in Understanding and Managing Autoimmune Hepatitis: A Narrative Review. *Cureus* 2023; 15(8): e43973.
9. **Zhang Y, Zhang D, Chen L, et al.** The progress of autoimmune hepatitis research and future challenges. *Open Med (Wars)* 2023; 18(1): 20230823.

## KHẢO SÁT KIỂU GEN HCV VÀ ĐA HÌNH GEN IL28B RS12979860 TRÊN BỆNH NHÂN VIÊM GAN C

Lê Hà Phương<sup>1</sup>, Lê Văn Duyệt<sup>2</sup>,  
Nguyễn Bạch Đằng<sup>3</sup>, Nguyễn Thị Thanh Hải<sup>1,2</sup>

### TÓM TẮT

**Mục tiêu:** Khảo sát tỷ lệ kiểu gen HCV và tỷ lệ đa hình gen IL28B rs12979860 trên các nhóm bệnh nhân viêm gan C có nồng độ vi-rút khác nhau. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang trên 55 trường hợp có kết quả định lượng HCV-RNA >  $3,7 \times 10^3$  IU/mL, trong đó có 26 trường hợp nồng độ HCV-RNA >  $3,7 \times 10^5$  IU/mL. **Kết quả:** Không có sự khác biệt về tỷ lệ kiểu gen HCV và IL28B SNP rs12979860 giữa các nhóm có nồng độ vi-rút khác nhau.

**Từ khoá:** Kiểu gen HCV, Đa hình gen IL28B rs12979860, Viêm gan C, HCV-RNA

### SUMMARY

#### SURVEY OF HCV GENOTYPE AND IL28B RS12979860 GENE POLYMORPHISM IN PATIENTS WITH HEPATITIS C

**Objective:** To investigate the prevalence of HCV genotypes and the allele frequency of the IL28B rs12979860 single nucleotide polymorphism (SNP) across different groups of hepatitis C patients with varying viral loads.

**Subjects and methods:** A cross-sectional

descriptive study was conducted on 55 cases with HCV-RNA quantification results >  $3.7 \times 10^3$  IU/mL, including 26 cases with HCV-RNA levels >  $3.7 \times 10^5$  IU/mL. **Results:** No significant differences were observed in the prevalence of HCV genotypes and the allele frequency of the IL28B SNP rs12979860 between the groups with different viral loads.

**Keywords:** HCV genotype, IL28B rs12979860 polymorphism, Hepatitis C, HCV-RNA

### I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Viêm gan C là vấn đề sức khỏe toàn cầu với những biến chứng nguy hiểm như xơ gan và ung thư gan, đòi hỏi phải được phát hiện và điều trị sớm nhằm giảm thiểu nguy cơ tiến triển nặng. Theo Tổ chức y tế thế giới (WHO: World Health Organization) năm 2019 ước tính có khoảng 71 triệu người nhiễm HCV mạn tính trên toàn thế giới và khoảng 1,5 triệu ca nhiễm mới xảy ra mỗi năm.<sup>1</sup> Tại Việt Nam, tỷ lệ nhiễm HCV trong cộng đồng khoảng 1% với gánh nặng bệnh tật và chi phí điều trị ngày càng gia tăng, đòi hỏi chiến lược sàng lọc, điều trị mới giúp tăng hiệu quả và tối ưu hoá chi phí.<sup>2</sup>

Trong điều trị viêm gan C, yếu tố ảnh hưởng đến hiệu quả điều trị bao gồm đặc điểm vi-rút và đặc điểm cá thể bệnh nhân. Nồng độ vi-rút được xem là yếu tố đầu tiên cần quan tâm để tiên lượng đánh giá hiệu quả điều trị. Bệnh nhân có tải lượng vi-rút ban đầu trên  $3,7 \times 10^5$  IU/mL thường có nguy cơ tiến triển bệnh gan cao hơn và có thể đáp ứng

<sup>1</sup>Bộ môn Hóa sinh, Trường Đại học Y Hà Nội

<sup>2</sup>Bệnh viện Bệnh nhiệt đới Trung ương

<sup>3</sup>Cục Quản Y

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thị Thanh Hải

Email: nguyenthanhhai@hmu.edu.vn

Ngày nhận bài: 1-6-2025

Ngày phản biện: 5-6-2025

Ngày duyệt bài: 8-6-2025

kém hơn với một số phác đồ điều trị nhất định, đặc biệt là các phác đồ interferon.

Đa hình nucleotide đơn (SNP) rs12979860 gen IL28B, mã hóa interferon lambda 3, đã được xác định là một yếu tố di truyền quan trọng liên quan đến đáp ứng với điều trị interferon ở bệnh nhân nhiễm HCV mạn tính. SNP rs12979860 có ba kiểu gen chính: CC, CT và TT. Kiểu gen CC được coi là kiểu gen thuận lợi, liên quan đến khả năng đáp ứng điều trị tốt hơn và khả năng tự đào thải HCV cao hơn trong khi kiểu gen TT thường liên quan đến đáp ứng điều trị kém hơn. Kiểu gen dị hợp tử CT cho thấy đáp ứng trung gian giữa hai kiểu gen đồng hợp tử.<sup>3</sup> Các kiểu gen của HCV cũng đóng vai trò quan trọng trong việc quyết định đáp ứng với điều trị. HCV có 6 kiểu gen chính được đánh số từ 1 đến 6, với sự phân bố khác nhau theo khu vực địa lý. Tại Việt Nam, các nghiên cứu cho thấy kiểu gen 1 và 6 là phổ biến nhất, tiếp theo là kiểu gen 2 và 3. Genotype 1 thường liên quan đến đáp ứng kém hơn với các phác đồ interferon so với các genotype khác như 2 và 3, trong khi đó, kiểu gen 6 được đánh giá là có đáp ứng tốt nhất với các phác đồ điều trị DAAs phổ rộng. Do đó, việc xét nghiệm IL28B và kiểu gen HCV được xem xét như một công cụ hỗ trợ để cá nhân hóa phác đồ điều trị interferon giúp tăng hiệu quả điều trị.

Thuốc kháng vi-rút tác dụng trực tiếp (DAAs) đã cách mạng hóa điều trị HCV với hiệu quả cao và ít tác dụng phụ, làm giảm vai trò tiên lượng của IL28B và kiểu gen HCV. Tuy nhiên, ở bệnh nhân có tải lượng virus cao ( $>3,7 \times 10^5$  IU/mL), nguy cơ kháng DAAs và tiến triển bệnh nhanh đòi hỏi chiến lược điều trị phù hợp. Nhiều nghiên cứu đã ghi nhận tình trạng kháng DAAs, trong đó dữ

liệu GenBank năm 2024 cho thấy tỷ lệ biến thể kháng lên đến 29,1%.<sup>4</sup> Do đó, việc tiếp tục nghiên cứu các yếu tố tiên lượng hiệu quả điều trị kinh điển, bao gồm kiểu gen vi-rút và đặc điểm cơ địa bệnh nhân, là cần thiết để xác định các trường hợp cần điều trị Interferon. Nghiên cứu này được tiến hành nhằm khảo sát tỷ lệ phân bố kiểu gen vi-rút HCV và đa hình gen IL28B ở nhóm đối tượng có HCV-RNA dương tính. Kết quả nghiên cứu này kỳ vọng sẽ cung cấp dữ liệu quan trọng, gợi ý khả năng ứng dụng liệu pháp interferon phối hợp trong tương lai cho những bệnh nhân có nguy cơ kháng hoặc không đáp ứng với DAAs, đồng thời xem xét sự cấp thiết của các xét nghiệm kiểu gen HCV và đa hình rs12979860 gen IL28B trong điều trị viêm gan do HCV.

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 2.1. Đối tượng nghiên cứu

- Nhóm bệnh: 55 bệnh nhân bao gồm 26 bệnh nhân viêm gan C có nồng độ vi-rút cao  $> 3,7 \times 10^5$  IU/mL và 29 bệnh nhân viêm gan C có nồng độ vi-rút  $< 3,7 \times 10^5$  IU/mL đủ điều kiện phân tích gen ( $> 3,7 \times 10^3$  IU/mL)

- Nhóm chứng: 20 bệnh nhân âm tính với anti-HCV

### 2.2. Phương pháp nghiên cứu

#### 2.2.1. Thiết kế nghiên cứu

- Nghiên cứu mô tả cắt ngang.

#### 2.2.2. Phương pháp chọn mẫu và cỡ mẫu

- Phương pháp chọn mẫu: lấy mẫu thuận tiện trên 10.000 trường hợp khám sức khỏe và có kết quả xét nghiệm sàng lọc trong cộng đồng anti-HCV dương tính (138 bệnh nhân), định lượng HCV-DNA dương tính (64 bệnh

nhân) và có nồng độ vi-rút HCV-RNA  $\geq 3,7 \times 10^3$  IU/mL (55 bệnh nhân).

- Cỡ mẫu: 55 bệnh nhân có nồng độ vi-rút  $\geq 3,7 \times 10^3$  IU/mL, 20 người sàng lọc anti-HCV âm tính.

### 2.2.3. Thời gian và địa điểm nghiên cứu

- Thời gian nghiên cứu: Tháng 10/2024 – 5/2025

- Địa điểm nghiên cứu: Trung tâm Nhiệt đới Việt Nga.

### 2.2.4. Quy trình nghiên cứu

Các trường hợp có kết quả test nhanh anti-HCV dương tính sẽ được định lượng HCV-RNA, phân tích kiểu gen HCV và đa hình gen IL28B rs12979860. Ngoài ra, 20 trường hợp âm tính với test nhanh anti-HCV được sử dụng làm mẫu đối chứng phân tích đa hình gen IL28B rs12979860

#### Định lượng nồng độ HCV – RNA

Sử dụng 200µl huyết tương chống đông EDTA tách chiết HCV - RNA (RNA/DNA: TopPURE Serum Viral Extraction Kit); định lượng HCV-RNA bằng kỹ thuật real-time PCR (Virus RNA Quantitative Realtime PCR Kit) với chương trình luân nhiệt: 55<sup>0</sup>C - 20 phút; 95<sup>0</sup>C - 30 giây; (95<sup>0</sup>C - 10 giây; 60<sup>0</sup>C - 54 giây) x 45 chu kỳ

#### Phân tích đa hình gen IL28B rs12979860:

Sử dụng 200µl mẫu máu chống đông EDTA đã tách huyết tương để tách chiết DNA (AutoXT PGS ADN/ARN Extraction, iNtRON Biotechnology). ADN đạt tiêu

chuẩn được đưa vào phân tích bước tiếp theo khi tỷ lệ hấp thụ quang A260/280 > 1.7 và được bảo quản ở -70<sup>0</sup>C.

Khuếch đại đoạn gen IL28B chứa đa hình rs12979860 (DreamTaq Green PCR Master Mix (2X), Thermo Scientific). Hỗn hợp phản ứng: 12,5 µl Mastermix 2x; 1 µl mỗi xuôi rs12979860-F 5' CCAGCAGCTCCAGGATCG 3' (10pM); 1 µl mỗi ngược rs12979860-R 5' GCAGGCGCCTCTCCTATG 3' (10pM); 2,5 µl ADN; 8 µl nước. Chu trình nhiệt được cài đặt như sau: 95<sup>0</sup>C – 5 phút; (95<sup>0</sup>C – 30 giây, 58<sup>0</sup>C – 1 phút, 72<sup>0</sup>C – 40giây) x 35 chu kỳ; 72<sup>0</sup>C – 10 phút; 4 °C ~. Sản phẩm PCR đạt yêu cầu khi có vạch đặc hiệu, sáng rõ, kích thước 593bp trên điện di gel agarose

Tinh sạch sản phẩm PCR trên gel agarose (GeneJET Gel Extraction, Thermo Scientific K0691), đạt yêu cầu khi nồng độ >10 ng/µl được tiếp tục sử dụng giải trình tự (ABI 3130XL, Thermo Fisher Scientific). Sử dụng phần mềm BioEdit và hệ thống cơ sở dữ liệu NCBI về gene IL28B, (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/282617>) phân tích đa hình gen IL28B rs12979860.

#### Phân tích kiểu gen của HCV

Xác định kiểu gen của HCV được thực hiện bằng giải trình tự đoạn gen 5'UTR hoặc NS5B là các trình tự bảo thủ cao của HCV cho phép phân loại các kiểu gen từ 1 đến 6 và các dưới kiểu gen của chúng (bảng 2.1).

**Bảng 2.1. Danh sách mỗi tương ứng gen đích xác định kiểu gen HCV**

Gen	Tên mỗi	Trình tự mỗi 5'-3'	Kích thước đoạn khuếch đại (bp)
5'UTR	C-U-F	ACT GCC TGA TAG GGT GCT TGC	464
	C-U-R	ATG TAC CCC ATG AGG TCG GC	
NS5B	C-I-F	AGG TCT CGT AGA CCG TGC A	181
	C-I-R	CAT GTG AGG GTA TCG ATG AC	

Sử dụng trình tự tham khảo trên <https://hcv.lanl.gov> xác định kiểu gen HCV.

### 2.2.5. Xử lý số liệu

Các số liệu thu thập được xử lý theo thuật toán thống kê dùng trong y sinh học với phần mềm SPSS 20.0.

Sử dụng kiểm định chi bình phương ( $\chi^2$  test) và Fisher's chính xác với trường hợp có mẫu nhỏ hơn 5 để so sánh tỷ lệ.

Sử dụng T-test so sánh trung bình của 2 nhóm độc lập, và ANOVA so sánh trung bình của 3 nhóm độc lập.

### 2.2.6. Đạo đức nghiên cứu

- Chỉ tiến hành nghiên cứu khi được sự cho phép của các cơ quan chức năng và các đối tượng nghiên cứu đều tự nguyện tham gia.
- Các số liệu của cá nhân trong nghiên cứu đều được giữ bí mật.

## III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

### 3.1. Đặc điểm chung

**Bảng 3.1. Đặc điểm về tuổi**

Nhóm tuổi	Nhóm NC (n=55)		Nhóm chứng (n=20)		p
	n	Tỷ lệ %	n	Tỷ lệ %	
20 - 29	1	1,8	0	0,0	0,32
30 - 39	11	20,0	7	35,0	
40 - 49	33	60,0	12	60,0	
50 - 59	10	18,2	1	5,0	
<b>Tổng</b>	<b>55</b>	<b>100,0</b>	<b>20</b>	<b>100,0</b>	
Tuổi TB (Min - Max)	43,82 ± 6,16 (26-54)		41,9 ± 5,57 (31-51)		0,23

Bảng 3.1 cho thấy ở nhóm nghiên cứu độ tuổi 40 - 49 chiếm tỷ lệ cao nhất (60,0%), thấp nhất là độ tuổi 20 - 29 chiếm 1,8%. Tuổi trung bình 43,82 ± 6,16. Không có sự khác biệt so với nhóm chứng.

**Bảng 3.2. Đặc điểm về giới**

Giới	Nhóm NC (n=55)		Nhóm chứng (n=20)		p
	n	Tỷ lệ %	n	Tỷ lệ %	
Nữ	3	5,5	3	15,0	0,33
Nam	52	94,5	17	85,0	
<b>Tổng</b>	<b>55</b>	<b>100,0</b>	<b>20</b>	<b>100,0</b>	

Bảng 3.2 cho thấy ở nhóm bệnh nam chiếm 94,5%. Không có sự khác biệt so với nhóm chứng.

### 3.2. Kết quả xét nghiệm HCV-RNA

**Bảng 3.3. Kết quả định lượng HCV-RNA**

HCV-RNA (n)	Số lượng	Tỷ lệ
< 3,7×10 <sup>3</sup> IU/mL	9	14,1
3,7×10 <sup>3</sup> IU/mL < n < 3,7×10 <sup>5</sup> IU/mL	29	45,3
≥ 3,7×10 <sup>5</sup> IU/mL	26	40,6
<b>Tổng</b>	<b>64</b>	<b>100</b>

Bảng 3.3 cho thấy 40,6% số bệnh nhân có tải lượng vi-rút ở mức cao.

### 3.3. Tỷ lệ các đa hình đơn IL28B rs12979860

Với các mẫu có đủ điều kiện phân tích gen (HCV-RNA >  $3,7 \times 10^3$  IU/mL) chúng tôi tiến hành phân tích kiểu gen HCV và đa hình đơn IL28B rs12979860

**Bảng 3.4 Tỷ lệ các đa hình đơn gen IL28B rs12979860 theo nhóm bệnh nhân có tải lượng HCV-RNA cao và thấp hơn  $3,7 \times 10^5$  IU/mL**

		Nhóm chứng	Nhóm dương tính HCV-RNA				p
			Nồng độ vi-rút				
			< $3,7 \times 10^5$ IU/mL	$\geq 3,7 \times 10^5$ IU/mL	Tổng	Trung bình ( $\times 10^5$ IU/mL)	
CC	n	13	12	14	26	2,2 ± 0,21	0,17
	Tỷ lệ %	65,0	46,2	53,8	100		
CT	n	7	17	12	29	2,16 ± 0,29	
	Tỷ lệ %	35,0	58,6	41,4	100		
TT	n	0	0	0	0	0	
	Tỷ lệ %	0	0	0	0		
Tổng	n	20	29	26	55	2,18 ± 0,25	
	Tỷ lệ %	100	52,7	47,3	100		
<b>p</b>			0,36			0,61	

Bảng 3.4 cho thấy trong số 55 bệnh nhân nhóm nghiên cứu, tỷ lệ mang kiểu gen CC – được xem là liên quan đến khả năng đáp ứng điều trị cao – chiếm 47,3%, trong khi 52,7% mang kiểu gen CT, có liên quan đến mức đáp ứng trung gian; không ghi nhận trường hợp nào mang kiểu gen TT, là kiểu gen thường liên quan đến đáp ứng điều trị kém nhất. 20 trường hợp âm tính với anti-HCV tiến hành phân tích đa hình SNP IL28B rs12979860 cho 65% kiểu gen CC và 35%

CT, sự khác biệt với nhóm bệnh không có ý nghĩa thống kê. Phân tích so sánh giữa hai nhóm bệnh nhân có tải lượng HCV-RNA cao ( $\geq 3,7 \times 10^5$  IU/mL) và thấp (<  $3,7 \times 10^5$  IU/mL) cho thấy không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về phân bố các kiểu gen IL28B. Điều này gợi ý rằng đa hình IL28B rs12979860 không liên quan trực tiếp đến khả năng nhân lên của vi-rút HCV trong giai đoạn đầu.

### 3.4. Tỷ lệ kiểu gen vi-rút HCV

**Bảng 3.5. Tỷ lệ kiểu gen vi-rút HCV theo nhóm bệnh nhân có tải lượng HCV-RNA cao và thấp hơn  $3,7 \times 10^5$  IU/mL)**

Kiểu gen	HCV-RNA < $3,7 \times 10^5$ IU/mL		HCV-RNA $\geq 3,7 \times 10^5$ IU/mL		p
	Số BN	Tỷ lệ %	Số BN	Tỷ lệ %	
Kiểu gen 1	13	44,8	6	23,1	0,12
Kiểu gen 2	6	20,7	4	15,4	
Kiểu gen 6	10	34,5	16	61,5	
<b>Tổng</b>	29	100,0	26	100,0	

Bảng 3.5 cho thấy trong số 55 bệnh nhân tiến hành phân tích xác định kiểu gen HCV có 47,3% có kiểu gen 6 (trong đó 23,7% kiểu gen 6A, 20% kiểu gen 6E và 3,6% kiểu gen 6L); 34,5% kiểu gen 1 (trong đó 20,0% kiểu gen 1A và 14,5% kiểu gen 1B); 18,2% kiểu gen 2 (trong đó 10,9% kiểu gen 2C và 7,3% kiểu gen 2A) và không ghi nhận kiểu gen

3,4,5. Không có sự khác biệt về kiểu gen vi-rút HCV với tải lượng HCV-RNA cao và thấp hơn  $3,7 \times 10^5$  IU/mL. Điều này cho thấy rằng kiểu gen vi-rút HCV không phải là yếu tố phân biệt rõ ràng trong việc tiên lượng mức độ nhân lên của vi-rút.

### 3.5. Tỷ lệ các kiểu gen SNP rs12979860 của IL28B theo kiểu gen vi-rút HCV

**Bảng 3.6. Tỷ lệ các kiểu gen SNP rs12979860 của IL28B với kiểu gen vi-rút HCV**

Kiểu gen vi-rút \ IL28B	CC		CT		Tổng		P
	n	Tỷ lệ %	n	Tỷ lệ %	n	Tỷ lệ %	
Kiểu gen 1	6	23,1	13	44,8	19	34,5	0,13
Kiểu gen 2	7	26,9	3	10,2	10	18,2	
Kiểu gen 6	13	50,0	13	44,8	26	47,3	
<b>Tổng</b>	26	100,0	29	100,0	55	100,0	

Bảng 3.6 cho thấy không có sự khác biệt giữa tỷ lệ các kiểu gen SNP rs12979860 của IL28B trong các nhóm kiểu gen HCV.

#### IV. BÀN LUẬN

Nghiên cứu của chúng tôi phân tích gen trên những trường hợp được sàng lọc từ > 10.000 người Việt Nam đã ghi nhận tỷ lệ dương tính với anti-HCV là 1,38% (138/10.000), trong đó tỷ lệ có HCV RNA dương tính là 0,55% (55/10.000). Tỷ lệ hiện nhiễm HCV này cho thấy một tỷ lệ tương đối thấp trong cộng đồng.

Kết quả phân tích trên 55 bệnh nhân có HCV RNA dương tính cho thấy không có sự khác biệt tỷ lệ kiểu gen HCV, đa hình gen IL28B giữa 2 nhóm có nồng độ HCV RNA cao ( $\geq 3,7 \times 10^5$  IU/mL) và thấp ( $< 3,7 \times 10^5$  IU/mL). Kết quả này của chúng tôi tương đồng với nhiều nghiên cứu khác trên thế giới. Nghiên cứu của Tanaka và cộng sự trên bệnh nhân nhiễm HCV mãn tính cũng không ghi nhận mối liên hệ đáng kể giữa kiểu gen HCV và tải lượng vi-rút ban đầu.<sup>5</sup> Phân tích tổng hợp của Shi Y. và cộng sự cũng kết luận rằng đa hình gen IL28B không phải là yếu tố dự đoán độc lập cho tải lượng vi-rút

HCV.<sup>6</sup>Những kết quả này, cùng với nghiên cứu của chúng tôi, cho thấy mối liên hệ giữa các yếu tố di truyền này và tải lượng vi-rút có thể không mạnh mẽ hoặc không nhất quán. Kết quả của chúng tôi cũng cho thấy không có sự tương quan giữa kiểu gen IL28B và kiểu gen vi-rút HCV. Điều này gợi ý rằng các yếu tố di truyền của vật chủ liên quan đến IL28B và đặc điểm di truyền của vi-rút có thể hoạt động độc lập trong giai đoạn nhiễm trùng ban đầu.

Tuy nhiên, một số nghiên cứu đã báo cáo kết quả trái ngược. Stättermayer và cộng sự lại quan sát thấy bệnh nhân có kiểu gen IL28B CC hoặc TT có tải lượng HCV RNA cơ bản cao hơn so với kiểu gen CT.<sup>7</sup> Nghiên cứu của Li và cộng sự cho thấy kiểu gen HCV là một yếu tố độc lập ảnh hưởng đến tải lượng vi-rút, với genotype 1 và 6 liên quan đến tải lượng vi-rút cao hơn.<sup>8</sup> Những kết quả trái ngược này có thể do sự khác biệt về nhiều yếu tố như dịch tễ ở từng vùng hay kỹ thuật xét nghiệm khác nhau. Mặt khác, do tỷ lệ mắc trong cộng đồng khảo sát thấp, phân tích kiểu gen HCV và IL28B của chúng tôi được thực hiện trên cỡ mẫu tương đối nhỏ, do đó có thể không đủ mạnh để phát hiện các

mối tương quan yếu hoặc có thể bị ảnh hưởng bởi các yếu tố ngẫu nhiên.

Trong bối cảnh điều trị HCV đang có nhiều bước tiến vượt bậc với sự xuất hiện của các thuốc kháng vi-rút tác dụng trực tiếp (DAAs), vai trò tiên lượng của kiểu gen HCV và IL28B đối với đáp ứng điều trị đã giảm đi đáng kể. Tuy nhiên, với những báo cáo gần đây về sự xuất hiện của các đột biến gây kháng thuốc DAAs, việc xác định kiểu gen HCV và IL28B vẫn đóng vai trò quan trọng trong quá trình chẩn đoán và điều trị ở những bệnh nhân cần điều trị interferon thay thế hoặc kết hợp DAAs. Mặt khác, kết quả từ nghiên cứu của chúng tôi và một số nghiên cứu tương đồng không tìm thấy sự tương quan giữa kiểu gen HCV, đa hình SNP rs12979860 với nồng độ HCV-RNA – nên việc xác định kiểu gen nhạy cảm của virus và cá thể bệnh nhân với interferon là cần thiết để lựa chọn điều trị phù hợp. Kết quả phân tích gen virus và cá thể bệnh nhân kết hợp các yếu tố khác như mức độ tổn thương gan, các bệnh đồng mắc và đặc biệt là tải lượng vi-rút có thể dự đoán nguy cơ tiến triển bệnh, xác định-những bệnh nhân có nguy cơ cao, lựa chọn biện pháp điều trị đặc hiệu sẽ góp phần làm tăng hiệu quả điều trị và giảm chi phí cho người bệnh.

## V. KẾT LUẬN

Phân tích xác định kiểu gen HCV có 34,5% mang kiểu gen 1; 18,2% mang kiểu gen 2 và 47,3% mang kiểu gen 6.

Phân tích đa hình SNP IL28B rs12979860, có 47,3% có kiểu gen CC, 52,7% có kiểu gen CT và không có sự xuất hiện kiểu gen TT trong quần thể nghiên cứu.

Không có sự khác biệt về tỷ lệ kiểu gen HCV và IL28B SNP rs12979860 giữa các nhóm có nồng độ vi-rút khác nhau.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **World Health Organization.** Guidance for country validation of viral hepatitis elimination and path. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2021.
2. **Nguyen VTT, McLaws M-L, Dore GJ.** Prevalence and risk factors for hepatitis C infection in rural north Vietnam. *Hepatology*. 2007;1(3):367–373. doi:10.1007/s12072-007-9005-2.
3. **Lin Y, Ye H, Zhou Y, et al.** Association between IL28B rs12979860 single nucleotide polymorphism and the frequency of colonic Treg in chronically HCV-infected patients. *PLoS One*. 2016;11(2):e0149017.
4. **Khalil R, Al-Mustafa Z, Al-Majali M, et al.** An Increase in the Prevalence of Clinically Relevant Resistance-Associated Substitutions in Four Direct-Acting Antiviral Regimens: A Study Using GenBank HCV Sequences. *Pathogens*. 2024;13(8):674. doi:10.3390/pathogens13080674.
5. **Tanaka Y, Kumada H, Toyoda H, et al.** Correlation of viral loads with HCV genotypes. *J Med Virol*. 2012;84(5):759-764. doi:10.1002/jmv.23260
6. **Shi Y, Hu W, Song Q, et al.** IL28B polymorphisms are associated with treatment response but not with baseline viral load in chronic hepatitis C: a meta-analysis. *PLoS One*. 2013;8(12): e82166. doi:10.1371/journal.pone.0082166
7. **Sarrazin C, Lathrop J, Wagner F, et al.** Importance of IL28B gene polymorphisms in hepatitis C virus infection. *J Hepatol*. 2011;54(3): 415-421. doi:10.1016/j.jhep.2010.06.027
8. **Li G, Kwon YS, Teo EK, et al.** IL28B polymorphisms and viral kinetics in HIV/hepatitis C virus-coinfected patients treated with pegylated interferon and ribavirin. *AIDS*. 2013;27(5):711-718. doi:10.1097/QAD.0b013e32835c85ee

## PHÂN TÍCH MẠNG LƯỚI MỘT SỐ PROTEIN NGUY CƠ GÂY UNG THƯ BIỂU MÔ TẾ BÀO GAN TRÊN BỆNH NHÂN VIÊM GAN B

Nguyễn Thị Linh<sup>1</sup>, Hồ Cẩm Tú<sup>2</sup>, Nguyễn Thị Thanh Hải<sup>1,3</sup>

### TÓM TẮT

**Mục tiêu:** Phân tích mạng lưới đồng biểu hiện gen để làm rõ sự thay đổi điều hòa gen trong quá trình chuyển từ viêm gan B mạn sang ung thư biểu mô tế bào gan (HCC). **Phương pháp:** Sử dụng bộ dữ liệu GSE19665, tính tương quan Pearson ( $|R| \geq 0.8$ ,  $\Delta R \geq 1.5$ ,  $p \leq 0.05$ ), phân cụm bằng HCA, PCA, k-means, xác định gen trung tâm qua kết nối đến (in-degree) và kết nối đi (out-degree). **Kết quả:** Mạng mô gan ung thư có cấu trúc tập trung hơn với các hub gen mới như HINT1 và TNFAIP1; mạng mô gan lành lân cận có các gen trung tâm như SLC36A1, TAGLN2, ADAMTSL1, NBP19 liên quan đến chuyển hóa và viêm. **Kết luận:** Sự tái cấu trúc mạng gen góp phần thúc đẩy sinh ung thư; SLC36A1, TAGLN2, ADAMTSL1, NBP19, HINT1 và TNFAIP1 là ứng viên tiềm năng có vai trò then chốt, tham gia vào cơ chế bệnh sinh của ung thư biểu mô tế bào gan và có thể trở thành cho biomarker chẩn đoán sớm và điều trị đích trong HCC liên quan HBV.

**Từ khóa:** Tin sinh học, Mạng lưới đồng biểu hiện gen, Gen trung tâm, Ung thư biểu mô tế bào gan, Viêm gan B.

### SUMMARY

#### NETWORK ANALYSIS OF SOME RISK PROTEINS FOR HEPATOCELLULAR CARCINOMA IN PATIENTS WITH HEPATITIS B

**Objective:** To analyze gene co-expression networks to understand changes in gene regulation during the transition from chronic hepatitis B to hepatocellular carcinoma. **Methods:** Used dataset GSE19665; calculated Pearson correlation ( $|R| \geq 0.8$ ,  $\Delta R \geq 1.5$ ,  $p \leq 0.05$ ); performed clustering with HCA, PCA, and k-means; identified central genes using in-degree and out-degree connections. **Results:** The tumor liver tissue network showed a more centralized structure with new hub genes like HINT1 and TNFAIP1; the network of adjacent non-tumor liver tissue had central genes like SLC36A1, TAGLN2, ADAMTSL1 and NBP19 related to metabolism and inflammation. **Conclusion:** Changes in gene networks may contribute to cancer development. Genes SLC36A1, TAGLN2, ADAMTSL1, NBP19, HINT1, and TNFAIP1 may play important roles in the pathogenesis of HCC and could become potential biomarkers for early diagnosis or targets for treatment in HBV-related HCC.

**Keywords:** Bioinformatic, Gene co-expression network, Hub genes, Hepatocellular carcinoma, Hepatitis B virus

<sup>1</sup>Bộ môn Hóa Sinh, Trường Đại học Y Hà Nội

<sup>2</sup>Trung tâm nghiên cứu Gen – Protein, Trường Đại học Y Hà Nội

<sup>3</sup>Khoa Sinh Hóa - Bệnh viện Bệnh nhiệt đới Trung ương

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thị Thanh Hải

Email: nguyenthanhhai@hmu.edu.vn

Ngày nhận bài: 1-6-2025

Ngày phản biện: 6-6-2025

Ngày duyệt bài: 8-6-2025

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư gan là loại ung thư phổ biến đứng thứ 6 toàn cầu và đứng thứ 3 về tỷ lệ tử vong, trong đó ung thư biểu mô tế bào gan (HCC) chiếm khoảng 90% các ca ung thư gan nguyên phát. Bên cạnh yếu tố virus, các đặc điểm di truyền của vật chủ cũng góp phần vào nguy cơ tiến triển xơ gan và HCC, với một số đột biến gen quan trọng như TERT và CTNNB1 đã được xác định. Một số nghiên cứu gần đây cho thấy các protein bảo vệ tế bào gan như cytoglobin có thể bị điều hòa bất thường trong môi trường viêm mạn do HBV, từ đó góp phần thúc đẩy quá trình hình thành khối u.<sup>1,2,3</sup> Tuy nhiên, các phân tích biểu hiện gen trong HCC liên quan đến HBV vẫn còn hạn chế, đặc biệt trong việc xác định các gen then chốt có ý nghĩa trong cơ chế bệnh sinh. Trong bối cảnh đó, sự phát triển mạnh mẽ của khoa học dữ liệu và tin sinh học đã mở ra hướng tiếp cận mới trong nghiên cứu y sinh học hiện đại, đặc biệt là trong lĩnh vực phân tích biểu hiện gen. Đáng chú ý, giải Nobel Hóa học gần đây đã vinh danh công trình ứng dụng tin sinh trong phân tích dữ liệu sinh học và mô hình tính toán, khẳng định nền tảng khoa học vững chắc, độ tin cậy cao và tiềm năng ứng dụng rộng rãi của lĩnh vực này.

Tại Việt Nam, đã có một số nghiên cứu bước đầu ứng dụng thuật toán máy học để phân tích mối liên hệ giữa các chỉ số lâm sàng, cận lâm sàng và yếu tố di truyền trong

các bệnh lý phức tạp như các nghiên cứu về Covid<sup>4</sup>, ung thư gan<sup>5</sup>, viêm gan B<sup>6,7</sup>. Các nghiên cứu này chỉ ra rằng mối liên hệ giữa các yếu tố nguy cơ có thể khác biệt rõ rệt giữa các quần thể, làm nổi bật tầm quan trọng của y học cá thể. Đồng thời, chúng cũng cho thấy tin sinh học không chỉ là công cụ hiện đại mà còn giúp tiết kiệm thời gian, công sức và hỗ trợ nâng cao hiểu biết về cơ chế bệnh sinh ở cấp độ phân tử.

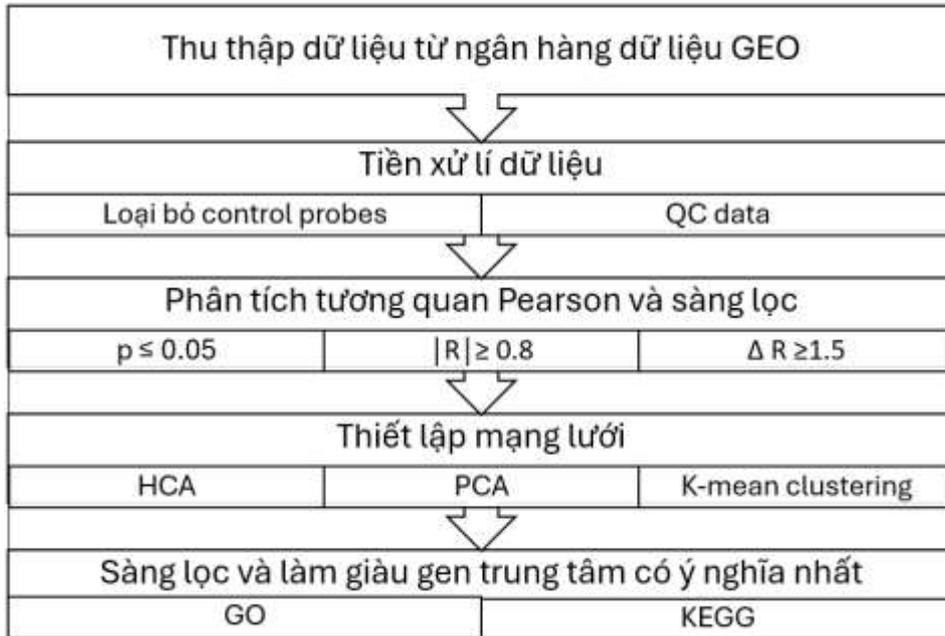
Tiếp cận theo định hướng đó, nghiên cứu này ứng dụng các phương pháp tin sinh học để khai thác và phân tích dữ liệu biểu hiện gene từ bộ GSE19665, nhằm xây dựng mạng lưới tương tác sinh học và sàng lọc các gen/protein then chốt có khả năng liên quan đến quá trình tái cấu trúc mô và phát triển ung thư biểu mô tế bào gan liên quan đến HBV.

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 2.1. Đối tượng nghiên cứu, nguyên liệu nghiên cứu

Một phần của bộ dữ liệu GSE19665 gồm mẫu mô gan ung thư và mẫu mô gan lành lân cận (cạnh khối u) từ bệnh nhân HCC liên quan HBV và không đồng nhiễm các virus khác, các mẫu mô gan được thu thập tại Bệnh viện Đại học Tokyo (1998–2006), phân tích bằng chip Affymetrix U133 Plus 2.0 với 54.675 probeID.

### 2.2. Phương pháp nghiên cứu



**Hình 1: Sơ đồ nghiên cứu**

**2.2.1. Thu thập dữ liệu**

Từ bộ dữ liệu GSE19665 chúng tôi chọn được 5 mẫu mô gan ung thư và 5 mẫu mô gan lành lân cận từ 5 bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan chỉ nhiễm HBV, không đồng nhiễm virus khác.

**2.2.2. Tiền xử lý dữ liệu**

Chúng tôi loại bỏ các probeID thuộc nhóm control (control probes) theo chú thích nền tảng (platform annotation) và đánh giá chất lượng dữ liệu bằng gói arrayQualityMetrics (R 4.3.3) nhằm loại bỏ các mẫu ngoại lai dựa trên nhiều tiêu chí nhằm đảm bảo độ tin cậy phân tích.

**2.2.3. Phân tích tương quan Pearson**

Sau khi kiểm tra chất lượng dữ liệu, chúng tôi tính hệ số tương quan Pearson (R) giữa tất cả các cặp gen trong từng nhóm nhằm xác định các gen có xu hướng biểu hiện cùng nhau. Chỉ giữ lại những cặp gen có ý nghĩa thống kê ( $p \leq 0.05$ ).

Tiếp theo, chúng tôi so sánh sự khác biệt mức độ tương quan giữa hai nhóm bằng cách thiết lập công thức:  $\Delta R = |R_{HBV} - R_{HCC}|$ . Sau

đó, để phát hiện các thay đổi rõ rệt, đặc biệt là các trường hợp tương quan bị đảo chiều hoàn toàn, chúng tôi áp dụng ngưỡng sàng lọc nghiêm ngặt với:  $|R| \geq 0.8$ ;  $\Delta R \geq a$ . Trong đó, giá trị  $\Delta R \geq a$  là một ngưỡng được lựa chọn dựa trên việc phân tích trực quan sự phân bố hệ số R giữa hai nhóm, chỉ những cặp gen có tương quan gần như đối nghịch hoàn toàn giữa hai nhóm mới đạt được mức này. Đây là những tương tác có khả năng phản ánh các thay đổi sinh học rõ rệt, điển hình cho quá trình chuyển tiếp từ viêm gan B mạn tính sang ung thư biểu mô tế bào gan.

**2.2.4. Thiết lập mạng lưới**

Sau khi hoàn tất tính toán và sàng lọc các cặp gen tương quan, chúng tôi xây dựng mạng lưới tương tác riêng biệt cho từng nhóm đối tượng. Ba phương pháp được sử dụng để thiết kế và trực quan hóa mạng lưới: Hierarchical clustering (HCA); Principal component analysis (PCA); K-means clustering. Mỗi mạng bao gồm các node (đại diện cho gen) và các cạnh (biểu diễn mối tương quan giữa các gen). Các cụm gen được

xem như các đơn vị cấu trúc trong mạng, trong đó mỗi cạnh thể hiện tương quan giữa hai gen. Độ dài cạnh thể hiện mức độ tương quan, dựa trên độ chênh lệch hệ số tương quan giữa các cặp gen. Các chỉ số mạng (network metrics) được tính toán, trong đó:

**In-degree:** Là số lượng cạnh đi vào một nút (gen). In-degree cao cho thấy gen đó nhận ảnh hưởng từ nhiều gen khác, có thể giữ vai trò là “điểm hội tụ” trong điều hòa.

**Out-degree:** Là số lượng cạnh đi ra khỏi một nút. Out-degree cao thể hiện gen đó ảnh hưởng đến nhiều gene khác, gợi ý vai trò gen chỉ huy hoặc điều hòa trung tâm.

### 2.2.5. Phân tích mạng và sàng lọc gen trung tâm

So sánh mạng gen giữa mô lành và mô ung thư giúp đánh giá sự tái cấu trúc điều hòa phiên mã và xác định các cụm gen trung tâm thay đổi theo tiến trình bệnh. Chức năng các gen/protein trung tâm được đối chiếu với cơ sở dữ liệu GO và KEGG để làm rõ vai trò

trong các con đường tín hiệu, chuyển hóa và bệnh lý liên quan.

## III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

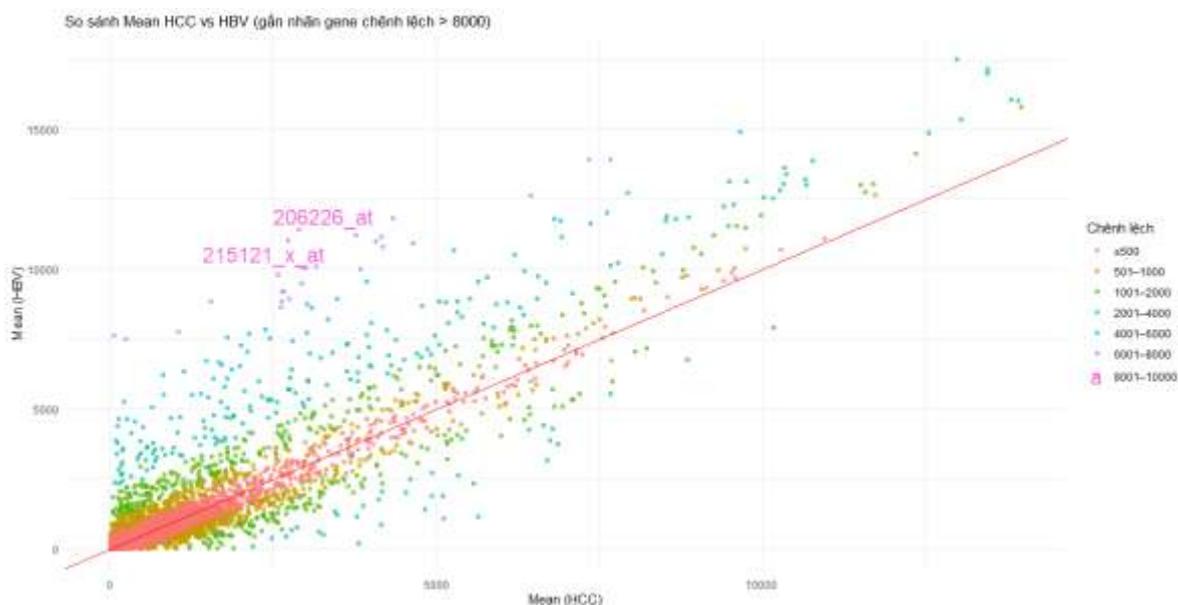
### 3.1. Tiền xử lý dữ liệu

Sau khi loại bỏ 62 probeID control, dữ liệu được kiểm tra chất lượng bằng arrayQualityMetrics (R 4.3.3). Một mẫu bị cảnh báo bởi hai tiêu chí (distance heatmap và box plot), nhưng đây là trường hợp duy nhất có xơ gan trong số 5 bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan liên quan đến viêm gan B. Vì khác biệt biểu hiện gen có thể do bệnh nền chứ không phải lỗi kỹ thuật, mẫu này vẫn được giữ lại để đảm bảo tính toàn diện của phân tích.

### 3.2. Sự khác biệt giá trị biểu hiện của các probes ở 2 nhóm

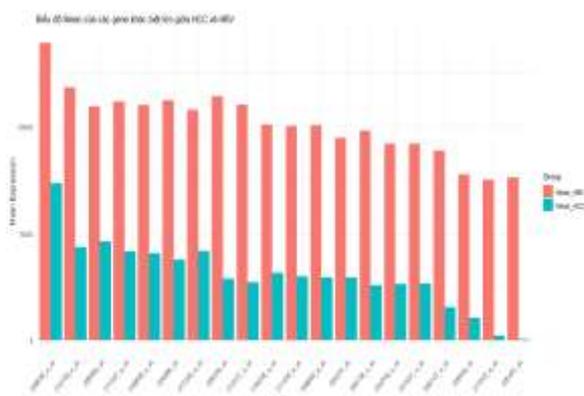
Độ chênh lệch trung bình biểu hiện gen được tính theo công thức:

$$\Delta\text{Mean} = |\text{MeanHCC} - \text{MeanHBV}|$$



**Hình 2: Biểu đồ phân tán so sánh giá trị biểu hiện trung bình của gene giữa hai nhóm mô gan ung thư (HCC) và mô gan lành lân cận (HBV)**

Đơn vị: MAS5-calculated signal intensity\*



**Hình 3: Biểu đồ cột biểu hiện trung bình của các gene khác biệt lớn giữa HCC và HBV**

(đơn vị Mean Expression: MAS5-calculated signal intensity)\*

\*Giá trị biểu hiện gen được tính bằng thuật toán MAS5 (chuẩn hóa về mức 100), thể hiện mức độ phiên mã tương đối của gen dựa trên tín hiệu huỳnh quang. Biểu hiện gen trung bình được tính cho từng nhóm mô để so sánh sự khác biệt giữa gan lành và gan ung thư.

Biểu đồ phân tán (Hình 2) thể hiện mối quan hệ giữa giá trị biểu hiện gen trung bình của từng gen trong nhóm mô gan ung thư (trục hoành) và mô gan lành lân cận (trục tung). Mỗi điểm tương ứng với một probeID. Màu sắc biểu thị mức chênh lệch giá trị trung bình giữa hai nhóm. Đường chéo đỏ (đường  $y=x$ ) đại diện cho vùng không có sự khác biệt giữa hai nhóm. Các điểm nằm lệch xa khỏi đường chéo thể hiện những gene có mức biểu hiện thay đổi đáng kể giữa hai nhóm. Những gen có  $\Delta\text{Mean} > 8.000$  được gắn nhãn cụ thể được xem là thay đổi rõ rệt và có thể liên quan đến cơ chế bệnh sinh giữa HBV mạn tính và HCC. Biểu đồ cột (Hình 3) cho thấy nhiều gen có biểu hiện trung bình cao hơn ở mô gan lành so với mô gan ung thư, với cột đỏ (mô gan lành) thường vượt cột xanh (mô gan ung thư). Điều này phản ánh xu hướng

giảm phiên mã ở mô gan ung thư và cho thấy các gen được chọn có  $\Delta\text{Mean} > 8000$ , liên quan đến tiến trình chuyển từ viêm gan B mạn sang ung thư gan.

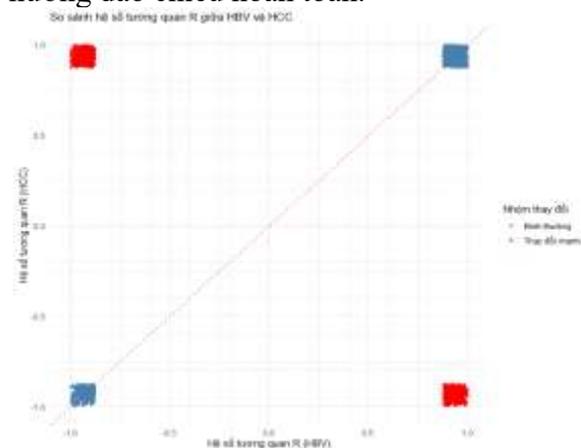
### 3.3. Thay đổi tương quan đồng biểu hiện giữa mô ung thư và mô gan lành

Từ dữ liệu biểu hiện gen của 54,613 probes ban đầu được đưa vào phân tích tương quan Pearson, Tổng số cặp gen được tính hệ số tương quan Pearson là 1,491,262,578.

Sàng lọc theo tiêu chí  $p \leq 0.05$ , chúng tôi thu được:

- 4,471,588 cặp gen có tương quan có ý nghĩa thống kê trong nhóm mô lành lân cận,
- 4,128,986 cặp gen có tương quan có ý nghĩa thống kê trong nhóm mô ung thư.

Để chọn ngưỡng  $\Delta R$  phù hợp cho việc sàng lọc các cặp gen có biến đổi tương quan mạnh giữa hai nhóm, chúng tôi tiến hành trực quan hóa phân bố hệ số tương quan giữa hai nhóm (Hình 3). Trên đồ thị, các điểm nằm gần đường chéo thể hiện các cặp gene có tương quan tương tự nhau giữa hai nhóm (đều cùng tăng hoặc cùng giảm); ngược lại, các điểm tập trung tại hai góc đối xứng (trên-trái và dưới-phải) thể hiện những cặp gene có xu hướng đảo chiều hoàn toàn.



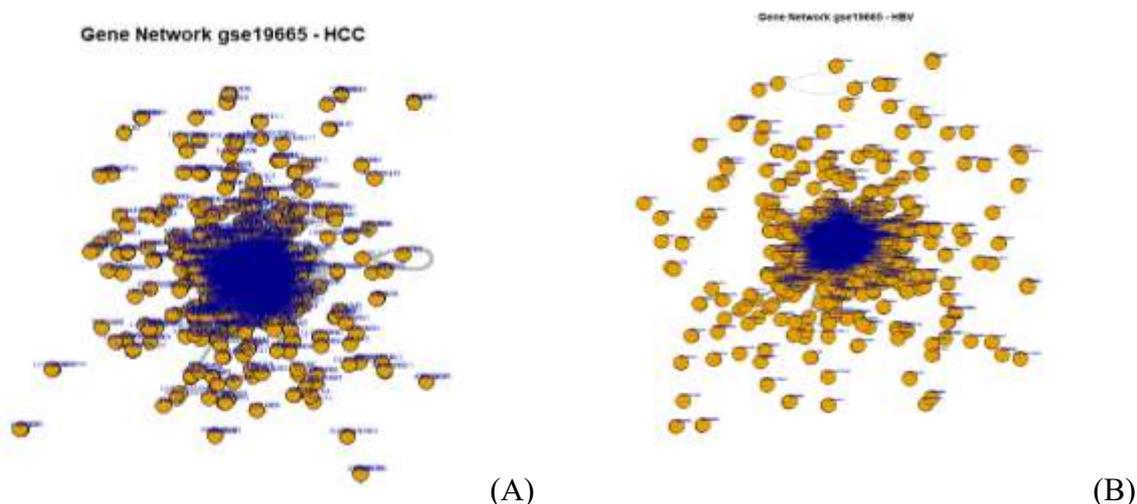
**Hình 4: Biểu đồ phân tán hệ số tương quan Pearson giữa hai nhóm mô**

Các điểm màu đỏ đại diện cho các cặp gene có thay đổi tương quan mạnh ( $\Delta R \geq 1.5$ ), phân bố tập trung ở các vùng góc biểu đồ (trên-trái và dưới-phải), thể hiện xu hướng đảo chiều rõ rệt.

Dựa vào quan sát này, ngưỡng  $\Delta R \geq 1.5$  được lựa chọn nhằm phát hiện các cặp gen có mức độ thay đổi tương quan rõ rệt nhất. Những cặp gen thỏa mãn đồng thời điều kiện  $|R| \geq 0.8$  và  $\Delta R \geq 1.5$  được đưa vào bước xây dựng mạng lưới và phân tích chức năng ở các phần tiếp theo.

#### 3.4. Cấu trúc mạng lưới gen ở hai vùng mô

Sau khi xây dựng mạng lưới từ các cặp gene có tương quan mạnh ( $p \leq 0.05$ ,  $|R| \geq 0.8$ ,  $\Delta R \geq 1.5$ ), kết quả cho thấy mạng lưới gen của mô gan ung thư có số liên kết nhiều hơn mạng lưới của mô gan lành lân cận, phản ánh sự gia tăng hoạt động điều hòa gen trong môi trường ung thư. Đồng thời, cấu trúc mạng mô gan ung thư cũng tập trung hơn, xuất hiện nhiều hub gene mới như TNFAIP1 và HINT1, trong khi các gene trung tâm ở mô gan lành lân cận không còn đóng vai trò chủ đạo trong mạng lưới ung thư.



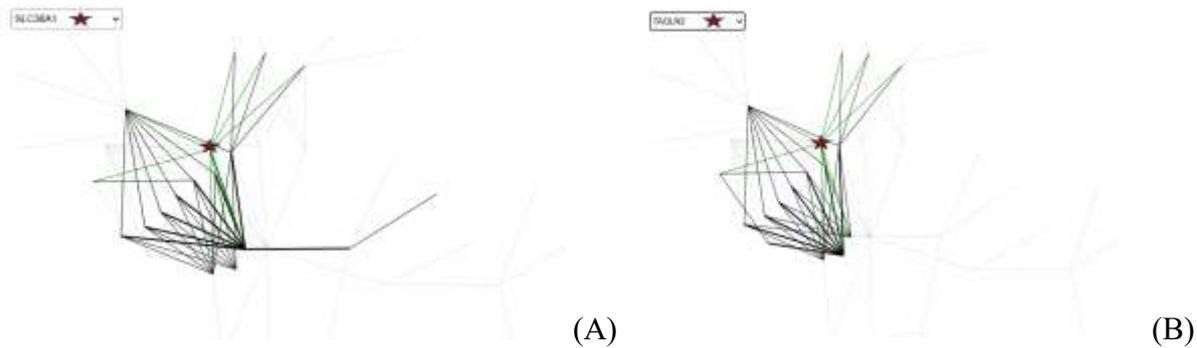
Hình 5: Mạng lưới tương tác gen của mô ung thư (A) và mô gan lành lân cận (B)

#### 3.5. Xác định các gen trung tâm trong mạng

Các chỉ số mạng: kết nối đến và kết nối đi được tính toán cho từng gen để xác định vai trò gen điều phối và gen mục tiêu.

Trong nhóm HBV: SLC36A1 và TAGLN2 có số lượng kết nối đến cao nhất, thể hiện vai trò là mục tiêu điều hòa nổi bật. ADAMTSL1 và NBPF19 có kết nối đi cao nhất, giữ vai trò phát tín hiệu đến nhiều gen khác.

```
> top_in_degree_nodes
      id  label community degree in_degree out_degree total_degree degree_diff
1  SLC36A1 SLC36A1      10     12      11           1           12          -10
2  TAGLN2  TAGLN2      10     12      11           1           12          -10
```

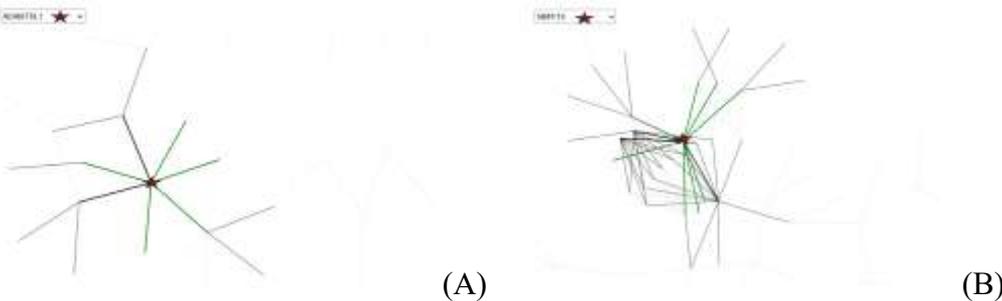


**Hình 6: Dữ liệu và mạng lưới tương tác gen của cụm gen trung tâm SLC36A1 và TAGLN2**

Mạng lưới: SLC36A1 (A) và TAGLN2 (B) được biểu diễn bằng hình sao với các kết nối có in-degree cao nhất được biểu diễn màu xanh\*\*.  
 tổng số kết nối; in\_degree: số kết nối đến; out\_degree: số kết nối đi; total\_degree: tổng in + out; degree\_diff: chênh lệch giữa in và out (in\_degree – out\_degree).

\*\* Chú thích: id: tên gen; label: tên hiển thị; community: cụm chức năng; degree:

```
> top_out_degree_nodes
      id  label community degree in_degree out_degree total_degree degree_diff
1 ADAMTSL1 ADAMTSL1      10     20         5         14         19         9
2 NBPF19  NBPF19      10     19         5         14         19         9
```

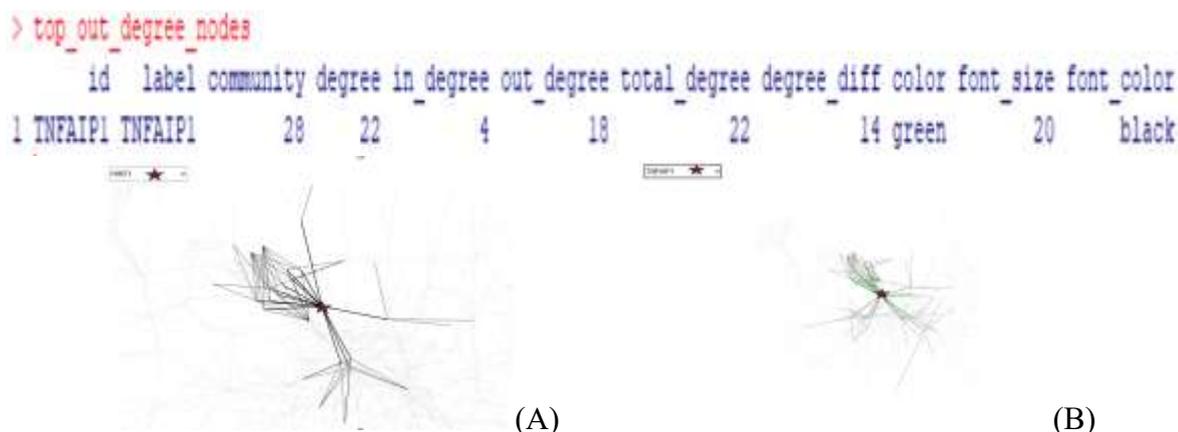


**Hình 7: Mạng lưới tương tác gen của cụm gen trung tâm ADAMTSL1 và NBPF19**

(ADAMTSL1 (A) và NBPF19 (B) được điều hòa chính. Ngược lại, TNFAIP1 có số kết nối đi cao nhất dù biểu hiện giảm trong HCC, cho thấy đây có thể là gen khởi phát tín hiệu ức chế khối u bị mất điều hòa trong ung thư.

Trong nhóm HCC: HINT1 có số kết nối đến cao nhất, cho thấy vai trò là mục tiêu

```
> top_in_degree_nodes
      id label community degree in_degree out_degree total_degree degree_diff color font_size font_color
1 HINT1 HINT1      28     21         4         21        -13  blue      20  yellow
```



**Hình 8: Mạng lưới tương tác gen của cụm gen trung tâm HINT1 và TNFAIP1**

HINT1 được biểu diễn hình sao và các kết nối có in-degree cao nhất màu đen đậm (A); TNFAIP1 được biểu diễn hình sao và các kết nối có out-degree cao nhất màu xanh (B)\*\*

#### Phân tích chức năng các gen trung tâm

Các gene trung tâm được phân tích chức năng bằng GO và KEGG. Ở nhóm mô gan lành lân cận, chúng liên quan đến vận chuyển chất, cấu trúc tế bào và viêm mạn. Trong khi đó, ở mô gan ung thư, các hub gene chủ yếu liên quan đến tăng sinh, apoptosis, tái cấu trúc ngoại bào và kích hoạt miễn dịch. Các gene nổi bật gồm SLC36A1, TAGLN2, ADAMTSL1, NBP19, HINT1 và TNFAIP1, có thể đóng vai trò quan trọng trong cơ chế bệnh sinh của HCC liên quan HBV.

#### IV. BÀN LUẬN

Phân tích biểu hiện trung bình (Hình 2) cho thấy phần lớn các gen có mức biểu hiện tương đương giữa hai nhóm (nằm gần đường chéo), nhưng một số gen lệch xa, đặc biệt với  $\Delta\text{Mean} > 8000$ , phản ánh sự thay đổi phiên mã rõ rệt giữa mô gan lành lân cận và mô gan ung thư. Biểu đồ cột (Hình 3) minh họa xu hướng giảm mạnh biểu hiện ở nhóm mô gan ung thư, với hầu hết các gen được chọn

có biểu hiện cao hơn đáng kể ở nhóm mô gan lành lân cận, phản ánh hiện tượng ức chế phiên mã trong quá trình ung thư hóa.

Kết quả phân tích mạng đồng biểu hiện từ dữ liệu GSE19665 cũng cho thấy sự tái cấu trúc rõ nét giữa hai nhóm mô (Hình 6). Trong mạng lưới của mô gan lành (Hình 7, 8), các gen trung tâm như SLC36A1 và TAGLN2 có in-degree cao, liên quan đến chuyển hóa amino acid và điều hòa EMT, cho thấy vai trò là mục tiêu điều phối trong môi trường viêm. Trong khi đó, ADAMTSL1 và NBP19 có out-degree cao, đóng vai trò phát tín hiệu điều hòa cấu trúc mô và vi môi trường viêm mạn tính.

Ngược lại, trong mạng lưới của mô gan ung thư (Hình 9), cấu trúc tập trung hơn với sự nổi bật của hai hub gene: HINT1 có in-degree cao nhất, là một gene ức chế khối u liên quan đến  $\beta$ -catenin và AKT; và TNFAIP1 có out-degree cao nhất, dù biểu hiện TNFAIP1 bị suy giảm trong mô gan ung thư, nhưng vị trí trung tâm mạng lưới cho thấy gen này có thể giữ vai trò điều hòa phiên mã đối với nhiều gen khác trong hệ thống tín hiệu nội bào ở mô gan không phải khối u. TNFAIP1 được biết đến với chức năng ức chế tăng sinh và điều hòa apoptosis thông qua tương tác với trục CSNK2B – NF- $\kappa$ B và phân hủy protein RhoB.16 Do đó, việc giảm biểu hiện trong mô gan ung thư có thể

góp phần gây mất kiểm soát hệ thống gen ức chế khối u.

Về tổng thể, các hub gen trong mô gan lành phản ánh mạng điều hòa thiên về thích nghi chuyên hóa và viêm mạn, trong khi mạng lưới của mô gan ung thư đặc trưng bởi sự mất kiểm soát tăng sinh và bất hoạt các gene ức chế khối u. Đặc biệt, HINT1 và TNFAIP1 là những hub gen đã bị giảm biểu hiện có thể do đột biến hoặc bị ức chế bởi một gen khác, gợi ý vai trò quan trọng trong sinh bệnh học và là ứng viên tiềm năng cho điều trị đích trong HCC liên quan HBV.

## V. KẾT LUẬN

Thông qua các bước xử lý và phân tích mạng lưới tương tác giữa các gen và chức năng sinh học cho thấy các gen SLC36A1, TAGLN2, ADAMTSL1, NBP19, HINT1 và TNFAIP1 có thể có vai trò then chốt, tham gia vào cơ chế bệnh sinh của ung thư biểu mô tế bào gan liên quan đến HBV với các con đường tín hiệu liên quan như: PI3K-AKT, NF- $\kappa$ B, Wnt/ $\beta$ -catenin, apoptosis và có thể trở thành dấu ấn tiềm năng hoặc mục tiêu điều trị.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyen Thi Thanh Hai, Le Thi Thanh Thuy, Akira Shiota, Chiho Kadono, Atsuko Daikoku, Dinh Viet Hoang, Ninh Quoc Dat, Misako Sato-Matsubara, Katsutoshi Yoshizato, Norifumi Kawada. Selective overexpression of cytoglobin in stellate cells attenuates thioacetamide-induced liver fibrosis in mice. *Sci Rep*. 2018 Dec 14;8(1):17860.
2. Le Thi Thanh Thuy, Nguyen Thi Thanh Hai, Hoang Hai, Norifumi Kawada. Pathophysiological role of cytoglobin, the fourth globin in mammals, in liver diseases. *Histol Histopathol*. 2016;31(3):257-267.
3. Ninh Quoc Dat, Nguyen Thi Thanh Hai, Le Thi Thanh Thuy, Vu Ngoc Hieu, Hoang Hai, Dinh Viet Hoang, Tuong Thi Van Thuy, Tohru Komiya, Krista Rombouts, Minh Phuong Dong, Ngo Vinh Hanh, Truong Huu Hoang, Misako Sato-Matsubara, Atsuko Daikoku, Chiho Kadono, Daisuke Oikawa, Katsutoshi Yoshizato, Fuminori Tokunaga, Massimo Pinzani, Norifumi Kawada. Hexa Histidine-Tagged Recombinant Human Cytoglobin Deactivates Hepatic Stellate Cells and Inhibits Liver Fibrosis by Scavenging Reactive Oxygen Species. *Hepatology*. 2021;73(6):2527-2545.
4. Nguyen Trong Tue, Ho Cam Tu, Bui Thi Thu Huong, Ho Khanh Lam, Ta Thanh Van. Multidimensional Machine Learning for Assessing Parameters Associated With COVID-19 in Vietnam: Validation Study. *JMIR Form Res*. 2023 Feb 16;7:e42895.
5. Nguyen Thu Thuy, Ho Cam Tu, Bui Thi Thu Huong, Tran Van Khanh, Nguyen Trong Tue. Multi-clustering study on the association between human leukocyte antigen-DP-DQ and hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma and cirrhosis in Viet Nam. *World J Gastroenterol*. 2024;30(46):4880-4903.
6. H T Ngoc Tram, H Cam Tu, B T Thu Huong, N Duc Hinh, P T Thuy, L T Lan Anh, D T Kim Phuong, H Thu Lan, N Koerber, T Bauer, H Khanh Lam, N Manh Ha, N Minh Duc, N Thanh Hiep, U Protzer, N Tien Dung. Multidimensional Analysis of the Mother-to-child Transmission Risk Factors in Chronic Hepatitis B Virus Infection in Pregnant Women in Vietnam. *Clin Ter*. 2023;174(3):266-274.
7. Nguyen Tien Dung, Ho Cam Tu, Bui Thi Thu Huong, Hoang Thi Ngoc Tram. Direct Reciprocal Interaction Between Platelet Count and HBeAg Status in HBsAg-positive Pregnant Women. *Acta Inform Medica*. 2024;32(2):112-116.

# GIÁ TRỊ CỦA THUẬT TOÁN GAAD TRONG CHẨN ĐOÁN SỚM UNG THƯ BIỂU MÔ TẾ BÀO GAN TẠI BỆNH VIỆN ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI

Nguyễn Đức Tuấn<sup>1,2</sup>, Nguyễn Diệu My<sup>1</sup>, Nguyễn Thị Ngọc Lan<sup>1,2</sup>

## TÓM TẮT

**Mục tiêu:** Đánh giá giá trị của thuật toán GAAD trong chẩn đoán sớm ung thư biểu mô tế bào gan (UTBMTBG) tại bệnh viện Đại Học Y Hà Nội. **Đối tượng, phương pháp nghiên cứu:** nghiên cứu mô tả cắt ngang trên 58 bệnh nhân UTBMTBG, 58 bệnh nhân có bệnh gan mạn tính và 50 người khỏe mạnh. **Kết quả:** Trung vị của chỉ số GAAD của 3 nhóm trên lần lượt là 9,64, 1,065 và 0,11, sự khác biệt là có ý nghĩa thống kê. Chỉ số GAAD có giá trị tốt trong chẩn đoán UTBMTBG với AUC = 0.939. Tại ngưỡng cut-off khuyến cáo của nhà sản xuất, độ nhạy của chỉ số GAAD trong chẩn đoán sớm UTBMTBG cao hơn so với AFP và PIVKA-II (85,7% so với 75,0% và 50%), độ đặc hiệu tương đương. **Kết luận:** Chỉ số GAAD có giá trị tốt trong chẩn đoán sớm UTBMTBG với độ nhạy cao hơn so với AFP và PIVKA-II.

**Từ khóa:** GAAD, UTBMTBG, AFP, PIVKA-II

## SUMMARY

### THE VALUE OF THE GAAD ALGORITHM IN EARLY DIAGNOSIS OF HEPATOCELLULAR CARCINOMA AT HANOI MEDICAL UNIVERSITY HOSPITAL

<sup>1</sup>Bộ môn Hóa Sinh, Trường Đại học Y Hà Nội

<sup>2</sup>Khoa xét nghiệm, Bệnh viện Đại học Y Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thị Ngọc Lan

Email: ngo克蘭nguyen@hmu.edu.vn

Ngày nhận bài: 1-6-2025

Ngày phản biện: 5-6-2025

Ngày duyệt bài: 8-6-2025

**Objective:** To evaluate the value of the GAAD algorithm in the early diagnosis of hepatocellular carcinoma (HCC) at Hanoi Medical University Hospital. **Subjects and methods:** A cross-sectional descriptive study on 58 HCC patients, 58 patients with chronic liver disease, and 50 healthy people. **Results:** The median of the GAAD index of the 3 groups was 9.64, 1.065 and 0.11, respectively; the difference was statistically significant. The GAAD index had good value in the diagnosis of HCC with AUC = 0.939. At the manufacturer's cut-off threshold, the sensitivity of the GAAD index in the early diagnosis of HCC was higher than that of AFP and PIVKA-II (85.7% vs. 75.0% and 50%), with equivalent specificity. **Conclusion:** The GAAD index has good value in the early diagnosis of HCC with higher sensitivity than AFP and PIVKA-II.

**Keywords:** GAAD, HCC, AFP, PIVKA-II

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư biểu mô tế bào gan (UTBMTBG) là một loại ung thư thường gặp và có tỷ lệ tử vong cao hàng đầu trên toàn thế giới. Theo báo cáo của Bộ Y tế, tại Việt Nam, ung thư gan chiếm tới khoảng 20% tổng số ca ung thư mới phát hiện hàng năm, và phần lớn được chẩn đoán ở giai đoạn muộn.<sup>1</sup> Chính vì vậy, việc phát hiện sớm và chẩn đoán kịp thời đóng vai trò quan trọng trong việc cải thiện tiên lượng của bệnh nhân. Hiện nay, bên cạnh các thông tin lâm sàng, kết quả siêu âm, nhiều nghiên cứu trên thế giới cũng như tại Việt Nam đã cho thấy

giá trị của các xét nghiệm AFP , AFP-L3, PIVKA-II trong sàng lọc, chẩn đoán sớm UTBMTBG. Tuy nhiên, các chỉ số trên vẫn tồn tại một số nhược điểm như độ nhạy chưa cao. Vì vậy, các nhà khoa học hiện nay tiếp tục phát triển các thuật toán dựa trên việc phối hợp nhiều thông tin khác nhau nhằm cải thiện độ nhạy và độ đặc hiệu trong chẩn đoán.<sup>2</sup>

Thuật toán GAAD là một công cụ được phát triển nhằm nâng cao khả năng chẩn đoán sớm UTBMTBG dựa trên các biến số gồm tuổi, giới, nồng độ AFP, PIVKA-II. <sup>2</sup> Gần đây, một số nghiên cứu đã bước đầu cho thấy tiềm năng của thuật toán này trong việc nâng cao khả năng phát hiện sớm UTBMTBG. Tại Việt Nam, nhiều bệnh viện đã triển khai xét nghiệm Elecsys -AFP và Elecsys PIVKA-II, tuy nhiên, việc đánh giá giá trị của thuật toán GAAD trong thực tế lâm sàng còn chưa nhiều. Chính vì vậy, chúng tôi thực hiện nghiên cứu này với mục tiêu đánh giá giá trị của thuật toán GAAD trong chẩn đoán sớm ung thư biểu mô tế bào gan tại bệnh viện Đại Học Y Hà Nội.

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 2.1. Đối tượng nghiên cứu

#### *Tiêu chuẩn lựa chọn:*

- Nhóm UTBMTBG: Đối tượng nghiên cứu (ĐTNC) được chẩn đoán mắc UTBMTBG theo hướng dẫn của Bộ Y Tế, chưa được điều trị.

- Nhóm bệnh gan mạn tính: ĐTNC được chẩn đoán mắc viêm gan B mạn, xơ gan và không mắc UTBMTBG theo hướng dẫn của bộ y tế.

- Nhóm khỏe mạnh: ĐTNC chưa phát hiện bệnh lý gan mật trong quá trình thăm khám sức khỏe định kỳ.

#### *Tiêu chuẩn loại trừ:*

- ĐTNC có mắc kèm các bệnh ung thư khác, có tiền sử thiếu hụt vitamin K, hoặc đang dùng các thuốc kháng vitamin K.

### 2.2. Phương pháp nghiên cứu

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

- Thời gian thực hiện: Tháng 10/2023 – 10/2024.

- Địa điểm nghiên cứu: Khoa xét nghiệm, Bệnh viện Đại học Y Hà Nội

- Phương pháp chọn mẫu và cỡ mẫu nghiên cứu: Chọn mẫu thuận tiện, cỡ mẫu tối thiểu 50 ĐTNC cho mỗi nhóm.

- Biến số và chỉ số nghiên cứu:

Thông tin lâm sàng: Giới, tuổi, chẩn đoán bệnh, chẩn đoán giai đoạn bệnh,

Thông tin cận lâm sàng: nồng độ PIVKA-II, AFP, kết quả GAAD

Giá trị chẩn đoán UTBMTBG: Kết quả dựa trên phân tích diện tích đường cong ROC (AUC), độ nhạy , độ đặc hiệu tại các giá trị ngưỡng

- Quy trình nghiên cứu: ĐTNC đáp ứng tiêu chuẩn được thu thập thông tin nghiên cứu, và lấy mẫu máu. Mẫu máu được vận chuyển tới khoa Xét nghiệm trong vòng 30 phút, sau đó tiến hành ly tâm tách huyết thanh. Xét nghiệm Elecsys PIVKA-II và Elecsys AFP sử dụng phương pháp miễn dịch điện hóa phát quang (ECLIA) được thực hiện trên hệ thống Cobas e801. Chỉ số GAAD được phân tích trên phần mềm chuyên dụng.

- Phân tích số liệu: số liệu được nhập bằng phần mềm Microsoft Excel 2016 và phân tích bằng phần mềm SPSS 20.0.

- Đạo đức nghiên cứu: Thông tin nghiên cứu được hồi cứu từ hồ sơ bệnh án, thông tin được bảo mật và không ảnh hưởng tới điều trị của người bệnh.

## III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

**Bảng 1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu**

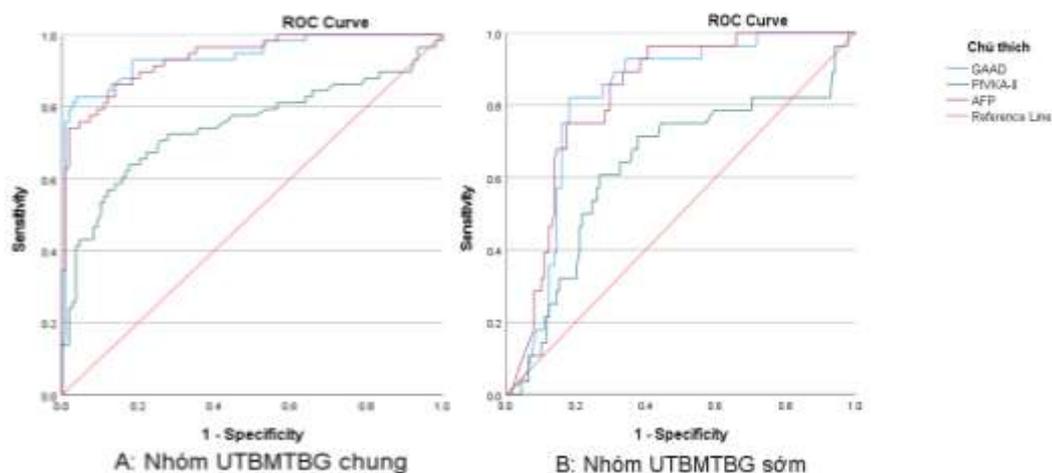
		Nhóm 1: Khỏe mạnh		Nhóm 2: Bệnh gan mạn tính		Nhóm 3: UTBMTBG		P (nhóm 2 và 3)
		N=50	%	N=58	%	N=58	%	
<b>Tuổi</b>	Trung vị	37		58		60		0,4068
	Min-Max	18-69		32-81		35-84		
	Dưới 60	45	90,0	33	56,9	28	48,3	
	Trên 60	5	10,0	25	43,1	30	52,7	
<b>Giới</b>	Nam	24	48,0	41	70,7	48	82,8	0,187
	Nữ	26	52,0	17	29,3	10	17,2	
<b>Phân loại</b>	Không có UT	50	100	58	100	-	-	
	Barcenola 0-A	-	-	-	-	28	48,3	
	Barcenola B	-	-	-	-	26	44,8	
	Barcenola C	-	-	-	-	1	1,7	
	Barcenola D	-	-	-	-	3	5,2	

Phần lớn ĐTNC thuộc nhóm mắc bệnh gan mạn tính và UTBMTBG là nam giới, chiếm 70,7%, 82,8%. Tuổi vị của 2 nhóm lần lượt là 58 và 60 tuổi, sự khác biệt là chưa có ý nghĩa thống kê. Trong nhóm UTBMTBG, tỷ lệ bệnh nhân được phân loại Barcelona 0-A, B, C, D lần lượt là 48,3%, 44,8%, 1,7% và 5,2%.

**Bảng 2. Kết quả nồng độ AFP, PIVKA-II, GAAD của các nhóm ĐTNC**

		Nhóm 1: Khỏe mạnh	Nhóm 2: Bệnh gan mạn tính	Nhóm 3: UTBMTBG	P (nhóm 2 và 3)
<b>GAAD</b>	Trung vị	0,11	1,065	9,64	< 0,001
	Min - max	0,02-2,26	0,11-9,99	0,22-10	
	95% CI	0,056-0,164	0,747-1,383	9,289-9,991	
<b>AFP (ng/mL)</b>	Trung vị	1,97	4,475	446	< 0,001
	Min - max	0,908-5,48	0,9-633	2,4-4000	
	95% CI	1,741-2,165	3,34-6,476	325,3-583,1	
<b>PIVKA-II (ng/mL)</b>	Trung vị	15,15	17,25	36,85	< 0,001
	Min - max	10,2-23,5	6,8-2361	5,48-25530	
	95% CI	14,7-15,74	14,4-20,1	22,9-364,8	

Giá trị trung vị của GAAD của nhóm khỏe mạnh, bệnh gan mạn tính và UTBMTBG lần lượt là 0,11/ 1,065/ 9,64. Sự khác biệt về chỉ số GAAD giữa nhóm UTBMTBG với các nhóm còn lại là có ý nghĩa thống kê.



**Hình 1. Giá trị của chỉ số GAAD, PIVKA-II, AFP trong chẩn đoán UTBMTBG**  
 (A) Đường cong ROC của GAAD, PIVKA-II, AFP trong chẩn đoán UTBMTBG  
 (B) Đường cong ROC của GAAD, PIVKA-II, AFP trong chẩn đoán sớm UTBMTBG

**Bảng 3. Giá trị của các chỉ số trong chẩn đoán UTBMTBG**

	AUC	Chỉ số Youden			Ngưỡng khuyến cáo của nhà sản xuất		
		Cut off	Độ nhạy	Độ đặc hiệu	Cut off	Độ nhạy	Độ đặc hiệu
PIVKA-II (ng/mL)	0,745	22,75	63,8%	82,4%	28,4	56,9%	86,1%
AFP (ng/mL)	0,937	10,85	86,2%	86,1%	20	79,3%	89,8%
GAAD	0,939	6,51	82,8%	96,3%	2,57	86,2%	87,0%

Dựa trên phân tích đường cong ROC trong chẩn đoán UTBMTBG, chỉ số GAAD có AUC=0,939 với độ nhạy, độ đặc hiệu tại cut-off tối ưu đạt 82,8% 96,3%. Tại ngưỡng khuyến cáo của nhà sản xuất, độ nhạy của chỉ số GAAD cao hơn so với AFP và PIVKA-II (86,2% so với 79,3% và 56,9%).

**Bảng 4. Giá trị của các chỉ số trong chẩn đoán sớm UTBMTBG**

	AUC	Chỉ số Youden			Ngưỡng tham chiếu khuyến cáo		
		Cut off (ng/ml)	Độ nhạy	Độ đặc hiệu	Cut off (ng/ml)	Độ nhạy	Độ đặc hiệu
PIVKA-II (ng/mL)	0,634	23,7	60,7%	73,2%	28,4	50%	86,1%
AFP (ng/mL)	0,826	83,99	75,0%	82,6%	20	75,0%	89,8%
GAAD	0,817	8,265	82,1%	81,9%	2,57	85,7%	87,0%

Trong chẩn đoán sớm UTBMTBG (Barcenola 0-A), chỉ số GAAD có AUC=0,817 với độ nhạy và độ đặc hiệu tại cut-off tối ưu đạt 82,1% và 81,9%. Tại ngưỡng khuyến cáo của nhà sản xuất, độ nhạy của chỉ số GAAD cao hơn so với AFP và PIVKA-II (85,7% so với 75,0% và 50%).

#### IV. BÀN LUẬN

Nhiều nghiên cứu trên thế giới thấy tuổi cao và giới nam là những yếu tố nguy cơ của UTBMTBG. Trong nghiên cứu của chúng tôi, phần lớn ĐTNC thuộc nhóm UTBMTBG là nam giới (chiếm 82,8%), và độ tuổi vị là

60 tuổi. Kết quả trên tương tự với nghiên cứu của Hana Hadi trên 40 bệnh nhân UTBMTBG cho thấy tuổi trung bình của nhóm này là 64,5 tuổi, nam giới chiếm 85%.<sup>4</sup> Các kết quả nghiên cứu tại Việt Nam cũng cho kết quả tương đồng như nghiên cứu của Tôn Thất Ngọc (2021) trên 70 bệnh nhân UTBMTBG với tuổi trung bình là  $58,2 \pm 10,7$  tuổi; và tỷ lệ nam giới là 82,9%.<sup>3</sup> Bên cạnh đó, để đánh giá giá trị của các chỉ số trong chẩn đoán UTBMTBG, nghiên cứu của chúng tôi đã lựa chọn nhóm ĐTNC có tình trạng bệnh gan mạn tính với độ tuổi và phân bố giới tính tương đồng với nhóm UTBMTBG. Tuy nhiên, một hạn chế của nghiên cứu là nhóm khỏe mạnh có độ tuổi thấp hơn 2 nhóm còn lại, lý giải cho điều này là do khó khăn trong việc tuyển chọn ĐTNC thuộc nhóm tuổi trung niên và cao tuổi đáp ứng tiêu chuẩn lựa chọn là không phát hiện bất kỳ bất thường lâm sàng, cận lâm sàng nào liên quan tới bệnh lý gan mật trong quá trình thăm khám.

Các chỉ số như AFP và PIVKA-II là những chỉ số quen thuộc trong sàng lọc và chẩn đoán UTBMTBG. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi một lần nữa cho thấy nồng độ AFP và PIVKA-II ở nhóm UTBMTBG cao hơn đáng kể so với nhóm còn lại ( $p < 0,001$ ). Khi phối hợp thông tin tuổi, giới và các chỉ số AFP và PIVKA-II để tính toán chỉ số GAAD, chúng tôi nhận thấy giá trị trung vị của chỉ số GAAD ở nhóm khỏe mạnh, nhóm bệnh gan mạn tính và nhóm UTBMTBG lần lượt là 0,11 và 1,06 và 9,64, sự khác biệt giữa các nhóm là có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,001$ ). Sự khác biệt trên cũng đã được báo cáo trong nghiên cứu của Đới Ngọc Anh trên 73 bệnh nhân UTBMTBG và 152 ĐTNC không UTBMTBG. Tuy nhiên, giá trị trung vị của chỉ số GAAD của nhóm UTBMTBG

trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn so với nghiên cứu của Đới Ngọc Anh ( $8,1 \pm 3,14$  so với  $4,5 \pm 3,4$ ), lý giải cho điều này là do 2 nghiên cứu có sự khác biệt về tỷ lệ phân bố ĐTNC thuộc các giai đoạn UTBMTBG khác nhau.<sup>4</sup>

Khi đánh giá giá trị trong chẩn đoán UTBMTBG, chúng tôi nhận thấy chỉ số GAAD có giá trị rất tốt với AUC lên tới 0,939 với độ nhạy và độ đặc hiệu tại đạt 82,8% và 96,3% tại cut-off tối ưu. Trong chẩn đoán sớm UTBMTBG (nhóm Barcenola 0-A) thì AUC đạt 0,817 với độ nhạy và độ đặc hiệu đạt 82,1% và 81,9% tại cut-off tối ưu 8,26. Khi so sánh giá trị chẩn đoán UTBMTBG tại ngưỡng cut off khuyến cáo của nhà sản xuất, chúng tôi nhận thấy chỉ số GAAD có độ nhạy cao hơn so với AFP, PIVKA-II (86,2% so với 79,3% và 56,9%) trong khi độ đặc hiệu gần như tương đương (87%, 89,8%, 86,1%). Kết quả tương tự cũng được ghi nhận trong phân tích giá trị chẩn đoán sớm UTBMTBG của chỉ số GAAD với độ nhạy lên tới 85,7% so với 75,0% và 50% của AFP và PIVKA-II. Những kết quả trên tương đồng với nghiên cứu của Piratvisuth T trên 1084 ĐTNC với độ nhạy của chỉ số GAAD trong chẩn đoán sớm UTBMTBG là 83,1%, cao hơn so với PIVKA và AFP (74,8% và 53,8%).<sup>5</sup> Hay một nghiên cứu khác của Jinlin Hou (2025) cũng cho thấy giá trị của chỉ số GAAD có độ nhạy cao hơn trong chẩn đoán sớm UTBMTBG so với việc sử dụng đơn độc AFP hay PIVKA-II (70,1% so với 41,4% và 60,9%).<sup>6</sup> Những kết quả nghiên cứu trên đã bước đầu chứng minh hiệu quả lâm sàng của thuật toán GAAD trong việc chẩn đoán UTBMTBG kể cả trong giai đoạn sớm.

## V. KẾT LUẬN

- Chỉ số GAAD ở nhóm UTBMTBG cao hơn nhóm khỏe mạnh và nhóm gan mạn tính, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.

- Chỉ số GAAD có giá trị tốt trong chẩn đoán sớm UTBMTBG với AUC = 0,817, độ nhạy chẩn đoán của GAAD cao hơn so với AFP và PIVKA-II.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al.** Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-249.
2. **Hadi H, et al.** Utility of PIVKA-II and AFP in Differentiating Hepatocellular Carcinoma from Non-Malignant High-Risk Patients. *Medicina (Kaunas).* 2022;58(8):1015.
3. **Tôn Thất Ngọc.** Nghiên cứu giá trị của alpha-fetoprotein, alpha-fetoprotein-len 3 và des-gamma-carboxy prothrombin trong chẩn đoán và điều trị ung thư biểu mô tế bào gan. Luận văn tiến sĩ y học. Trường Đại học Y Hà Nội (2021)
4. **Anh, Đới N., N. K. Thư, P. N. Thạch, và N. T. T. Hải.** “28. Giá trị của thuật toán GAAD Trong hỗ trợ sàng lọc Ung Thư biểu Mô Tế bào Gan Nguyên phát Trên bệnh nhân Viêm Gan B mạn Có AFP < 20 ng/MI”. *Tạp Chí Nghiên cứu Y học,* 181, 8, 2024, tr 256-64.
5. **Piratvisuth T, Hou J, Tanwandee T, et al.** Development and clinical validation of a novel algorithmic score (GAAD) for detecting HCC in prospective cohort studies. *Hepato Comm.* 2023;7(11)
6. **Hou J, Berg T, Vogel A, et al.** Comparative evaluation of multimarker algorithms for early-stage HCC detection in multicenter prospective studies. *JHEP Rep.* 2024;7(2):101263.

## SO SÁNH ĐẶC ĐIỂM BIỂU HIỆN VÀ XÉT NGHIỆM GIỮA BỆNH NHÂN NMOSD, MOGAD VÀ NHÓM HUYẾT THANH ÂM TÍNH TẠI BỆNH VIỆN ĐẠI HỌC Y DƯỢC TP. HỒ CHÍ MINH

Nguyễn Thị Băng Sương<sup>1,2</sup>, Mai Thị Bích Chi<sup>1</sup>, Vi Kim Phong<sup>1</sup>,  
Luu Nguyễn Trung Thông<sup>1</sup>, Cao Minh Nga<sup>1,2</sup>, Phạm Thành Trung<sup>1,2</sup>,  
Đình Huỳnh Tố Hương<sup>1,2</sup>, Nguyễn Hữu Huy<sup>1</sup>,  
Nguyễn Quang Duy<sup>1</sup>, Nguyễn Hoàng Bắc<sup>1,2</sup>

### TÓM TẮT

**Đặt vấn đề:** Các rối loạn phổ bệnh viêm tủy thị thần kinh (Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders – NMOSD) là các bệnh lý tự miễn của hệ thần kinh trung ương, đặc trưng bởi các đợt viêm cấp tại dây thần kinh thị và tủy sống. Trong phần lớn trường hợp, bệnh liên quan đến tự kháng thể anti-AQP4. Gần đây, một nhóm bệnh nhân có biểu hiện lâm sàng tương tự nhưng âm tính với anti-AQP4 được xác định có kháng thể anti-MOG và được phân loại riêng thành MOGAD. Bên cạnh đó, một số trường hợp vẫn âm tính cả hai loại kháng thể, gây khó khăn trong chẩn đoán và điều trị.

**Mục tiêu:** So sánh đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng giữa ba nhóm bệnh nhân: NMOSD (anti-AQP4 dương tính), MOGAD (anti-MOG dương tính, anti-AQP4 âm tính), và nhóm huyết thanh âm tính.

**Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu mô tả hồi cứu 75 bệnh nhân có biểu hiện viêm tủy thị thần kinh được chẩn đoán và điều trị tại Bệnh viện Đại học Y Dược TP.HCM từ tháng

01/2022 đến tháng 07/2024. Bệnh nhân được phân nhóm theo kết quả kháng thể anti-AQP4 và anti-MOG, sau đó so sánh đặc điểm dịch tễ, biểu hiện lâm sàng và các chỉ số miễn dịch dịch não tủy – huyết thanh giữa các nhóm.

**Kết quả:** Tuổi trung bình toàn nhóm là 43,6 ± 13,7 tuổi; nữ chiếm ưu thế (tỷ lệ nữ/nam 6,5:1). Có 54/75 bệnh nhân (72%) dương tính với anti-AQP4, 9 bệnh nhân (12%) thuộc nhóm MOGAD và 12 bệnh nhân (16%) âm tính với cả hai kháng thể. Nhóm NMOSD có tỷ lệ nữ cao nhất (94,4%) và nồng độ IgG huyết thanh cao hơn đáng kể ( $p < 0,001$ ). Nhóm MOGAD đặc trưng bởi nồng độ IgG dịch não tủy cao hơn ( $p = 0,019$ ). Nhóm huyết thanh âm tính có biểu hiện lâm sàng chồng lấp và cần theo dõi chẩn đoán phân biệt.

**Kết luận:** Tỷ lệ dương tính anti-AQP4 trong nhóm nghiên cứu là 72%. Việc phân tầng kháng thể giúp nhận diện đặc điểm bệnh lý đặc trưng, hỗ trợ chẩn đoán và điều trị hiệu quả. Đối với các trường hợp âm tính anti-AQP4, cần xét nghiệm bổ sung anti-MOG và theo dõi sát để loại trừ các thể bệnh viêm khác.

**Từ khóa:** NMOSD, MOGAD, anti-AQP4, anti-MOG, huyết thanh âm tính.

### SUMMARY

#### COMPARISON OF CLINICAL AND PARACLINICAL FEATURES BETWEEN PATIENTS WITH NMOSD, MOGAD, AND SERONEGATIVE

<sup>1</sup>Bệnh viện Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh

<sup>2</sup>Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Hữu Huy

Email: huy.nh2@umc.edu.vn

Ngày nhận bài: 26-5-2025

Ngày phản biện: 2-6-2025

Ngày duyệt bài: 8-6-2025

## STATUS AT THE UNIVERSITY MEDICAL CENTER HO CHI MINH CITY

**Background:** Neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD) are autoimmune diseases of the central nervous system, characterized by recurrent inflammatory episodes affecting the optic nerves and spinal cord. In most cases, the disease is associated with anti-aquaporin-4 (anti-AQP4) antibodies. Recently, a subset of patients with similar clinical presentations but negative for anti-AQP4 has been identified with anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein (anti-MOG) antibodies, now classified as a distinct entity—MOGAD. In addition, a number of patients test negative for both antibodies, posing diagnostic and therapeutic challenges.

**Objective:** To compare clinical and paraclinical characteristics among three groups: NMOSD (anti-AQP4 positive), MOGAD (anti-MOG positive, anti-AQP4 negative), and double-seronegative patients.

**Methods:** A retrospective descriptive study was conducted on 75 patients with NMOSD-like presentations diagnosed and treated at the University Medical Center Ho Chi Minh City from January 2022 to July 2024. Patients were classified based on anti-AQP4 and anti-MOG serostatus. Demographic, clinical, and laboratory features (including cerebrospinal fluid and serum immunological indices) were compared across the three groups.

**Results:** The mean age was  $43.6 \pm 13.7$  years, with a female-to-male ratio of 6.5:1. Anti-AQP4 antibodies were detected in 54 of 75 patients (72%), while 9 patients (12%) were classified as MOGAD, and 12 patients (16%) were seronegative for both antibodies. The NMOSD group showed the highest female predominance (94.4%) and significantly higher serum IgG levels ( $p < 0.001$ ). The MOGAD group had higher CSF IgG levels ( $p = 0.019$ ).

Seronegative patients presented with overlapping features and warrant close clinical follow-up for differential diagnosis.

**Conclusion:** The anti-AQP4 positivity rate was 72% in this cohort. Antibody-based stratification plays an important role in identifying distinct disease profiles, supporting accurate diagnosis and tailored treatment strategies. In cases negative for anti-AQP4, additional anti-MOG testing and vigilant monitoring are recommended to exclude other inflammatory CNS disorders.

**Keywords:** NMOSD, MOGAD, anti-AQP4, anti-MOG, seronegative.

### I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Các rối loạn phổ bệnh viêm tủy thị thần kinh (Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders: NMOSD) là các rối loạn viêm tự miễn mạn tính của hệ thần kinh trung ương, đặc trưng bởi các đợt tấn công cấp tính vào dây thần kinh thị giác, tủy sống, và đôi khi cả thân não hoặc não thất ba [1]. Trong hơn 70% trường hợp, bệnh liên quan đến sự hiện diện của tự kháng thể kháng kênh nước Aquaporin-4 (anti-AQP4), có giá trị chẩn đoán đặc hiệu và là cơ sở phân loại quan trọng trong thực hành lâm sàng [2].

Tuy nhiên, không phải tất cả các trường hợp NMOSD đều dương tính với anti-AQP4. Một tỉ lệ đáng kể bệnh nhân âm tính với kháng thể này đã được xác định có tự kháng thể chống lại glycoprotein myelin oligodendrocyte (anti-MOG), từ đó hình thành một thực thể bệnh riêng biệt gọi là bệnh liên quan đến kháng thể glycoprotein oligodendrocyte myelin (Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Antibody-Associated Disease: MOGAD) [3]. MOGAD có biểu hiện lâm sàng và tiên lượng khác biệt rõ rệt với NMOSD cổ điển, bao gồm tỷ lệ

phù gai thị cao, đáp ứng điều trị steroid tốt và nguy cơ tái phát thấp hơn [4].

Bên cạnh hai nhóm có kháng thể đặc hiệu, một bộ phận nhỏ bệnh nhân vẫn âm tính với cả anti-AQP4 và anti-MOG, dù biểu hiện lâm sàng phù hợp với các hội chứng viêm tủy – thị thần kinh. Nhóm này thường bị chẩn đoán muộn, dễ bị phân loại nhầm với các bệnh khác như đa xơ cứng (MS không điển hình), GFAP astrocytopathy, hoặc viêm tủy hậu nhiễm, và cho đến nay vẫn còn nhiều tranh cãi trong tiếp cận chẩn đoán và theo dõi [5].

Tại Việt Nam, các nghiên cứu so sánh đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng giữa NMOSD, MOGAD và nhóm bệnh nhân không xác định được kháng thể còn rất hạn chế [6]. Việc phân tích, đối chiếu giữa ba nhóm này không chỉ có ý nghĩa trong cải thiện độ chính xác chẩn đoán, mà còn giúp định hướng chiến lược điều trị phù hợp và cá thể hóa cho từng đối tượng người bệnh.

Xuất phát từ thực tế đó, chúng tôi thực hiện nghiên cứu này nhằm mục tiêu:

1. So sánh các đặc điểm dịch tễ, lâm sàng và cận lâm sàng giữa ba nhóm bệnh nhân NMOSD (anti-AQP4 dương tính), MOGAD (anti-MOG dương tính), và nhóm huyết thanh âm tính.

2. Gợi ý các yếu tố phân biệt có thể ứng dụng trong lâm sàng thường quy giúp chẩn đoán sớm và chính xác.

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả hồi cứu hàng loạt ca.

### Ước tính cỡ mẫu

Áp dụng công thức ước tính cỡ mẫu cho 1 tỷ lệ:

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

p là tỷ lệ ước tính theo các báo cáo anti-AQP4 dương tính chiếm khoảng 80% phổ viêm tủy thị thần kinh. Cỡ mẫu ước tính là cần có ít nhất là 62 ca bệnh.

### Đối tượng nghiên cứu

75 bệnh nhân NMOSD đến khám tại phòng khám chuyên gia Thần kinh, phòng khám Thần kinh hoặc nhập viện điều trị tại khoa Thần kinh Bệnh viện Đại học Y Dược TP.HCM thỏa các tiêu chuẩn thu nhận và không có tiêu chuẩn loại trừ từ tháng 01 năm 2022 đến tháng 7 năm 2024.

### Tiêu chuẩn chọn vào

Bệnh nhân trên 18 tuổi được chẩn đoán rối loạn phổ viêm tủy thị thần kinh theo tiêu chuẩn chẩn đoán NMOSD đã được công bố bởi Hội đồng quốc tế về chẩn đoán NMO năm 2015.

- Có chụp MRI sọ não và/ hoặc MRI cột sống.

- Chưa được điều trị các thuốc ức chế miễn dịch phòng ngừa tái phát trước khi được chẩn đoán chính xác NMOSD.

- Có tái khám và theo dõi ngoại trú tại Bệnh viện Đại học Y Dược TP.HCM ít nhất 06 tháng.

### Tiêu chuẩn loại trừ

- Có bệnh đồng mắc như suy giảm miễn dịch mắc phải, ung thư đang điều trị.

- Không tìm được phim MRI.

### Phân nhóm bệnh

- Nhóm NMOSD: Dương tính với anti-AQP4.

- Nhóm MOGAD: Dương tính với anti-MOG, âm tính với anti-AQP4.

- Nhóm huyết thanh âm tính (seronegative): Âm tính với cả anti-AQP4 và anti-MOG nhưng biểu hiện lâm sàng gợi ý NMOSD/MOGAD.

**Phương pháp nghiên cứu**

Xét nghiệm anti-AQP4 thực hiện bằng phương pháp: Indirect immunofluorescence (huỳnh quang gián tiếp). Thuốc thử: Anti-Aquaporin-4 IIFT (Euroimmun).

Xét nghiệm anti-MOG thực hiện bằng phương pháp Fluorescence activated cell sorting (Phân loại tế bào dòng chảy được kích hoạt bằng huỳnh quang) trên bệnh nhân âm tính với anti-AQP4

**Các biến số thu thập**

- Dân số học: tuổi, giới tính.
- Biểu hiện lâm sàng: viêm tủy, viêm thần kinh thị, tổn thương não, hội chứng postrema, số lần tái phát.
- Cận lâm sàng: IgG-CSF, IgG huyết thanh, băng đơn dòng (OCB)

**Phân tích số liệu**

- Dữ liệu được xử lý bằng SPSS v20.0.

- Biến định tính được so sánh bằng Chi-squared hoặc Fisher’s Exact Test.

- Biến định lượng được so sánh bằng ANOVA hoặc Kruskal-Wallis tùy phân phối.

- Ý nghĩa thống kê được xác định tại mức  $p < 0,05$ .

**III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU**

Trong khoảng thời gian tháng 01/2022 – 07/2024, chúng tôi thu thập 75 bệnh nhân được đưa vào phân tích, trong đó:

- Nhóm NMOSD (anti-AQP4 dương tính): 54 bệnh nhân (72,0%)
- Nhóm MOGAD (anti-MOG dương tính, AQP4 âm): 9 bệnh nhân (12,0%)
- Nhóm huyết thanh âm tính: 12 bệnh nhân (16,0%)

**Đặc điểm lâm sàng giữa các nhóm**

*Bảng 1. So sánh đặc điểm lâm sàng giữa các nhóm*

Đặc điểm lâm sàng	NMOSD (n=54)	MOGAD (n=9)	Âm tính (n=12)	p-value
Tuổi trung bình (mean ± SD, tuổi)	44,2 ± 13,7	39,5 ± 14,2	40,3 ± 11,1	0,054
Nữ giới (%)	94,4%	66,7%	66,7%	0,006
Viêm tủy cấp (%)	61,1%	22,2%	41,7%	0,065
Viêm thần kinh thị (%)	25,9%	33,3%	58,3%	0,093
Viêm tủy + ON cùng lúc (%)	7,4%	11,1%	0,0%	0,550
Tổn thương não (%)	3,7%	0,0%	0,0%	1,000
Số đợt tái phát trung bình	1,0	1,0	1,0	-

Bảng 1 cho thấy tuổi trung bình ở nhóm NMOSD cao hơn so với MOGAD và nhóm âm tính, nhưng khác biệt không có ý nghĩa thống kê ( $p = 0,054$ ). Tỷ lệ nữ giới vượt trội trong nhóm NMOSD (94,4%), khác biệt có ý nghĩa so với hai nhóm còn lại ( $p = 0,006$ ). Tỷ lệ viêm tủy cấp cao nhất ở nhóm NMOSD (61,1%), trong khi viêm thần kinh thị phổ biến hơn ở nhóm âm tính (58,3%) và MOGAD (33,3%). Các khác biệt này chưa

đạt mức ý nghĩa thống kê ( $p$  lần lượt là 0,065 và 0,093). Tỷ lệ phối hợp viêm tủy và thị thần kinh thấp, không có sự khác biệt giữa các nhóm ( $p = 0,550$ ). Tổn thương não chỉ ghi nhận ở nhóm NMOSD (3,7%), nhưng không có khác biệt ý nghĩa ( $p = 1,000$ ). Số đợt tái phát trung bình ở cả ba nhóm đều tương đương nhau (1,0 lần).

**Đặc điểm cận lâm sàng giữa các nhóm**

**Bảng 2. So sánh đặc điểm cận lâm sàng giữa các nhóm**

Đặc điểm cận lâm sàng	NMOSD (n=54)	MOGAD (n=9)	Âm tính (n=12)	p-value
IgG CSF trung bình (mg/dL)	3,90	4,43	3,75	0,019
IgG huyết thanh trung bình (mg/dL)	1601,1	1572,0	1423,4	<0,001
OCB dương tính (n, %)	2 (3,7%)	0 (0,0%)	1 (8,3%)	0,614

Như được chỉ ra ở Bảng 2, nồng độ IgG trong dịch não tủy (CSF) cao nhất ở nhóm MOGAD (4,43 mg/dL), tiếp theo là nhóm NMOSD (3,90 mg/dL) và thấp nhất ở nhóm huyết thanh âm tính (3,75 mg/dL). Sự khác biệt giữa ba nhóm có ý nghĩa thống kê ( $p = 0,019$ ). Nồng độ IgG huyết thanh cao nhất ghi nhận ở nhóm NMOSD (1601,1 mg/dL), thấp hơn ở nhóm MOGAD (1572,0 mg/dL) và thấp nhất ở nhóm âm tính (1423,4 mg/dL), với sự khác biệt có ý nghĩa thống kê cao ( $p < 0,001$ ). Tỷ lệ băng đơn dòng dịch não tủy (OCB) dương tính thấp ở cả ba nhóm, dao động từ 0% đến 8,3%, không có sự khác biệt có ý nghĩa ( $p = 0,614$ ).

#### IV. BÀN LUẬN

Nghiên cứu này cho thấy sự khác biệt rõ rệt về đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng giữa ba nhóm bệnh nhân được phân tầng theo tình trạng kháng thể: NMOSD (anti-AQP4 dương tính), MOGAD (anti-MOG dương tính) và nhóm huyết thanh âm tính.

Về mặt dịch tễ, nhóm NMOSD có độ tuổi trung bình cao hơn và tỷ lệ nữ giới vượt trội so với hai nhóm còn lại. Tỷ lệ nữ trong nhóm NMOSD đạt 94,4%, so với 66,7% ở MOGAD và nhóm âm tính, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê ( $p = 0,006$ ). Điều này phù hợp với các nghiên cứu trước đây cho thấy NMOSD có liên quan chặt chẽ đến giới nữ và cơ chế tự miễn dịch dịch thể [1,7].

Ngược lại, MOGAD là một thực thể bệnh lý mới được công nhận, có xu hướng gặp ở bệnh nhân trẻ hơn và không thiên lệch giới rõ rệt [3,4]. Trong nghiên cứu này, nhóm

MOGAD có tuổi trung bình thấp hơn nhóm NMOSD và tỷ lệ nữ thấp hơn.

Về biểu hiện lâm sàng, viêm tủy cấp là triệu chứng nổi bật trong nhóm NMOSD (61,1%), trong khi viêm thần kinh thị phổ biến hơn ở nhóm âm tính (58,3%) và MOGAD (33,3%). Tuy sự khác biệt này chưa đạt mức ý nghĩa thống kê ( $p = 0,065$  và  $0,093$ ), nhưng phù hợp với đặc điểm mô tả trong các nghiên cứu trước đó [4,8]. NMOSD thường biểu hiện bằng tổn thương tủy kéo dài (LETM), trong khi MOGAD có biểu hiện thị giác với phù gai thị và khả năng hồi phục tốt hơn sau điều trị steroid [3,4].

Tỷ lệ phối hợp viêm tủy – thần kinh thị và tổn thương não thấp trong cả ba nhóm, phản ánh đặc điểm của nhóm bệnh nhân chủ yếu trong đợt đầu hoặc tái phát sớm. Số đợt tái phát trung bình là 1,0 ở cả ba nhóm, cho thấy thời gian theo dõi ngắn và cần nghiên cứu dài hạn để xác định tiên triển thực sự.

Xét về đặc điểm cận lâm sàng, nồng độ IgG huyết thanh cao nhất ở nhóm NMOSD (1601,1 mg/dL), phù hợp với đặc tính kháng thể anti-AQP4 là IgG1 lưu hành trong máu và xâm nhập vào hệ thần kinh trung ương qua hàng rào máu não bị tổn thương [2]. Ngược lại, nhóm MOGAD có nồng độ IgG trong dịch não tủy cao hơn nhóm NMOSD (4,43 so với 3,90 mg/dL), gợi ý cơ chế hoạt động miễn dịch tại chỗ – một đặc trưng đã được đề cập trong nghiên cứu của Dinoto et al. (2022) và các nghiên cứu tại Bệnh viện Đại học Y Dược TP.HCM [5,6,8].

Tỷ lệ băng đơn dòng trong dịch não tủy (OCB) rất thấp ở cả ba nhóm và không khác

biệt có ý nghĩa ( $p = 0,614$ ). Tuy nhiên, việc phát hiện OCB ở một số bệnh nhân âm tính kháng thể gợi ý khả năng chẩn đoán phân biệt với các bệnh lý khác như đa xơ cứng (MS không điển hình) hoặc GFAP astrocytopathy [5].

Một điểm cần lưu ý là nhóm huyết thanh âm tính vẫn chiếm tỷ lệ đáng kể (16%) và có biểu hiện lâm sàng chồng lấp giữa NMOSD và MOGAD. Việc không phát hiện kháng thể không loại trừ bệnh lý viêm hệ thần kinh trung ương. Ngược lại, đây là nhóm cần theo dõi sát và tiếp cận đa phương diện: lâm sàng, hình ảnh học, diễn tiến và đáp ứng điều trị để xác định chính xác bản chất bệnh lý.

## V. KẾT LUẬN

Phân tích cho thấy nhóm NMOSD có tỷ lệ nữ cao, biểu hiện viêm tủy chiếm ưu thế và nồng độ IgG huyết thanh cao hơn. Nhóm MOGAD chủ yếu biểu hiện viêm thần kinh thị và có IgG dịch não tủy cao hơn. Nhóm huyết thanh âm tính có biểu hiện lâm sàng đa dạng, cần theo dõi sát và cân nhắc chẩn đoán phân biệt với các bệnh lý viêm khác.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Wingerchuk, D. M., Banwell, B., Bennett, J. L., Cabre, P., Carroll, W., Chitnis, T.,... & Weinshenker, B. G.** (2015). International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology*, 85(2), 177-189.
2. **Lennon, V. A., Wingerchuk, D. M., Kryzer, T. J., Pittock, S. J., Lucchinetti, C. F., Fujihara, K.,... & Weinshenker, B. G.** (2004). A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *The Lancet*, 364(9451), 2106-2112.
3. **Cobo-Calvo, A., Ruiz, A., Maillart, E., Audoin, B., Zephir, H., Bourre, B.,... & OFSEP and NOMADMUS Study Group.** (2018). Clinical spectrum and prognostic value of CNS MOG autoimmunity in adults: the MOGADOR study. *Neurology*, 90(21), e1858-e1869.
4. **Nagireddy, R. B. R., Kumar, A., Singh, V. K., Prasad, R., Pathak, A., Chaurasia, R. N.,... & Joshi, D.** (2021). Clinicoradiological comparative study of Aquaporin-4-IgG seropositive neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD) and MOG antibody associated disease (MOGAD): A prospective observational study and review of literature. *Journal of Neuroimmunology*, 361, 577742.
5. **Dinoto, A., Sechi, E., Flanagan, E. P., Ferrari, S., Solla, P., Mariotto, S., & Chen, J. J.** (2022). Serum and cerebrospinal fluid biomarkers in neuromyelitis optica spectrum disorder and myelin oligodendrocyte glycoprotein associated disease. *Frontiers in neurology*, 13, 866824.
6. **Phạm Thành Trung, Đinh Huỳnh Tố Hương** (2024) Đặc điểm lâm sàng của bệnh nhân bệnh liên quan kháng thể kháng MOG tại khoa thần kinh Bệnh Viện Đại Học Y Dược Thành Phố Hồ Chí Minh từ 2021-2023. *Tạp chí Y học*. 530(1B)
7. **Costello, F., & Burton, J. M.** (2022). Contemporary management challenges in seropositive NMOSD. *Journal of neurology*, 269(10), 5674-5681.
8. **Đinh Huỳnh Tố Hương, Phạm Thành Trung** (2024). Rối loạn phổ viêm tủy thị thần kinh: hồi cứu 74 trường hợp tại Bệnh Viện Đại Học Y Dược Tp.Hcm. *Tạp chí Y học*. 540(1)

## TỐI ƯU HÓA QUY TRÌNH KỸ THUẬT PCR PHÂN TÍCH GEN GÂY RỐI LOẠN CHUYỂN HÓA ACID BÉO

Nguyễn Thị Phương Thúy<sup>1</sup>, Trần Văn Khánh<sup>1</sup>,  
Lương Thị Lan Anh<sup>1</sup>, Tạ Văn Thọ<sup>1</sup>, Nguyễn Phương Linh<sup>2</sup>

### TÓM TẮT

Rối loạn chuyển hóa acid béo là nhóm bệnh thiếu hụt các enzym của quá trình  $\beta$  oxi hóa acid béo dẫn tới không sản xuất được năng lượng từ nguồn dự trữ chất béo của cơ thể. Nguyên nhân là do đột biến các gen mã hóa cho các enzym hoặc protein tham gia vào quá trình vận chuyển acid béo chuỗi dài vào ti thể dẫn tới rối loạn quá trình  $\beta$  oxi hóa acid béo. Kỹ thuật sinh học phân tử giải trình tự gen Sanger (Sanger sequencing) hiện đã được ứng dụng để chẩn đoán xác định đột biến gen gây rối loạn chuyển hóa acid béo (SLC22A5, CPT1, SLC25A20, CPT2) do tính chính xác và đặc hiệu cao hơn các phương pháp xét nghiệm hóa sinh truyền thống. Trong giải trình tự gen Sanger, giai đoạn khuếch đại đoạn gen đặc hiệu bằng PCR (Polymerase chain reaction) có yêu cầu khắt khe về nhiệt độ gắn môi, nồng độ DNA khuôn hay số chu kỳ nhiệt để đảm bảo chất lượng các đoạn gen thu được sau phản ứng. Nghiên cứu này tập trung vào tối ưu hóa bộ môi đặc hiệu trong phân tích gen SLC22A5, SLC25A20 và CPT2. Kết quả cho thấy nhiệt độ gắn môi từ 58°C - 60°C với DNA khuôn được tách từ mẫu máu gót chân trên giấy

thấm khô có nồng độ từ 0,5 ng/ $\mu$ L là tối ưu cho đa số các exon trong phân tích các gen trên.

**Từ khóa:** đột biến gen SLC22A5, đột biến gen SLC25A20, thiếu hụt CPT2, thiếu hụt CACT

### SUMMARY

#### OPTIMIZATION OF PCR TECHNIQUE FOR ANALYZING GENES CAUSING FATTY ACID METABOLISM DISORDERS

Fatty acid metabolism disorders are a group of diseases caused by deficiencies in enzymes of the fatty acid  $\beta$ -oxidation process, leading to the inability to produce energy from the body's fat reserves. The cause is mutations in genes encoding enzymes or proteins involved in the transport of long-chain fatty acids into the mitochondria, resulting in disorders of the fatty acid  $\beta$ -oxidation process. Sanger sequencing, a molecular biology technique, has now been applied to definitively diagnose gene mutations causing fatty acid metabolism disorders (SLC22A5, CPT1, SLC25A20, CPT2) due to its higher accuracy and specificity compared to traditional biochemical testing methods. In Sanger sequencing, the PCR (polymerase chain reaction) amplification step of specific gene fragments has strict requirements for primer annealing temperature, template DNA concentration, and the number of thermal cycles to ensure the quality of the gene fragments obtained after the reaction. This study focuses on optimizing specific primer sets in the analysis of the SLC22A5, SLC25A20, and CPT2 genes. The

<sup>1</sup>Trường Đại học Y Hà Nội

<sup>2</sup>Trường Đại học Đại Nam

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thị Phương Thúy

Email: nguyenphuongthuy.1508@gmail.com

Ngày nhận bài: 1-6-2025

Ngày phản biện: 5-6-2025

Ngày duyệt bài: 8-6-2025

results show that an annealing temperature of 58 - 60°C with template DNA extracted from dried blood spots on filter paper at a concentration of 0.5 ng/μL is optimal for most exons in the analysis of these genes.

**Keywords:** Carnitine-acylcarnitine translocase deficiency, mutation analysis SLC25A20/CPT2

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Rối loạn chuyển hóa acid béo là nhóm bệnh do đột biến gen gây thiếu hụt các protein/enzym của quá trình  $\beta$  oxi hóa acid béo dẫn tới không sản xuất được năng lượng từ nguồn dự trữ chất béo của cơ thể. Các bệnh lý liên quan đến rối loạn beta oxi hóa acid béo bao gồm: bệnh thiếu hụt carnitin nguyên phát do đột biến gen SLC22A5; bệnh thiếu hụt Carnitin palmitoyltransferase 1 (CPT1) do đột biến gen CPT1; bệnh thiếu hụt Carnitin-acylcarnitin translocase (CACT) do đột biến gen SLC25A20 và bệnh thiếu hụt Carnitin palmitoyltransferase 2 (CPT2) do đột biến gen CPT2 gây ra [1]. Các bệnh lý này đều di truyền lặn trên nhiễm sắc thể thường, có tỷ lệ mắc thấp và gây ra các biểu hiện trầm trọng ở người bệnh với các triệu chứng lâm sàng không đặc hiệu như mất bù chuyển hóa, hạ đường huyết, bệnh cơ tim, gan to, tiêu cơ vân, co giật, tổn thương gan, bệnh cơ xương và suy gan cấp tính...[1,3,4].

Hiện nay bên cạnh phương pháp sàng lọc thiếu hụt Carnitin nguyên phát, thiếu hụt CPT1, thiếu hụt CACT, thiếu hụt CPT2 chủ yếu dựa trên xét nghiệm hóa sinh kết hợp với các triệu chứng lâm sàng người bệnh còn được chẩn đoán xác định bằng cách xác định

đột biến gen SLC22A5, CPT1, SLC25A20, CPT2 thông qua các kỹ thuật giải trình tự gen (Sequencing). Việc chẩn đoán đúng và phân loại bệnh bằng kỹ thuật sinh học phân tử giúp cho các bác sĩ lâm sàng điều trị hiệu quả hơn, đặc biệt hỗ trợ đắc lực cho công tác tư vấn di truyền, tầm soát bệnh hiệu quả thông qua chẩn đoán trước làm tổ và trước sinh[3,4].

Trong giải trình tự gen Sanger, giai đoạn khuếch đại đoạn gen đặc hiệu bằng PCR cần phải đảm bảo sự ổn định vì PCR bị ảnh hưởng bởi nhiều yếu tố có thể làm giảm hiệu quả của phản ứng [2]. Do đó chúng tôi tiến hành khảo sát các điều kiện trong PCR trên một số exon từ đó đề xuất các điều kiện tối ưu cho PCR phân tích gen SLC22A5, SLC25A20 và CPT2.

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

- Thời gian và địa điểm nghiên cứu: Trung tâm Gen Protein, trường đại học Y Hà Nội từ tháng 10/2024 đến 01/2025.

- Đối tượng nghiên cứu: mẫu DNA tách từ máu gót chân trên giấy lưu mẫu khô.

- Phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu thực nghiệm trong phòng xét nghiệm dựa trên nghiên cứu mô tả cắt ngang để khảo sát điều kiện nhiệt độ gắn mồi và nồng độ DNA khuôn trong PCR phân tích gen SLC22A5, SLC25A20, CPT2.

- Sử dụng kit tách DNA QIAamp blood mini (Đức); kit tinh sạch QIAquick PCR Purification(Đức); Kit giải trình tự Bigdye terminator v3.1 cycle sequencing (Mĩ); Mastermix 2X PCR của hãng Intron (Hàn

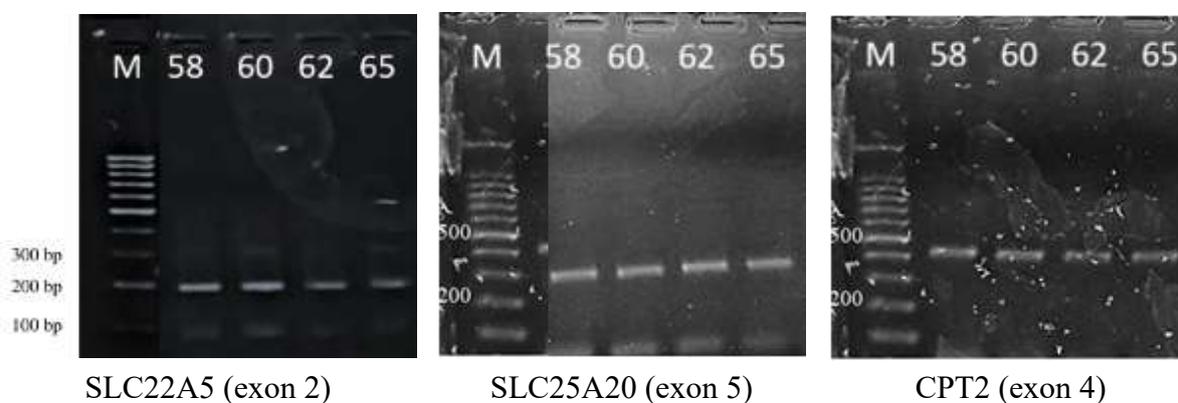
Quốc); mỗi được đặt theo trình tự tham khảo từ các bài báo đã được công bố [2,3,4]

### III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

#### 3.1. Khảo sát nhiệt độ gắn mồi ( $T_a$ ) trong PCR phân tích gen SLC22A5, SLC25A20 và CPT2

Sử dụng Kit Master mix với cùng 1 mẫu DNA khuôn (mẫu S03), cùng nồng độ mồi

cho mỗi đoạn gen ( $0,5 \mu\text{mol/L}$ ), cài đặt 40 chu kỳ nhiệt cho mỗi lần chạy và chỉ khác nhiệt độ gắn mồi ( $58^\circ\text{C}$ ;  $60^\circ\text{C}$ ;  $62^\circ\text{C}$ ;  $65^\circ\text{C}$ ) trong mỗi lần chạy để đảm bảo khi PCR mỗi exon có sự đồng nhất về điều kiện, chỉ duy nhất khác nhau về nhiệt độ gắn mồi. Kết quả thu được như sau:



**Hình 1. Điện di sản phẩm PCR khảo sát nhiệt độ gắn mồi cho gen SLC22A5, SLC25A20 và CPT2**

- + M: Marker (Ladder);
- + 58: nhiệt độ gắn mồi ở  $58^\circ\text{C}$ ; 60: nhiệt độ gắn mồi ở  $60^\circ\text{C}$
- + 62: nhiệt độ gắn mồi ở  $62^\circ\text{C}$ ; 65: nhiệt độ gắn mồi ở  $65^\circ\text{C}$

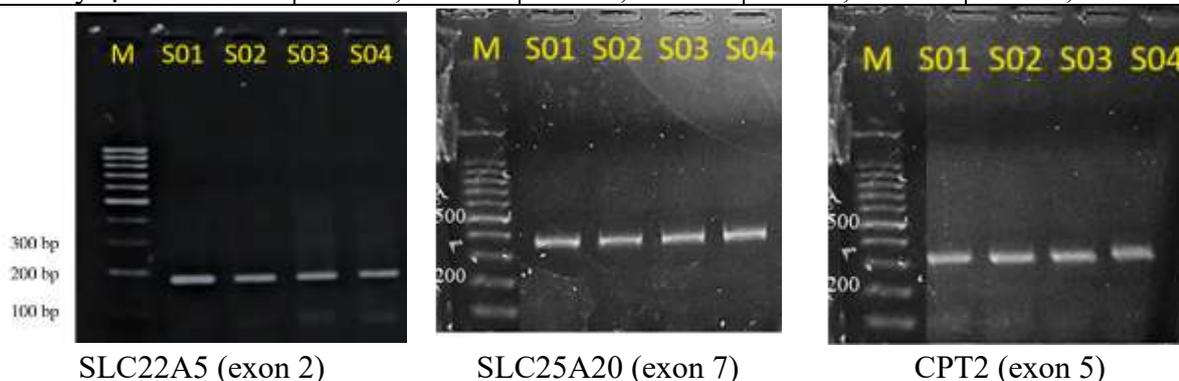
Ở tất cả các nhiệt độ gắn mồi ( $58^\circ\text{C}$ ;  $60^\circ\text{C}$ ;  $62^\circ\text{C}$ ;  $65^\circ\text{C}$ ) trên các exon được khảo sát của cả 3 gen đều cho sản phẩm PCR là các băng sáng gọn, sắc nét và có kích thước đúng với thiết kế. Tuy nhiên tại gen SLC22A5, ở nhiệt độ gắn mồi  $62^\circ\text{C}$  và  $65^\circ\text{C}$  cho sản phẩm PCR là băng mờ hơn so với ở các nhiệt độ gắn mồi còn lại.

#### 3.2. Khảo sát nồng độ DNA khuôn trong PCR phân tích gen SLC22A5, SLC25A20 và CPT2

Sử dụng Kit Master mix trên cùng nồng độ mồi cho mỗi đoạn gen ( $0,5 \mu\text{mol/L}$ ), cùng nhiệt độ gắn mồi đã được xác định ở thực nghiệm trước ( $58^\circ\text{C}$ ), cài đặt 40 chu kỳ nhiệt để đảm bảo đồng nhất về các điều kiện trong tất cả các phản ứng chỉ khác nhau về nồng độ DNA khuôn (Bảng 1) cho mỗi exon. Kết quả thu được như sau:

**Bảng 1. Nồng độ và độ tinh sạch DNA sau tách chiết**

Mẫu	S01	S02	S03	S04
Nồng độ (ng/μL)	5,35	10,40	20,54	39,92
Tỷ lệ 260/280	1,77	1,80	1,72	1,79



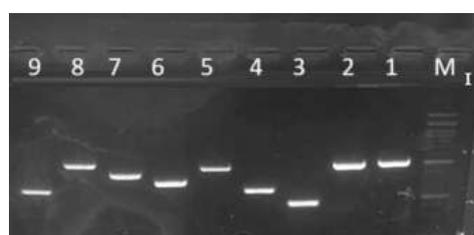
**Hình 2. Điện di sản phẩm PCR khảo sát nồng độ DNA khuôn cho gen SLC22A5, SLC25A20 và CPT2**

- + M: Marker (thang chuẩn đo DNA);
- + S01: Mẫu DNA có nồng độ 5,35 (ng/μL); S02: Mẫu DNA có nồng độ 10,40 (ng/μL)
- + S03: Mẫu DNA có nồng độ 20,54 (ng/μL); S04: Mẫu DNA có nồng độ 39,92 (ng/μL)

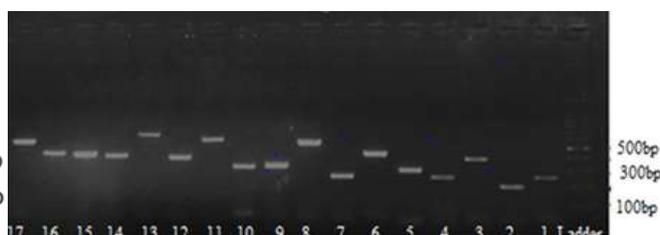
Ở tất cả các exon được khảo sát của cả 3 gen đều cho sản phẩm PCR là các băng sáng gọn, sắc nét và có kích thước đúng với thiết kế. Điều này chứng tỏ đã khuếch đại thành công exon 2 (SLC22A5), exon 7 của (SLC25A20) và exon 5 (CPT2).

### 3.3. Kết quả PCR phân tích gen SLC22A5, SLC25A20 và CPT2 trên một số exon khác sử dụng các điều kiện đã được xác định tối ưu

Căn cứ vào kết quả khảo sát trên, tiến hành PCR phân tích gen SLC22A5, SLC25A20 và CPT2 trên một số exon khác với các điều kiện tối ưu như sau: Nhiệt độ gắn mồi: 58°C; Nồng độ mồi: 0,5 μmol/L; Số chu kỳ nhiệt: 40 chu kỳ và DNA khuôn của mẫu S01 có nồng độ 5,35 (ng/μL) thu được kết quả như sau:



Hình A. SLC22A5



Hình B. SLC25A20 và CPT2

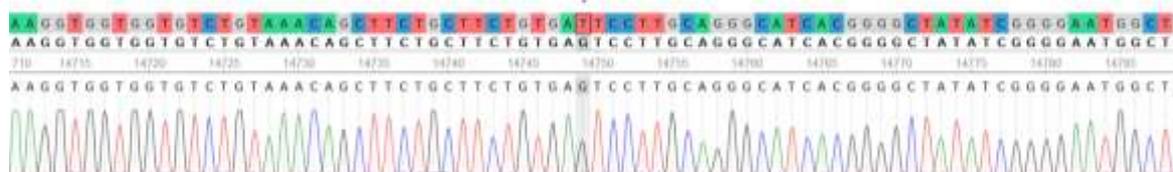
**Hình 3. Kết quả PCR khuếch đại các exon của gen SLC22A5, SLC25A20 và CPT2**

+ Hình A: Giếng 1 đến 9 các sản phẩm PCR khuếch đại gen SLC22A5 sử dụng các cặp mồi tương ứng số 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9.

+ Hình B: Giếng 1 đến 9 các sản phẩm PCR khuếch đại gen SLC25A20 sử dụng các cặp mồi tương ứng số 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9.

+ Hình B: Giếng 10 đến 17 các sản phẩm PCR khuếch đại gen CPT2 sử dụng các cặp mồi tương ứng số 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8.

Ở tất cả các exon được khảo sát của cả 3 gen đều cho sản phẩm PCR là các băng sáng gọn, sắc nét và có kích thước đúng với thiết kế. Điều này chứng tỏ đã khuếch đại thành công 9 exon trên gen SLC22A5, 9 exon trên gen SLC25A20 và 8 exon trên gen CPT2.



**Hình 4. Hình ảnh kết quả giải trình tự 1 exon trên gen SLC25A20**

#### IV. BÀN LUẬN

##### 4.1. Tối ưu hóa nhiệt độ gắn mồi ( $T_a$ ) trong PCR phân tích gen SLC22A5, SLC25A20 và CPT2

Hình 1 cho thấy ở tất cả các nhiệt độ gắn mồi ( $58^{\circ}\text{C}$ ;  $60^{\circ}\text{C}$ ;  $62^{\circ}\text{C}$ ;  $65^{\circ}\text{C}$ ) trên các exon được khảo sát của cả 3 gen đều cho sản phẩm PCR là các băng sáng gọn, sắc nét và có kích thước đúng với thiết kế. Điều này có nghĩa là với nhiệt độ gắn mồi từ  $58^{\circ}\text{C}$  –  $65^{\circ}\text{C}$  cả 3 cặp mồi của gen SLC22A5, SLC25A20 và CPT2 đều bắt cặp đặc hiệu với DNA khuôn và khuếch đại thành công đoạn exon cần phân tích. Tuy nhiên tại gen SLC22A5, ở nhiệt độ gắn mồi  $62^{\circ}\text{C}$  và  $65^{\circ}\text{C}$  cho sản phẩm PCR là băng mờ hơn so với ở các nhiệt độ gắn mồi còn lại. Do đó tiếp tục khảo sát nhiệt độ gắn mồi mức  $58^{\circ}\text{C}$  ở các exon khác trên cả 3 gen đều cho sản phẩm PCR là các băng sáng gọn, sắc nét và có kích thước đúng với thiết kế (Hình 3). Như vậy trong phân tích gen SLC22A5, SLC25A20 và CPT2 nhiệt độ gắn mồi tối ưu là  $58^{\circ}\text{C}$ . Kết quả này khá tương đồng với tác giả Bernadette. V & CS (2003) đã sử dụng nhiệt độ  $55^{\circ}\text{C}$  để gắn mồi

##### 3.4. Kết quả giải trình tự gen

Sản phẩm PCR sau điện di được tinh sạch rồi đưa vào chạy giải trình tự gen theo phương pháp Sanger và đọc trên phần mềm Ugene thu được hình ảnh các nucleotid tương ứng trên gen đều xuất hiện là các peak đơn lẻ rõ ràng với trình tự đúng với đoạn exon được phân tích.

khi phân tích đột biến gen CPT2 bằng PCR [5] và hoàn toàn tương đồng với nhiệt độ gắn mồi từ  $50^{\circ}\text{C}$  -  $60^{\circ}\text{C}$  khi khuếch đại gen SLC22A5 của chính nhóm nghiên cứu công bố năm 2022 [2]. Về lý thuyết, căn cứ vào trình tự các mồi sử dụng trong phân tích gen SLC22A5, SLC25A20 và CPT2 có khoảng nhiệt độ nóng chảy của mồi ( $T_m$ ) từ  $50,2^{\circ}\text{C}$  –  $67,4^{\circ}\text{C}$  tương đương khoảng nhiệt độ gắn mồi ( $T_a$ ) từ  $47,2^{\circ}\text{C}$  –  $64,4^{\circ}\text{C}$ . Nhiệt độ gắn mồi tối ưu khi phân tích gen SLC22A5, SLC25A20 và CPT2 được đề xuất trong nghiên cứu này ( $58^{\circ}\text{C}$ ) hoàn toàn phù hợp với cách tính nhiệt độ gắn mồi theo trình tự mồi và đặc biệt được thể hiện qua kết quả giải trình tự gen (Hình 4). Cụ thể sản phẩm PCR với nhiệt độ gắn mồi  $58^{\circ}\text{C}$  sau điện di được tinh sạch rồi đưa vào chạy giải trình tự gen theo phương pháp Sanger và đọc trên phần mềm Ugene thu được hình ảnh các nucleotid tương ứng trên gen đều xuất hiện là các peak đơn lẻ rõ ràng với trình tự đúng với đoạn exon được phân tích. Điều này chứng tỏ đã khuếch đại thành công đoạn exon được phân tích.

#### 4.2. Tối ưu hóa nồng độ DNA khuôn trong PCR phân tích gen SLC22A5, SLC25A20 và CPT2

Do tính chất thuận tiện trong việc lấy và bảo quản nên mẫu máu gót chân là mẫu bệnh phẩm được sử dụng phổ biến hiện nay trên lâm sàng để sàng lọc một số bệnh bẩm sinh ở trẻ sơ sinh qua việc định lượng các chỉ số hóa sinh bằng phương pháp MS/MS. Mẫu bệnh phẩm này còn được sử dụng để tách DNA trong phân tích gen chẩn đoán xác định các bất thường ở trẻ có kết quả sàng lọc nghi ngờ bất thường bẩm sinh [3,4]. Tuy nhiên nồng độ DNA thu được các mẫu máu gót chân thường thấp và có sự không ổn định ở các mẫu khác nhau. Do đó chúng tôi tiến hành khảo sát các mức nồng độ DNA khác nhau (Bảng 1) trong PCR phân tích gen SLC22A5, SLC25A20 và CPT2 để đánh giá sự ảnh hưởng của nồng độ DNA khuôn tới hiệu quả khuếch đại các gen này. Hình 2 cho thấy, ở tất cả các mức nồng độ DNA khuôn từ 5,35 - 39,92 ng/ $\mu$ L sản phẩm PCR khuếch đại các exon của cả 3 gen đều là các băng sáng gọn, sắc nét và có kích thước đúng với thiết kế. Tiếp tục sử dụng DNA khuôn có nồng độ 5,35 (ng/ $\mu$ L) để PCR khuếch đại các exon khác trên cả 3 gen đều cho sản phẩm là các băng sáng gọn, sắc nét và có kích thước đúng với thiết kế (Hình 3). Tiến hành giải trình tự gen sản phẩm PCR sử dụng DNA khuôn có nồng độ 5,35 (ng/ $\mu$ L) theo phương pháp Sanger và đọc trên phần mềm Ugene thu được hình ảnh các nucleotid tương ứng trên gen đều xuất hiện là các peak đơn lẻ rõ ràng với trình tự đúng với đoạn exon được phân tích (Hình 4). Điều này chứng tỏ đã khuếch đại thành công đoạn exon được phân tích. Kết quả thực nghiệm này hoàn toàn phù hợp với khuyến cáo của tác giả Trần Văn

Khánh về việc sử dụng DNA khuôn trong PCR không vượt quá 0,5  $\mu$ g [6]. Ngoài ra kết quả nghiên cứu còn cho thấy các mẫu DNA tách từ máu gót chân hoàn toàn có thể sử dụng ổn định trong PCR phân tích gen SLC22A5, SLC25A20 và CPT2 dù nồng độ của các mẫu DNA này có sự khác nhau tương đối lớn.

#### V. KẾT LUẬN

Nhiệt độ gắn mồi 58 - 60°C với DNA khuôn được tách từ mẫu máu gót chân trên giấy thấm khô có nồng độ từ 0,5 ng/ $\mu$ L trở lên là tối ưu trong phân tích các gen SLC22A5, SLC25A20 và CPT2.

#### TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Almannai Mea.** Carnitine Inborn Errors of Metabolism. *Molecules*. Sep 6 2019;24(18).
2. **Nguyễn Thị Phương Thúy và CS.** Thiết kế mồi xác định đột biến gen SLC22A5 gây bệnh thiếu hụt carnitin. *Tạp chí nghiên cứu Y học*, 2022; 520(2): p.333-337
3. **Lưu Thị Chiêm và CS.** Phân tích gen SLC22A5 trong chẩn đoán bệnh thiếu hụt carnitin nguyên phát ở một bệnh nhân nhi. *Tạp chí nghiên cứu Y học*. 2024;535(tháng 2):325 - 329.
4. **Phạm Thị Thúy Ngọc và CS.** Phân tích gen SLC25A20 và CPT2 trong chẩn đoán khiếm khuyết beta oxi hoá của axit béo ở ti thể. *Tạp chí Y học Việt Nam*. 2021;509 (Tháng 12 số 1):176 - 180
5. **B. C. Vekemans et al.**, “Prenatal diagnosis of carnitine palmitoyltransferase 2 deficiency in chorionic villi: a novel approach,” *Prenat Diagn*, vol. 23, no. 11, pp. 884–887, Nov. 2003
6. **Trần Văn Khánh.** Bài giảng Y sinh học phân tử, NXB Y học, 2023.

## MỐI LIÊN QUAN ĐA BIẾN GIỮA BIẾN THỂ GEN CYP3A5, ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG VỚI LIỀU TACROLIMUS Ở BỆNH NHÂN NĂM ĐẦU SAU GHÉP THẬN

Vũ Quang Hợp<sup>1</sup>, Tăng Thanh Thủy<sup>1</sup>, Lê Thị Thảo<sup>1</sup>,  
Nguyễn Thị Thanh Hương<sup>1</sup>, Nguyễn Thanh Thủy<sup>1</sup>

### TÓM TẮT

**Mục đích:** Nghiên cứu mối liên quan giữa biến thể gen, các yếu tố lâm sàng, cận lâm sàng với liều tacrolimus ở bệnh nhân năm đầu tiên sau ghép thận.

**Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu hồi cứu kết hợp tiến cứu theo dõi dọc, khảo sát 95 bệnh nhân ghép thận tại Bệnh viện Quân y 103 từ tháng 3/2020 đến tháng 3/2023. Thu thập thông tin tuổi, giới, trọng lượng cơ thể; liều lượng tacrolimus ở 5 thời điểm. Xác định đa hình gen CYP3A5, xét nghiệm hồng cầu máu, tính mức lọc cầu thận của người bệnh.

**Kết quả:** Sau ghép thận; Bệnh nhân có kiểu gen CYP3A5\*1/\*1, CYP3A5\*1/\*3 ảnh hưởng có ý nghĩa đến liều tacrolimus, cần liều tacrolimus trung bình/ngày cao hơn bệnh nhân có kiểu gen CYP3A5\*3/\*3 ở các thời điểm 1 tháng, 3 tháng, 6 tháng và 12 tháng; Tuổi ảnh hưởng đến liều tacrolimus ở tháng thứ 12; Cân nặng ảnh hưởng đến liều tacrolimus ở các thời điểm: ngày thứ nhất, 3 tháng, 6 tháng và 12 tháng sau ghép thận. Số lượng hồng cầu ảnh hưởng đến liều tacrolimus ở ngày thứ nhất, 6 tháng.

**Kết luận:** Trên mô hình hồi quy đa biến, các biến số kiểu gen CYP3A5\*1/\*1; CYP3A5\*1/\*3, trọng lượng cơ thể, số lượng hồng cầu và tuổi của bệnh nhân liên quan có ý nghĩa đến liều

tacrolimus, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ).

**Từ khóa:** Đa hình gen CYP3A5, ghép thận, tacrolimus.

### SUMMARY

#### MULTI-VARIABLE ASSOCIATIONS BETWEEN CYP3A5 GENETICS, CLINICAL AND PARACLINICAL FEATURES WITH TACROLIMUS DOSE IN PATIENTS IN THE FIRST YEAR AFTER KIDNEY TRANSPLANTATION

**Objective:** To study the relationship between gene variants, clinical and paraclinical factors, and tacrolimus dose in patients in the first year after kidney transplantation.

**Subjects and methods:** Retrospective study combined with longitudinal follow-up, surveying 95 kidney transplant patients at Military Hospital 103 from March 2020 to March 2023. Collecting information on age, gender, body weight, and tacrolimus dose at 5 time points. Determining CYP3A5 gene polymorphism, blood red blood cell test, calculating glomerular filtration rate of patients.

**Results:** After kidney transplantation, patients with genotypes CYP3A5\*1/\*1, CYP3A5\*1/\*3 significantly affected tacrolimus dose, requiring a higher average daily tacrolimus dose than patients with genotype CYP3A5\*3/\*3 at 1 month, 3 months, 6 months and 12 months; Age affects tacrolimus dose at 12 months; weight

<sup>1</sup>BMK Hóa Sinh, BV Quân Y 103

Chịu trách nhiệm chính: Vũ Quang Hợp

Email: vuquanghop1979@gmail.com

Ngày nhận bài: 21-5-2025

Ngày phản biện: 30-5-2025

Ngày duyệt bài: 8-6-2025

affects tacrolimus dose at the following time points: day 1, 3 months, 6 months, and 12 months after kidney transplantation. Red blood cell count affects the tacrolimus dose at day 1, 6 months.

**Conclusion:** In the multivariate regression model, the variables CYP3A5\*1/\*1; CYP3A5\*1/\*3 genotype, body weight, red blood cell count, and patient age are significantly related to the tacrolimus dose, the difference is statistically significant ( $p < 0.05$ ).

**Keywords:** CYP3A5 gene polymorphism, kidney transplantation, tacrolimus.

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ghép thận là phương pháp điều trị thay thế thận suy phổ biến nhất hiện nay do mang nhiều lợi ích toàn diện đến sức khỏe người bệnh. Để đảm bảo duy trì lâu dài đời sống thận ghép, việc kiểm soát ức chế miễn dịch bằng Tacrolimus (Tac) đóng vai trò quan trọng. Bệnh nhân ghép thận phải dùng thuốc suốt đời trong khi thuốc có dải điều trị hẹp và sự khác biệt lớn về dược động học giữa các cá thể, liều điều trị thấp sẽ làm tăng nguy cơ đào thải thận ghép, trong khi liều cao quá mức sẽ gây độc cho thận [1]. Trong những năm gần đây, các mô hình tính toán liều Tac ước tính cho bệnh nhân dựa trên cả yếu tố di truyền và lâm sàng đã được phát triển. Việc tìm kiếm các yếu tố chỉ ra liều lượng Tac thích hợp ngay sau khi ghép thận đã trở thành vấn đề cấp bách [2].

Theo Dennis A. H. cho rằng những bệnh nhân mang kiểu gen CYP3A5\*1/\*1 hoặc CYP3A5\*1/\*3 yêu cầu về liều lượng Tac cao hơn khoảng 50% so với những bệnh nhân mang kiểu gen CYP3A5\*3/\*3 [3]. Tác giả P. Stratta có chỉ ra các yếu tố như giới tính, tuổi, chỉ số cơ thể, mắc viêm gan virus, liều steroid ảnh hưởng đến nhu cầu dùng liều Tac ở bệnh nhân sau ghép thận [4]. Theo tác giả

In-Wha Kim và cộng sự, Tac liên kết với hồng cầu và albumin huyết thanh. Thuốc dùng đồng thời như steroid, thuốc hạ áp chẹn kênh canxi, thuốc chống nấm nhóm Azole và kháng sinh macrolide được biết là có ảnh hưởng chuyển hóa Tac [5].

Vì vậy chúng tôi thực hiện nghiên cứu này nhằm đánh giá mối liên quan đa biến giữa biến thể gen CYP3A5, tuổi, giới, cân nặng, mức lọc cầu thận, số lượng hồng cầu với liều Tac ở bệnh nhân năm đầu sau ghép thận tại Bệnh viện Quân y 103.

## II. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU NGHIÊN CỨU

**Đối tượng nghiên cứu:** Nghiên cứu được thực hiện trên 95 bệnh nhân ghép thận từ người cho sống tại Bệnh viện Quân y 103 từ tháng 3/2020 đến 3/2023.

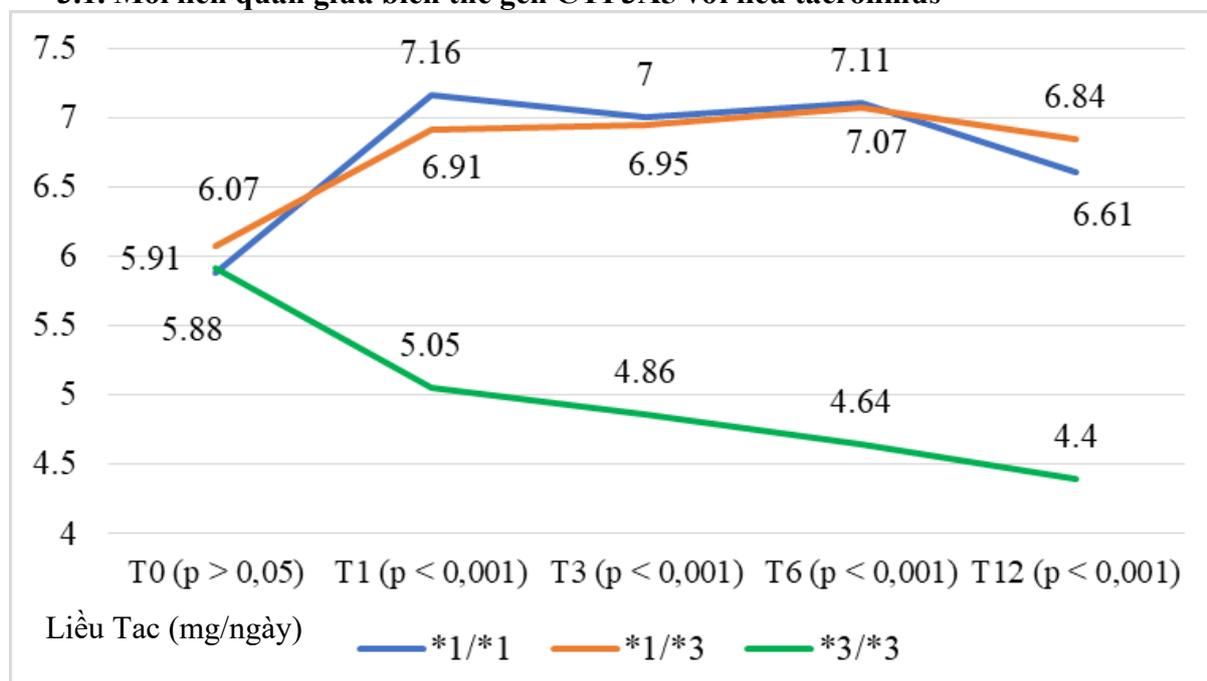
**Tiêu chuẩn chọn:** Cả nam và nữ giới được ghép thận tại Bệnh viện Quân y 103, hồ sơ bệnh án được ghi chép đầy đủ. Có tình trạng toàn thân tốt, bệnh nhân đồng ý tham gia nghiên cứu. **Tiêu chuẩn loại trừ:** mắc các bệnh lý ác tính, cấp tính, mạn tính nặng đe dọa tính mạng, không được theo dõi đầy đủ, không hợp tác nghiên cứu.

**Phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu hồi cứu kết hợp tiến cứu theo dõi dọc. Các chỉ tiêu nghiên cứu: Tuổi, giới, cân nặng, số lượng hồng cầu, tính độ thanh thải creatinine theo công thức Cockcroft – Gault. Xác định đa hình gen CYP3A5 bằng kỹ thuật enzyme cắt giới hạn, có giải trình tự gen để so sánh đối chiếu. Thu thập liều lượng Tac tại các thời điểm ngày thứ nhất sau ghép (T0), 1 tháng (T1), 3 tháng (T3), 6 tháng (T6), 12 tháng (T12).

**Xử lý số liệu:** Bằng các thuật toán thống kê y học theo chương trình Excel 2010 và SPSS version 22.0. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi  $p < 0,05$ .

### III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

#### 3.1. Mối liên quan giữa biến thể gen CYP3A5 với liều tacrolimus



**Biểu đồ 3.1. Liều Tac trung bình theo thời gian của các biến thể gen CYP3A5**

Thời điểm ngày thứ nhất sau ghép thận, liều Tac trung bình/ngày của bệnh nhân có kiểu gen CYP3A5\*1/\*1, CYP3A5\*1/\*3 và CYP3A5\*3/\*3 tương đương nhau, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê, ( $p > 0,05$ ). Các thời điểm 1 tháng, 3 tháng, 6 tháng và 12 tháng sau ghép liều Tac trung bình của cá thể

mang kiểu gen CYP3A5\*1/\*1 và CYP3A5\*1/\*3 luôn cao hơn kiểu gen CYP3A5\*3/\*3, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê, với  $p < 0,05$ .

#### 3.2. Mối liên quan đa biến giữa biến thể gen CYP3A5, đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng với liều Tacrolimus

**Bảng 3.1. Hồi quy đa biến các yếu tố liên quan đến liều Tac ngày thứ nhất sau ghép**

Chỉ số	Hồi quy tuyến tính đa biến		
	R <sup>2</sup>	Hệ số hồi quy	p
Tuổi	0,309	- 0,007	> 0,05
Giới		0,084	> 0,05
Cân nặng		0,044	< 0,001
Kiểu gen CYP3A5*1/*1, CYP3A5*1/*3		0,13	> 0,05
MLCT		0,017	> 0,05
Số lượng hồng cầu		- 0,429	< 0,05

Cân nặng và số lượng hồng cầu của bệnh nhân liên quan có ý nghĩa đến liều Tac ở thời điểm ngày thứ nhất sau ghép, với  $p < 0,05$ .

**Bảng 3.2. Hồi quy đa biến các yếu tố liên quan đến liều Tac tháng thứ nhất sau ghép**

Chỉ số	Hồi quy tuyến tính đa biến		
	R <sup>2</sup>	Hệ số hồi quy	p
Tuổi	0,175	0,005	> 0,05
Giới		0,082	> 0,05
Cân nặng		0,002	> 0,05
Kiểu gen CYP3A5*1/*1, CYP3A5*1/*3		- 0,548	< 0,001
MLCT		- 0,003	> 0,05
Số lượng hồng cầu		0,068	> 0,05

Kiểu gen CYP3A5\*1/\*1, CYP3A5\*1/\*3 của bệnh nhân liên quan có ý nghĩa thống kê với liều Tac ở thời điểm tháng thứ nhất sau ghép, với  $p < 0,001$ .

**Bảng 3.3. Hồi quy đa biến các yếu tố liên quan đến liều Tac tháng thứ 3 sau ghép**

Chỉ số	Hồi quy tuyến tính đa biến		
	R <sup>2</sup>	Hệ số hồi quy	p
Tuổi	0,428	- 0,021	> 0,05
Giới		0,079	> 0,05
Cân nặng		0,053	< 0,01
Kiểu gen CYP3A5*1/*1, CYP3A5*1/*3		2,208	< 0,001
MLCT		- 0,023	> 0,05
Số lượng hồng cầu		- 0,275	> 0,05

Các biến số cân nặng, kiểu gen CYP3A5\*1/\*1, CYP3A5\*1/\*3 của bệnh nhân liên quan có ý nghĩa đến liều Tac tại thời điểm tháng thứ 3 sau ghép, với  $p < 0,01$ .

**Bảng 3.4. Hồi quy đa biến các yếu tố liên quan đến liều Tac tháng thứ 6 sau ghép**

Chỉ số	Hồi quy tuyến tính đa biến		
	R <sup>2</sup>	Hệ số hồi quy	p
Tuổi	0,537	- 0,028	> 0,05
Giới		- 0,125	> 0,05
Cân nặng		0,051	< 0,01
Kiểu gen CYP3A5*1/*1, CYP3A5*1/*3		2,452	< 0,001
MLCT		- 0,003	> 0,05
Số lượng hồng cầu		- 0,495	< 0,05

Kiểu gen CYP3A5\*1/\*1, CYP3A5\*1/\*3, trọng lượng cơ thể và số lượng hồng cầu của bệnh nhân liên quan đến liều Tac, sự khác biệt có ý nghĩa, với  $p < 0,05$ .

**Bảng 3.5. Hồi quy đa biến các yếu tố liên quan đến liều Tac tháng thứ 12 sau ghép**

Chỉ số	Hồi quy tuyến tính đa biến		
	R <sup>2</sup>	Hệ số hồi quy	p
Tuổi	0,465	- 0,034	< 0,05
Giới		- 0,036	> 0,05
Cân nặng		0,055	< 0,01
Kiểu gen CYP3A5*1/*1, CYP3A5*1/*3		2,501	< 0,001
MLCT		- 0,017	> 0,05
Số lượng hồng cầu		0,017	> 0,05

Kiểu gen CYP3A5\*1/\*1, CYP3A5\*1/\*3, tuổi và trọng lượng cơ thể của bệnh nhân có liên quan đến liều Tac ở thời điểm sau ghép 12 tháng, với  $p < 0,01$ .

#### IV. BÀN LUẬN

Biểu đồ 3.1, theo dõi liều Tac trung bình theo kiểu gen tại các thời điểm sau ghép thận. Ở thời điểm sau ghép ngày thứ nhất, liều Tac trung bình ở nhóm bệnh nhân mang kiểu gen CYP3A5\*1/\*1, CYP3A5\*1/\*3 và nhóm bệnh nhân mang kiểu gen CYP3A5\*3/\*3 lần lượt là 5,88 mg/ngày; 6,07 và 5,91, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê, với  $p > 0,05$ . Điều này có thể giải thích là do bệnh nhân thường được chỉ định dùng Tac ngay sau ghép với liều tiêu chuẩn, sau đó căn cứ vào nồng độ đáy Tac máu sẽ chỉnh liều Tac phù hợp cho từng bệnh nhân nên liều Tac trung bình của bệnh nhân không có sự chênh lệch nhiều.

Ở các thời điểm tiếp theo, chúng tôi thu được là liều Tac ở nhóm bệnh nhân mang kiểu gen CYP3A5\*1/\*1, CYP3A5\*1/\*3 luôn cao hơn so với nhóm bệnh nhân mang kiểu gen CYP3A5\*3/\*3 dao động từ 1,37 đến 1,55 lần, sự khác biệt về liều giữa hai nhóm

có ý nghĩa thống kê, với  $p < 0,001$ . Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương đồng với nghiên cứu của tác giả Cheung C. Y. khi khảo sát 67 bệnh nhân ghép thận người Trung Quốc ở các thời điểm 1 tháng, 6 tháng và 12 tháng cũng cho thấy liều Tac ở những bệnh nhân có kiểu gen CYP3A5\*1/\*1, CYP3A5\*1/\*3 cao hơn những bệnh nhân kiểu gen CYP3A5\*3/\*3 từ 1,38 đến 2,2 lần [6].

Trên mô hình hồi quy đa biến, kiểu gen CYP3A5\*1/\*1, CYP3A5\*1/\*3 liên quan có ý nghĩa đến liều Tac ở các thời điểm 1 tháng, 3 tháng, 6 tháng và 12 tháng sau ghép. Kết quả của chúng tôi cũng phù hợp với nghiên cứu của tác giả Kim I. W. và cộng sự nghiên cứu mối tương quan giữa các yếu tố lâm sàng đến liều Tac của 132 bệnh nhân ghép thận từ người cho sống tại Hàn Quốc trong năm đầu tiên sau ghép thận. Các yếu tố lâm sàng bao gồm: biến thể gen CYP3A5, tuổi, giới tính, trọng lượng cơ thể, hematocrit, creatinin máu, albumin máu, mức lọc cầu thận. Kết quả cho thấy biến số biến thể gen CYP3A5 có liên quan đáng kể đến liều Tac ở cả 7 thời điểm (ngày thứ nhất, 7 ngày, 14 ngày, 1

tháng, 3 tháng, 6 tháng và 12 tháng) sau ghép thận [5].

Trong nghiên cứu mà chúng tôi thu thập được, biến số tuổi, trọng lượng cơ thể và số lượng hồng cầu của bệnh nhân cũng là những yếu tố liên quan có ý nghĩa đến liều Tac nhưng không quan sát thấy ở biến số giới tính và mức lọc cầu thận. Tuổi của bệnh nhân liên quan đến liều lượng Tac ở tháng thứ 12 sau ghép, với  $p < 0,05$ . Điều này có thể giải thích: các yếu tố liên quan đến tuổi tác ảnh hưởng đến dược động học của Tac bằng cách ảnh hưởng đến chức năng gan và hoạt động của hệ thống CYP450, sự giảm hoạt động của gen CYP3A theo độ tuổi ngày càng tăng. Theo tác giả Alghamdi A., các thử nghiệm gần đây cho thấy trẻ em với liều lượng Tac được điều chỉnh theo kiểu gen đạt nồng độ mục tiêu nhanh hơn so với người lớn, trẻ em 3,4 - 4,7 ngày so với 2 tuần ở người lớn [7].

Từ kết quả mà chúng tôi thu được thấy rằng trọng lượng cơ thể của bệnh nhân liên quan đáng kể đến liều Tac, chỉ đứng sau biến số biến thể gen CYP3A5. Biến số trọng lượng cơ thể liên quan có ý nghĩa đến liều lượng Tac cho bệnh nhân ở các thời điểm ngày thứ nhất, 3 tháng, 6 tháng và 12 tháng sau ghép, với  $p < 0,01$ . Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng phù hợp với báo cáo kết quả nghiên cứu của tác giả Kim I. W., báo cáo cho rằng trọng lượng cơ thể của bệnh nhân liên quan đáng kể đến liều Tac,  $p < 0,01$  [5]. Nồng độ Tac mục tiêu đạt được sau ghép càng sớm thì khả năng ngăn ngừa thải ghép cấp tính càng hiệu quả. Một số nghiên

cứu đã báo cáo rằng bệnh nhân nhận thận thừa cân có nguy cơ tử vong cao hơn, chức năng thận ghép bị trì hoãn nhiều hơn, gặp nhiều đợt thải ghép cấp tính, nhiễm trùng vết thương và thời gian nằm viện lâu hơn so với những bệnh nhân có chỉ số khối cơ thể bình thường. Theo tác giả Andrews L. M. và cộng sự khi nghiên cứu liều Tac theo cân nặng ở bệnh nhân ghép thận, kết quả cho thấy bệnh nhân thừa cân hoặc béo phì có nồng độ đáy Tac trung bình (15,9 ng/mL) cao hơn đáng kể sau 5 liều Tac không thay đổi so với những bệnh nhân có BMI nhỏ hơn (12,0 ng/mL), với  $p < 0,011$ ; bệnh nhân thừa cân trung bình cần 6 ngày để đạt được nồng độ mục tiêu so với 4,5 ngày ở bệnh nhân có trọng lượng cơ thể bình thường,  $p = 0,083$  [8].

Một biến số nữa trong nghiên cứu có liên quan đến liều Tac mà chúng tôi quan sát được đó là số lượng hồng cầu của bệnh nhân. Số lượng hồng cầu của bệnh nhân liên quan có ý nghĩa đến liều Tac ở thời điểm ngày thứ nhất và tháng thứ 6 sau ghép, với  $p < 0,05$ . Sau khi uống, Tac được hấp thu nhanh chóng và đạt nồng độ đỉnh trong máu sau 30 phút đến một giờ. Trong máu, Tac phân bố và liên kết rộng rãi với các protein trong tế bào máu, chủ yếu là hồng cầu, nồng độ Tac trong máu toàn phần cao hơn nồng độ trong huyết tương khoảng 20 lần [9]. Tác giả Kim I. W. cũng cho rằng Tacrolimus liên kết mạnh với hồng cầu và albumin huyết tương do đó sự phân bố của Tacrolimus giữa máu toàn phần và huyết tương phụ thuộc vào các yếu tố như hematocrit, nồng độ thuốc và nồng độ albumin huyết thanh [5].

**V. KẾT LUẬN**

Bệnh nhân có kiểu gen CYP3A5\*1/\*1, CYP3A5\*1/\*3 cần liều tacrolimus trung bình/ngày cao hơn bệnh nhân có kiểu gen CYP3A5\*3/\*3. Trên mô hình hồi quy đa biến, các biến số kiểu gen CYP3A5\*1/\*1; CYP3A5\*1/\*3, trọng lượng cơ thể, số lượng hồng cầu và tuổi của bệnh nhân liên quan có ý nghĩa đến liều tacrolimus, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ).

**TÀI LIỆU THAM KHẢO**

1. **Hà Phan Hải An** (2021). Sử dụng thuốc có cửa sổ điều trị hẹp trong ghép tạng. Tạp chí Nghiên cứu Y học, 145(9): 300-308.
2. **Li L., Li C. J., Zheng L., et al.** (2011). Tac dosing in Chinese renal transplant recipients: a population-based pharmacogenetics study. Eur J Clin Pharmacol, 67(8): 787-95.
3. **Hesselink D. A., Bouamar R., Elens L., et al.** (2014). The role of pharmacogenetics in the disposition of and response to Tac in solid organ transplantation. Clin Pharmacokinet, 53(2): 123-39.
4. **Stratta P., Quaglia M., Cena T., et al.** (2012). The interactions of age, sex, body mass index, genetics, and steroid weight-based doses on Tac dosing requirement after adult kidney transplantation. European Journal of Clinical Pharmacology, 68(5): 671-680.
5. **Kim I. W., Moon Y. J., Ji E., et al.** (2012). Clinical and genetic factors affecting Tac trough levels and drug-related outcomes in Korean kidney transplant recipients. Eur J Clin Pharmacol, 68(5): 657-69.
6. **Cheung C. Y., Chan K. M., Wong Y. T., et al.** (2020). Influence of CYP3A5 Genetic Polymorphism on Long-Term Renal Function in Chinese Kidney Transplant Recipients Using Limited Sampling Strategy and Abbreviated Area Under the Curve for Tac Monitoring. Prog Transplant, 30(3): 249-253.
7. **Alghamdi A., Seay S., Hooper D. K.** (2023). Tac pharmacokinetics are influenced by CYP3A5, age, and concomitant fluconazole in pediatric kidney transplant patients. Clin Transl Sci., 16(10): 1768-1778.
8. **Andrews L. M., de Winter B. C., Tang J. T., et al.** (2017). Overweight Kidney Transplant Recipients Are at Risk of Being Overdosed Following Standard Bodyweight-Based Tac Starting Dose. Transplant Direct, 3(2): e129.
9. **Elisabet Størset** (2017), Optimizing Tac treatment in kidney transplant recipients, PhD thesis, University of Oslo, 1-46.

## MỨC ĐỘ BIỂU HIỆN CỦA MIR-25, MIR-103 VÀ MIR-181 HUYẾT TƯƠNG Ở BỆNH NHÂN UNG THƯ DẠ DÀY

Nguyễn Nhật Hạ<sup>1</sup>, Đào Phương Giang<sup>2</sup>, Nghiêm Xuân Hoàn<sup>2</sup>,  
Vũ Thị Thu Trang<sup>3</sup>, Đặng Thị Ngọc Dung<sup>1</sup>, Mai Thanh Bình<sup>2</sup>

### TÓM TẮT

**Mục tiêu nghiên cứu:** Khảo sát mức độ biểu hiện của 3 miRNA (miR-25, miR-103 và miR-181) và đánh giá giá trị hỗ trợ chẩn đoán của chúng trên bệnh nhân ung thư dạ dày (UTDD) tại Việt Nam. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang được thực hiện trên 200 bệnh nhân tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 từ tháng 1 đến tháng 12/2023, bao gồm 100 bệnh nhân UTDD và 100 bệnh nhân viêm dạ dày (VDD). Mức độ biểu hiện của miR-25, miR-103 và miR-181 trong huyết tương được xác định bằng kỹ thuật RT-qPCR và phân tích thống kê bằng phần mềm SPSS 27. **Kết quả:** Mức độ biểu hiện của miR-25 và miR-181 tăng có ý nghĩa ở nhóm UTDD so với VDD ( $p < 0.0001$  và  $p = 0.02$ ), trong khi miR-103 không có sự khác biệt rõ ràng ( $p > 0.05$ ). Kết hợp ba miRNA cho giá trị chẩn đoán cao (AUC=0.8996; AIC=142.5). Khi phối hợp ba miRNA với CA19-9, AUC đạt 0.9368 và AIC thấp nhất (68.55), cho thấy hiệu năng chẩn đoán tối ưu. **Kết luận:** Ba miRNA miR-25, miR-103 và miR-181, đặc biệt khi kết hợp với CA19-9, có tiềm năng trở thành bộ dấu ấn sinh học hỗ

trợ chẩn đoán ung thư dạ dày không xâm lấn với AUC=0.9368 (95%CI 0.8910 – 0.9826).

**Từ khóa:** Ung thư dạ dày, microRNA.

### SUMMARY

#### EXPRESSION LEVELS OF PLASMA MICRORNAS, MIR-25, MIR-103 AND MIR-181 IN PATIENTS WITH GASTRIC CANCER

**Objective:** To investigate the expression levels of three microRNAs (miR-25, miR-103, and miR-181) and evaluate their diagnostic value in patients with gastric cancer (GC) in Vietnam. **Materials and Methods:** A cross-sectional descriptive study was conducted on 200 patients at the 108 Military Central Hospital from January to December 2023, including 100 patients with GC and 100 patients with gastritis. The plasma expression levels of miR-25, miR-103, and miR-181 were measured using RT-qPCR, and statistical analyses were performed using SPSS version 27. **Results:** The expression levels of miR-25 and miR-181 were significantly elevated in the GC group compared to the gastritis group ( $p < 0.0001$  and  $p = 0.02$ , respectively), while miR-103 showed no significant difference ( $p > 0.05$ ). The combination of the three miRNAs yielded a high diagnostic value (AUC = 0.8996; AIC = 142.5). When combined with CA19-9, the diagnostic performance was further improved (AUC = 0.9368; AIC = 68.55), indicating optimal diagnostic efficiency. **Conclusion:** The three miRNAs (miR-25, miR-103, and miR-181) particularly in combination with CA19-9, show

<sup>1</sup>Bộ môn Hóa Sinh, Trường Đại học Y Hà Nội

<sup>2</sup>Bệnh viện Trung ương Quân Đội 108

<sup>3</sup>Khoa Hóa Sinh, Bệnh viện Bạch Mai

Chịu trách nhiệm chính: Mai Thanh Bình

Email: maibinhhtieuhoa108@gmail.com

Ngày nhận bài: 1-6-2025

Ngày phản biện: 5-6-2025

Ngày duyệt bài: 8-6-2025

strong potential as a non-invasive biomarker panel for the diagnosis of gastric cancer, with an AUC of 0.9368 (95% CI: 0.8910–0.9826).\

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư dạ dày (UTDD) là bệnh ác tính phổ biến thứ 5 tại Việt Nam và là nguyên nhân gây tử vong do ung thư đứng thứ 3 ở cả hai giới.<sup>1</sup> Tỷ lệ sống sót sau 5 năm là 25.7%. Cơ chế sinh bệnh của ung thư dạ dày rất phức tạp và nhiều yếu tố có thể quy cho ung thư đã được phát hiện, chẳng hạn như nhiễm vi khuẩn *Helicobacter pylori*, viêm teo dạ dày mãn tính, thói quen ăn uống và rối loạn điều hòa gen gây ung thư và gen ức chế khối u.<sup>2</sup>

Một nghiên cứu trước đây đã chỉ ra vai trò của các microRNA (miRNA) trong quá trình phát triển ung thư.<sup>3</sup> Các nghiên cứu trước đây đã chỉ ra rằng hồ sơ biểu hiện miRNA của mô có thể được coi là dấu ấn sinh học chẩn đoán trong ung thư.<sup>4</sup> Tuy nhiên, phương pháp chẩn đoán này còn nhiều hạn chế do mẫu mô khó tiếp cận và quá trình lấy mẫu mang tính xâm lấn. Ngày càng có nhiều nghiên cứu báo cáo rằng miRNA lưu hành có thể được phát hiện một cách ổn định trong nhiều loại dịch cơ thể, bao gồm huyết thanh và huyết tương.<sup>4</sup> MiRNA lưu hành, với tính ổn định cao, đang được xem là một trong những phương pháp chẩn đoán đầy hứa hẹn nhất, vì huyết thanh và huyết tương dễ tiếp cận và không xâm lấn.

Mức độ của ba miRNA (miR-25, miR-103 và miR-181) đã được báo cáo là rối loạn điều hòa trong UTDD.<sup>5-7</sup> Trong nghiên cứu này, chúng tôi khảo sát mức độ biểu hiện của 3 miRNA này và đánh giá giá trị hỗ trợ chẩn đoán của chúng trên bệnh nhân UTDD tại Việt Nam.

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 2.1. Đối tượng nghiên cứu

Tổng cộng có 200 bệnh nhân được đưa vào nghiên cứu mô tả cắt ngang từ 01/2023 đến 12/2023. Gồm 2 nhóm, nhóm ung thư dạ dày (UTDD) và nhóm viêm dạ dày (VDD), khám và điều trị tại các phòng soi và khu điều trị nội trú tiêu hóa của Bệnh viện Trung ương Quân đội 108. Nhóm UTDD gồm 100 bệnh nhân, tiêu chuẩn lựa chọn: chẩn đoán xác định UTDD bằng mô bệnh học. Tiêu chuẩn loại trừ: UTDD đã điều trị, ung thư thứ phát tại dạ dày, đồng thời mắc ung thư cơ quan khác, bệnh nhân không đồng ý tham gia nghiên cứu. Nhóm VDD gồm 100 bệnh nhân, tiêu chuẩn lựa chọn: nội soi dạ dày không có hình ảnh u, ổ loét lành tính (kết quả giải phẫu bệnh). Tiêu chuẩn loại trừ: mắc ung thư cơ quan khác, loét thực quản hoặc hành tá tràng, bệnh nhân không đồng ý tham gia nghiên cứu.

Mẫu bệnh phẩm: 4ml mẫu máu toàn phần được thu thập bằng ống EDTA, ly tâm và tách huyết tương trong vòng 4h và bảo quản -80°C cho đến khi phân tích.

### 2.2. Tách chiết RNA (Sử dụng kit của hãng nào? Quy trình lấy từ đâu?) và tổng hợp cDNA

Mẫu bệnh phẩm được tách RNA theo phương pháp cổ điển sử dụng Trizol theo quy trình chuẩn của trung tâm nghiên cứu y học Việt Đức và trung tâm xét nghiệm Bệnh viện Trung ương Quân đội 108. Các mẫu bệnh phẩm huyết tương được lấy từ tủ -80°C và được rã đông trên đá trong khoảng 30 phút, sau đó mẫu được đem đi ly tâm lạnh 4°C trong 5 phút với tốc độ 4.400g. Hút 300µL huyết tương, thêm vào 600µL Trizol, vortex đều tạo thành một khối dung dịch đồng nhất trong 5 phút. Thêm 400µL Chloroform, đảo đều, tiếp tục để trên đá

trong 10 phút. Các mẫu trên sau đó được đem đi ly tâm phân pha trong 20 phút, tốc độ 13.200rpm ở 4°C. Dung dịch sau ly tâm được chia thành 3 pha, hút cẩn thận pha trên sang một ống eppendorf và thêm isopropanol với tỉ lệ 1:1 so với dung dịch mẫu. Tiếp tục ly tâm trong 30 phút với tốc độ 13.200rpm ở 4°C, sau đó loại bỏ dịch nổi. Làm khô tự nhiên trong 1h. Hòa tan RNA bằng 60µL DEPC và ủ ở 65°C trong khoảng 5 phút để hòa tan đều. Mẫu RNA sau đó được bảo quản ở tủ lạnh -80°C.

**Tổng hợp cDNA:** Sử dụng RNA để tổng hợp cDNA, sử dụng kit thương mại ThermoFisher dựa trên hướng dẫn chi tiết của bộ sinh phẩm.

### 2.3. Đánh giá mức độ biểu hiện của miRNA bằng RT-qPCR

Mức độ biểu hiện của miRNA của mẫu nghiên cứu được xác định bằng kỹ thuật Realtime-PCR sử dụng môi đặc hiệu Stem-loop của hãng SYNBIO.(Trình tự môi, nhà cung cấp, chu kỳ luân nhiệt?). Phản ứng qPCR có tổng thể tích là 10µL (4.6µl khuôn cDNA, 5µl Master mix 2x Realtime PCR, 0.4µl môi F/R 10 pM). Điều kiện phản ứng qPCR gồm bước biến tính ban đầu (95°C, 2 phút) và (95°C, 5 giây), 40 chu kỳ biến tính 52°C, 10 giây và kéo dài ở 72°C, 10 giây. Kết quả Realtime PCR của mẫu bệnh và mẫu chứng được phân tích bằng phương pháp định lượng tương đối  $2^{-\Delta\Delta Ct}$  của Livak<sup>8</sup> với miR-16 là miRNA tham chiếu

**Bảng 1: Trình tự môi đặc hiệu**

MiRNA	Stem-loop primer	Forward primer	Universal reverse primer
miR-16	GTCGTATCCAGTGCAGGGTCCGAGGT ATCGCACTGGATACGACCGCCAA	CGCGCTAGCAGC ACGTAAATA	GTGCAGGGTC CGAGGT
miR-25	GTTGGCTCTGGTGCAGGGTCCGAGGT ATTCGCACCAGAGCCAACCAATTG	GTGCATTGCACT TGTCTCG	
miR-103	GTTGGCTCTGGTGCAGGGTCCGAGGT ATTCGCACCAGAGCCAACCAAGGC	GTGTTTTGGCTT CTTTACAGTGC	
miR-181	GTTGGCTCTGGTGCAGGGTCCGAGGT ATTCGCACCAGAGCCAAC ACCCAC	GTTTGAACATTC ATTGCTGTGC	

### 2.4. Phân tích thống kê

Phần mềm SPSS 27.0.1 và Prism 10.5.0 được sử dụng để phân tích thống kê. Sự khác biệt giữa hai nhóm nghiên cứu được kiểm tra bằng cách sử dụng kiểm định Chi bình phương cho các biến định tính và Student's t-test cho các biến định lượng. Các mô hình hồi quy logistic đơn biến và đa biến được áp dụng để xác định các yếu tố liên quan đến ung thư dạ dày. So sánh giá trị chẩn đoán của các dấu ấn sinh học bằng cách so sánh diện

tích dưới đường cong (AUC) của các dấu ấn sinh học. Mức ý nghĩa là  $p < 0,05$  (mô tả chi tiết: biểu diễn số liệu, độ nhạy? độ đặc hiệu? AUC, ROC...?).

### 2.5. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu đã được phê duyệt bởi Hội đồng Y Đức của Bệnh viện Trung ương Quân đội 108, Hà Nội, Việt Nam. Tất cả các thí nghiệm đã được thực hiện theo các hướng dẫn và quy định có liên quan.

### III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

#### 3.1. Đặc điểm nhóm nghiên cứu

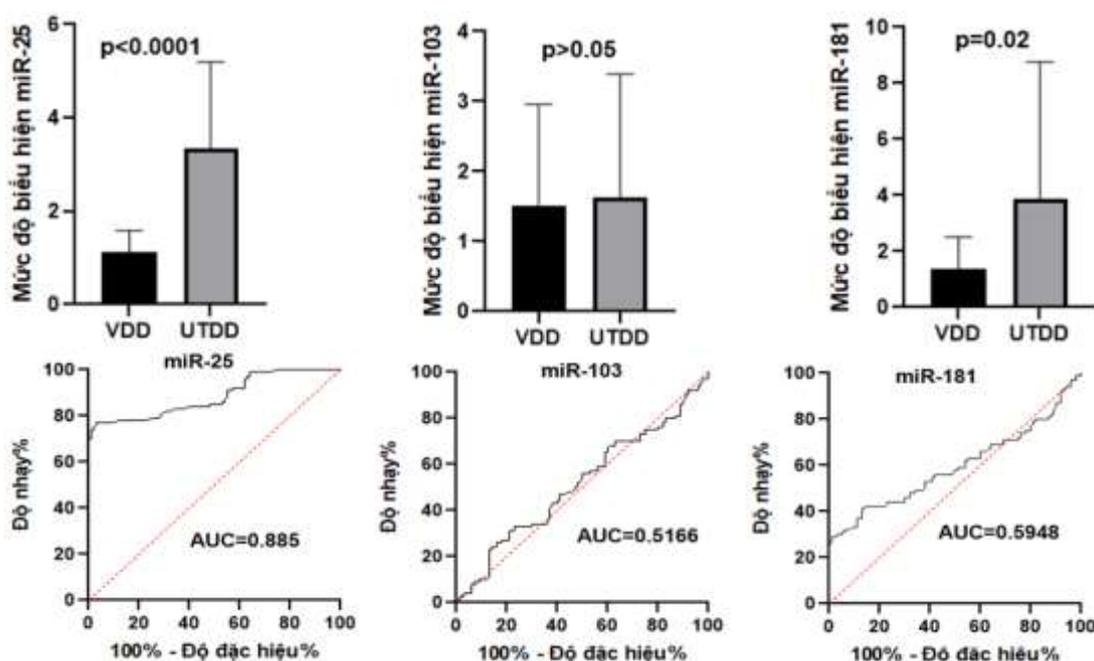
**Bảng 2: Đặc điểm của nhóm nghiên cứu**

Đặc điểm		VDD	UTDD	p
Tuổi ( $\bar{x}\pm SD$ )		58.95 $\pm$ 13.39	63.59 $\pm$ 11.31	0.058
Giới n(%)	Nam	83(83.0)	73(73.0)	0.088
	Nữ	17(17.0)	27(27.0)	
CA72-4 ( $\bar{x}\pm SD$ )		2.28 $\pm$ 4.78	8.4 $\pm$ 30.38	<0.001
CA19-9 ( $\bar{x}\pm SD$ )		8.03 $\pm$ 7.62	16.30 $\pm$ 24.45	0.061
Giai đoạn n(%)	Tis	-	3(3.0)	-
	I		27(27.0)	
	II		20(20.0)	
	III		25(25.0)	
	IV		25(25.0)	

**Nhận xét:** Nhóm UTDD có độ tuổi trung bình không khác biệt so với nhóm VDD ( $p=0.058$ ). Nam giới chiếm tỷ lệ cao hơn ở cả hai nhóm và không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về giới giữa hai nhóm nghiên cứu ( $p=0.088$ ). Nồng độ CA72-4 có giá trị trung bình cao hơn đáng kể ở nhóm UTDD

( $p<0.0001$ ). Nồng độ CA19-9 trung bình ở nhóm UTDD cao hơn VDD tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ( $p=0.088$ ).

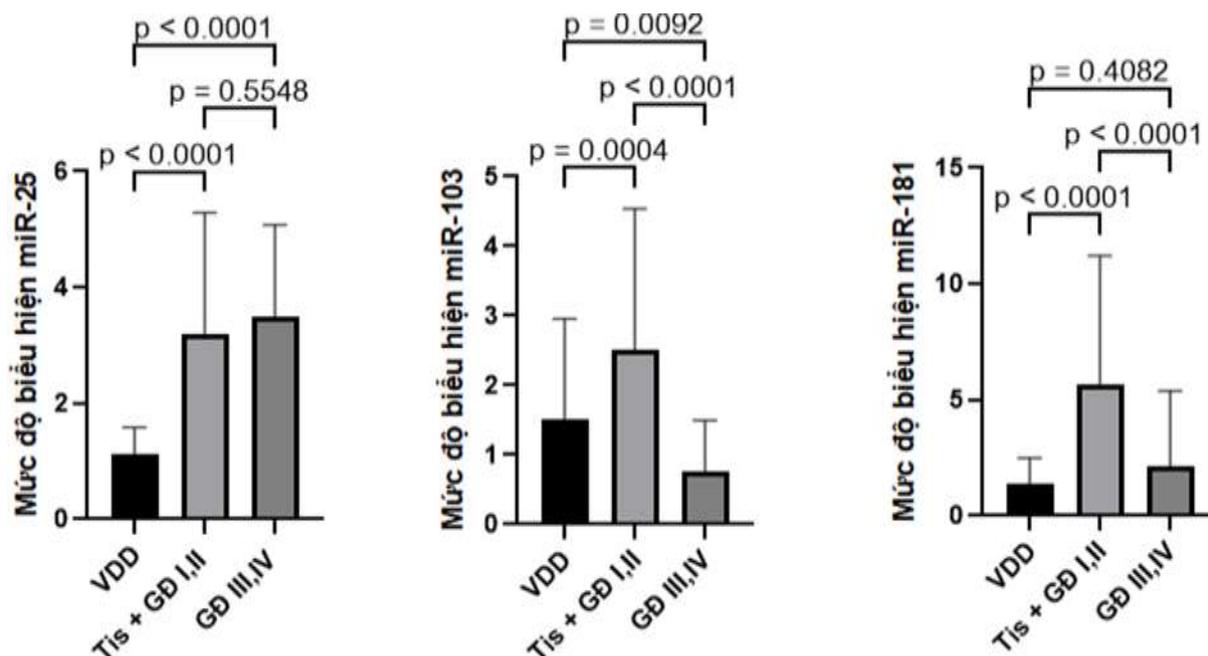
#### 3.2. Mức độ biểu hiện của miR-25, miR-103 và miR-181 trên bệnh nhân ung thư dạ dày



**Hình 1: Mức độ biểu hiện của miR-25, miR-103 và miR-181 huyết tương ở nhóm viêm dạ dày và ung thư dạ dày**

**Nhận xét:** Mức độ biểu hiện của miR-25 và miR-181 cao hơn đáng kể trong huyết tương của bệnh nhân UTDD so với nhóm VDD ( $p < 0.0001$  và  $p = 0.02$ ), trong khi mức độ biểu hiện của miR-103 không có sự khác biệt giữa hai nhóm nghiên cứu ( $p > 0.05$ ).

Phân tích đường cong ROC cho thấy miR-25 là dấu ấn sinh học có giá trị để phân biệt UTDD và VDD với  $AUC = 0.885$ , tuy nhiên miR-103 và miR-181 không có giá trị chẩn đoán phân biệt ( $AUC = 0.5166$  và  $0.5948$ ).



**Hình 2:** Mức độ biểu hiện của miR-25, miR-103 và miR-181 ở các giai đoạn ung thư sớm và giai đoạn tiến triển

**Nhận xét:** Mức độ biểu hiện của miR-25 tăng có ý nghĩa ở nhóm ung thư giai đoạn sớm và giai đoạn tiến triển so với nhóm VDD ( $p < 0.0001$ ), không có sự khác biệt giữa hai nhóm ung thư. Mir-103 cho thấy mức độ biểu hiện khác biệt có ý nghĩa ở ba nhóm ( $p < 0.05$ ). Mir-181 có biểu hiện cao nhất ở

nhóm giai đoạn sớm so với nhóm VDD ( $p < 0.0001$ ), nhưng giảm ở giai đoạn ung thư tiến triển ( $p < 0.0001$ ) và không có sự khác biệt so với nhóm VDD ( $p = 0.4082$ ).

### 3.3. Giá trị hỗ trợ chẩn đoán ung thư dạ dày của miR-25, miR-103 và miR-181

**Bảng 3:** Giá trị chẩn đoán ung thư dạ dày khi kết hợp các dấu ấn sinh học

Dấu ấn sinh học	AUC	95%CI	AIC
CA72-4	0.6580	0.5763 – 0.7398	233.5
CA19-9	0.6043	0.4971 – 0.7115	147.8
miR-25 + miR-103	0.8874	0.8408 – 0.9340	149.9

miR-25 + miR-181	0.8885	0.8414 – 0.9356	147.3
miR-103 + miR-181	0.7760	0.7135 – 0.8385	220.7
miR-25 + miR-103 + miR-181	0.8996	0.8567 – 0.9425	142.5
3miRNA + CA72-4	0.9317	0.8953 – 0.9681	110.2
3miRNA + CA19-9	0.9368	0.8910 – 0.9826	68.55
3miRNA + CA72-4+ CA19-9	0.9364	0.8900 – 0.9829	69.65

**Nhận xét:** CA72-4 và CA19-9 có khả năng chẩn đoán chấp nhận được, với AUC lần lượt là 0.6580 và 0.6043. Khi phối hợp mô hình gồm miR-25, miR-103, miR-181 cho diện tích dưới đường cong AUC=0.8996, tăng so với AUC của các miRNA đơn độc và 2 miRNA kết hợp. Khi phối hợp mô hình gồm 3miRNA, CA19-9 và hoặc CA72-4 cho diện tích dưới đường cong AUC lần lượt là 0.9368, 0.9317 và 0.9364, tăng so với khi sử dụng CA19-9 hoặc CA72-4 đơn độc hay chỉ kết hợp các miRNA. Sự kết hợp 3miRNA và CA19-9 cho diện tích dưới đường cong cao nhất (AUC=0.9368) và AIC thấp nhất(68.55).

#### IV. BÀN LUẬN

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy miR-25 và miR-181 có mức độ biểu hiện tăng có ý nghĩa ở bệnh nhân ung thư dạ dày (UTDD) so với nhóm viêm dạ dày (VDD), trong khi miR-103 không có sự khác biệt rõ rệt. Điều này phù hợp với các nghiên cứu trước đây cho rằng miR-25 và miR-181 đóng vai trò trong tiến trình sinh ung thư và di căn ở nhiều loại ung thư, bao gồm cả UTDD.<sup>6,7</sup> MiR-25 đã được báo cáo có vai trò thúc đẩy tăng sinh tế bào ung thư và apoptosis bằng cách nhắm mục tiêu EGR2.<sup>6</sup> Biểu hiện cao miR-181 có liên quan đến quá

trình gây UTDD, thông qua việc tăng biểu hiện CDC25A, Bcl-2 và làm giảm biểu hiện của protein Bax trong các dòng tế bào UTDD.<sup>7</sup>

Mặc dù miR-103 từng được báo cáo là có biểu hiện bất thường trong UTDD, kết quả nghiên cứu của chúng tôi không ghi nhận sự khác biệt có ý nghĩa giữa nhóm bệnh và nhóm chứng.<sup>5</sup> Điều này có thể do đặc điểm dân số nghiên cứu hoặc sự khác biệt trong thiết kế nghiên cứu và phương pháp phát hiện miRNA.

Khi phân tích theo giai đoạn bệnh, chúng tôi nhận thấy miR-25 duy trì mức biểu hiện cao ở cả giai đoạn sớm và giai đoạn tiến triển, trong khi miR-181 chỉ tăng rõ ở giai đoạn sớm và giảm trở lại ở giai đoạn muộn. Đây là một đặc điểm đáng chú ý cho thấy miR-181 có thể có giá trị đặc biệt trong phát hiện ung thư dạ dày giai đoạn sớm, gợi mở tiềm năng ứng dụng sàng lọc không xâm lấn.

Về mặt giá trị chẩn đoán, tổ hợp 3 miRNA (miR-25, miR-103 và miR-181) cho diện tích dưới đường cong (AUC) cao (0.8996), vượt trội so với các miRNA đơn độc hoặc cặp đôi. Khi kết hợp tổ hợp này với chất chỉ điểm huyết thanh CA19-9, mô hình đạt AUC cao nhất (0.9368) và AIC thấp nhất (68.55), cho thấy hiệu năng chẩn đoán tối ưu. Điều này cho thấy sự kết hợp giữa dấu ấn

phân tử và dấu ấn huyết thanh truyền thống có thể mang lại giá trị lâm sàng vượt trội hơn từng thành phần đơn lẻ.

So sánh với CA72-4 và CA19-9 đơn thuần (AUC lần lượt là 0.6580 và 0.6043), các miRNA cho hiệu quả chẩn đoán vượt trội, đặc biệt trong bối cảnh chẩn đoán sớm và không xâm lấn. Đây là hướng đi phù hợp trong y học chính xác hiện đại, nơi các dấu ấn sinh học mới được kỳ vọng sẽ hỗ trợ phát hiện sớm và phân tầng nguy cơ cho bệnh nhân.

Tuy nhiên, nghiên cứu này vẫn còn một số hạn chế như cỡ mẫu tương đối nhỏ và chỉ tiến hành tại một trung tâm. Ngoài ra, chưa có theo dõi dọc để đánh giá giá trị tiên lượng. Do đó, các nghiên cứu đa trung tâm với cỡ mẫu lớn và thời gian theo dõi dài hơn là cần thiết để xác nhận kết quả và mở rộng ứng dụng lâm sàng.

## V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu cho thấy miR-25 và miR-181 có mức độ biểu hiện tăng đáng kể trong huyết tương bệnh nhân ung thư dạ dày, đặc biệt ở giai đoạn sớm, cho thấy tiềm năng ứng dụng trong sàng lọc và chẩn đoán sớm. Tổ hợp ba miRNA (miR-25, miR-103 và miR-181) có giá trị chẩn đoán cao, và hiệu quả được nâng cao hơn nữa khi kết hợp với CA19-9. Mô hình kết hợp này cho AUC đạt 0.9368, khẳng định vai trò của bộ dấu ấn sinh

học không xâm lấn trong hỗ trợ chẩn đoán ung thư dạ dày.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Cancer Today.** <https://gco.iarc.who.int/today/>.
2. **Wang, J., Yu, J.-C., Kang, W.-M. & Ma, Z.-Q.** Treatment strategy for early gastric cancer. *Surg. Oncol.* 21, 119–123 (2012).
3. **Jay, C., Nemunaitis, J., Chen, P., Fulgham, P. & Tong, A. W.** miRNA profiling for diagnosis and prognosis of human cancer. *DNA Cell Biol.* 26, 293–300 (2007).
4. **Mattie, M. D. et al.** Optimized high-throughput microRNA expression profiling provides novel biomarker assessment of clinical prostate and breast cancer biopsies. *Mol. Cancer* 5, 24 (2006).
5. **Zheng, J., Liu, Y., Qiao, Y., Zhang, L. & Lu, S.** miR-103 Promotes Proliferation and Metastasis by Targeting KLF4 in Gastric Cancer. *Int. J. Mol. Sci.* 18, 910 (2017).
6. **Yang, L. et al.** miR-25 Regulates Gastric Cancer Cell Growth and Apoptosis by Targeting EGR2. *Front. Genet.* 12, 690196 (2021).
7. **Yu, J. et al.** MicroRNA-181a promotes cell proliferation and inhibits apoptosis in gastric cancer by targeting RASSF1A. *Oncol. Rep.* 40, 1959–1970 (2018).
8. **Analyzing real-time PCR data by the comparative CT method | Nature Protocols.** <https://www.nature.com/articles/nprot.2008.73>.

## ĐẶC ĐIỂM PHÂN MẢNH DNA NGOẠI BÀO TRONG HUYẾT TƯƠNG NGƯỜI BỆNH UNG THƯ DẠ DÀY TẠI BỆNH VIỆN ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI

Hà Thị Phương Dung<sup>1,2</sup>, Nguyễn Thị Phương<sup>2</sup>, Ngô Thị Ngọc<sup>2</sup>,  
Nguyễn Minh Châu<sup>2</sup>, Phạm Văn Hoài<sup>2</sup>, Nguyễn Văn Dược<sup>2</sup>,  
Đặng Thị Ngọc Dung<sup>1</sup>, Võ Đắc Hồ<sup>3</sup>, Trần Lê Sơn<sup>3</sup>

### TÓM TẮT

**Mục tiêu nghiên cứu:** Khảo sát các đặc điểm phân mảnh cfDNA trong huyết tương người bệnh ung thư dạ dày (UTDD). **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Thiết kế mô tả cắt ngang gồm 30 bệnh nhân UTDD (giai đoạn I–III) và 30 người khỏe mạnh tương đồng tuổi, giới. Máu tĩnh mạch được tách huyết tương, cfDNA được phân tích bằng kỹ thuật giải trình tự thế hệ mới (NGS). **Kết quả:** Nhóm bệnh có nồng độ cfDNA cao hơn rõ rệt nhóm chứng (0.457 và 0.224 ng/μl,  $p = 0.0000$ ). Tỷ lệ đoạn cfDNA ngắn (100–150 bp) cao hơn, đoạn dài (>175 bp) thấp hơn ở nhóm bệnh. Nhóm UTDD giai đoạn II có nhiều phân mảnh ngắn hơn nhóm giai đoạn I và III. Tỷ lệ đoạn cfDNA ngắn/tổng số cao hơn ở nhóm bệnh trên hầu hết các nhiễm sắc thể. Một số motif 4-mer, đặc biệt AAGG, tăng đáng kể ở nhóm bệnh ( $p < 0.05$ ). **Kết luận:** cfDNA thể hiện sự khác biệt rõ rệt giữa bệnh nhân UTDD và người khỏe mạnh, cho thấy tiềm năng lớn trong chẩn đoán sớm và theo dõi ung thư dạ dày bằng phương pháp ít xâm lấn.

**Từ khóa:** DNA ngoại bào, Ung thư dạ dày

**Viết tắt:** cfDNA: cell free DNA, UTDD: Ung thư dạ dày

<sup>1</sup>Đại học Y Hà Nội

<sup>2</sup>Bệnh viện Đại học Y Hà Nội

<sup>3</sup>Viện Di truyền y học

Chịu trách nhiệm chính: Hà Thị Phương Dung

Email: dunghp0506@hmu.edu.vn

Ngày nhận bài: 1-6-2025

Ngày phản biện: 6-6-2025

Ngày duyệt bài: 8-6-2025

### SUMMARY

#### INVESTIGATION OF CELL-FREE DNA FRAGMENTATION CHARACTERISTICS IN PLASMA OF GASTRIC CANCER PATIENTS AT HANOI MEDICAL UNIVERSITY HOSPITAL

**Objective:** To assess cfDNA fragmentomic profiles in plasma from gastric cancer (GC) patients. **Subjects and Methods:** A cross-sectional study including 30 GC patients (stages I–III) and 30 age- and sex-matched healthy controls. Plasma was isolated from venous blood, and cfDNA characteristics were analyzed via next-generation sequencing (NGS). **Results:** cfDNA concentration was significantly higher in GC patients than controls (0.457 vs. 0.224 ng/μl,  $p = 0.0000$ ), with no significant variation across TNM stages. GC patients had more short fragments (100–150 bp) and fewer long ones (>175 bp). Stage II showed more short fragments than stages I and III. The short-to-total fragment ratio was higher in GC across most chromosomes. The 4-mer motif AAGG was significantly elevated ( $p < 0.05$ ). **Conclusion:** cfDNA profiles differ markedly between GC patients and healthy individuals, supporting its value for early, non-invasive cancer diagnosis and monitoring.

**Keywords:** cell free DNA, Gastric cancer,

**Acronyms:** cfDNA: cell free DNA, GC: Gastric cancer

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư dạ dày (UTDD) là bệnh lý ác tính phổ biến thứ năm và là nguyên nhân gây tử vong đứng thứ ba trên toàn cầu cũng như tại Việt Nam<sup>1</sup>. Dù đã đạt nhiều tiến bộ trong dự phòng và điều trị, UTDD vẫn là thách thức lớn do phần lớn bệnh nhân chỉ được phát hiện ở giai đoạn muộn.

Hiện nay, một số xét nghiệm như nội soi tiêu hóa trên, xét nghiệm vi khuẩn *H. pylori*, pepsinogen huyết tương, và các dấu ấn khối u (CA72-4, CA19-9, CEA) đã được ứng dụng trong lâm sàng để hỗ trợ chẩn đoán UTDD. Tuy nhiên, các phương pháp này còn nhiều hạn chế như tính chất xâm lấn, chi phí cao và độ nhạy đặc hiệu chưa tối ưu, dẫn đến tỷ lệ dương tính giả và âm tính giả đáng kể<sup>2</sup>. Do đó, cần thiết phát triển các phương pháp sàng lọc ít xâm lấn, độ chính xác cao.

**Sinh thiết lỏng** là công nghệ nổi bật cho phép phát hiện đặc điểm phân tử của tế bào ung thư thông qua các thành phần như tế bào u lưu hành (CTC), cfDNA, cfRNA, exosome trong máu<sup>3</sup>. Trong đó, **cfDNA** nổi bật nhờ nhiều ưu điểm vượt trội: có thể phát hiện bất thường từ giai đoạn sớm, cho phép sàng lọc nhiều loại ung thư đồng thời, truy xuất nguồn gốc mô học của khối u, ít xâm lấn và an toàn. Đặc biệt, cfDNA phản ánh toàn diện bộ gen khối u, bất chấp sự không đồng nhất nội tại, hỗ trợ cá thể hóa điều trị và theo dõi tái phát<sup>4</sup>. Nồng độ cfDNA tăng cao trong máu cũng được ghi nhận là dấu hiệu tiên lượng xấu ở nhiều loại ung thư, bao gồm UTDD.

Theo dõi cfDNA không chỉ góp phần đánh giá tiên lượng mà còn phản ánh đáp ứng điều trị trong nhiều bệnh ung thư<sup>3</sup>. Do đó, nghiên cứu với mục tiêu: **“Khảo sát các đặc điểm phân mảnh cfDNA trong huyết tương người bệnh ung thư dạ dày”**.

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 2.1 Đối tượng nghiên cứu

- **Nhóm bệnh (n = 30)**: Bệnh nhân ung thư biểu mô dạ dày giai đoạn I–III A, điều trị tại Bệnh viện Đại học Y Hà Nội từ 10/2024 đến 04/2025. Tiêu chuẩn lựa chọn gồm chẩn đoán xác định qua nội soi, sinh thiết và phân giai đoạn theo hệ thống TNM của AJCC/UICC. Loại trừ các trường hợp ung thư khác, đã điều trị can thiệp, ung thư di căn (giai đoạn IIIB–IV) hoặc không đồng ý tham gia.

- **Nhóm chứng (n = 30)**: Người không mắc ung thư dạ dày đến khám tại Bệnh viện Đại học Y Hà Nội trong cùng thời gian. Được lựa chọn tương đồng về tuổi ( $\pm 5$  tuổi) và giới, có kết quả nội soi và/hoặc giải phẫu bệnh loại trừ ung thư. Loại trừ nếu không đồng ý tham gia nghiên cứu.

### 2.2. Phương pháp nghiên cứu

- Thiết kế nghiên cứu: nghiên cứu mô tả cắt ngang

+ Phương pháp chọn mẫu: Lấy 10mL máu ngoại vi của đối tượng nghiên cứu vào ống Cell-Free DNA BCT tube (Streck, Mỹ cung cấp), chọn mẫu không bị vỡ hồng cầu.

- Các biến số/chỉ số nghiên cứu:

+ Đặc điểm chung: tuổi, giới, giai đoạn bệnh UTDD theo TNM

+ Đặc điểm của phân mảnh cfDNA:

➤ Nồng độ cfDNA: cfDNA concentration

➤ Chiều dài đoạn cfDNA: FLEN – fragment length distribution, LONG – long fragment count, SHORT – short fragment count, TOTAL – all fragment count, RATIO – ratio of short/total fragment,

➤ Đặc điểm EM: 4-mer end motif.

- Phương pháp phân tích mẫu:

+ Ly tâm mẫu máu ở (2000×g trong 10 phút và 16,000×g trong 10 phút), tách

cfDNA trong huyết tương bằng bộ kit tách chiết MagMAX cell-free DNA (Thermo Fisher, Mỹ cung cấp);

+ Đo nồng độ cfDNA: Sử dụng hệ thống QuantiFluor dsDNA (Promega, USA).

+ Chuẩn bị thư viện cfDNA bằng kit NEBNext® Ultra™ II DNA Library Prep Kit

+ Giải trình tự gene trên hệ thống MGI (Trung Quốc)

➤ Phân tích chiều dài đoạn cfDNA (FLEN, SHORT, LONG, TOTAL, RATIO): Trích xuất chiều dài đoạn từ 100–250 bp, gồm 151 chiều dài có thể phân tích. Tính tần suất (%): Tỷ lệ số đoạn có chiều dài xác định chia cho tổng đoạn có chiều dài 100–250 bp. Phân vùng genome: Chia genome thành 588 vùng không chồng lặp, mỗi vùng dài 5 Mb. Phân loại đoạn: Short: 100–150 bp, Long:

151–250 bp, RATIO: Short/Total. Chuẩn hóa dữ liệu theo Z-score.

➤ Phân tích đặc tính EM: Dựa vào genome chuẩn hg19 để xác định 4-mer đầu tiên, có 256 tổ hợp 4-mer (A, T, C, G). Tính tần suất xuất hiện của từng motif: số reads chứa motif / tổng số reads → tạo vector 256 chiều cho mỗi mẫu.

**2.3. Phương pháp xử lý số liệu:** Số liệu được thu thập và xử lý bởi phần mềm Python phiên bản 3.11.0

**2.4. Đạo đức trong nghiên cứu:** Nghiên cứu được hội thông qua đội đồng đạo đức trong nghiên cứu y sinh học, trường Đại học Y Hà Nội số 1569/GCN-HMUIRB ngày 17/9/2024. Các thông tin liên quan đến bệnh nhân được bảo mật.

### III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

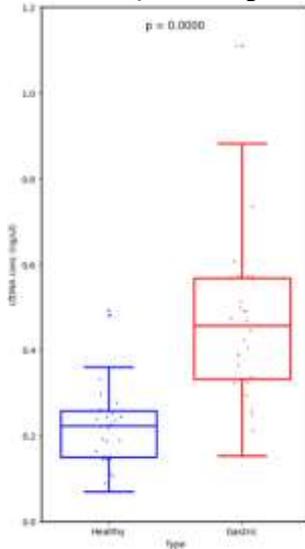
#### 3.1. Đặc điểm nhóm nghiên cứu

**Bảng 1: Đặc điểm chung của nhóm nghiên cứu**

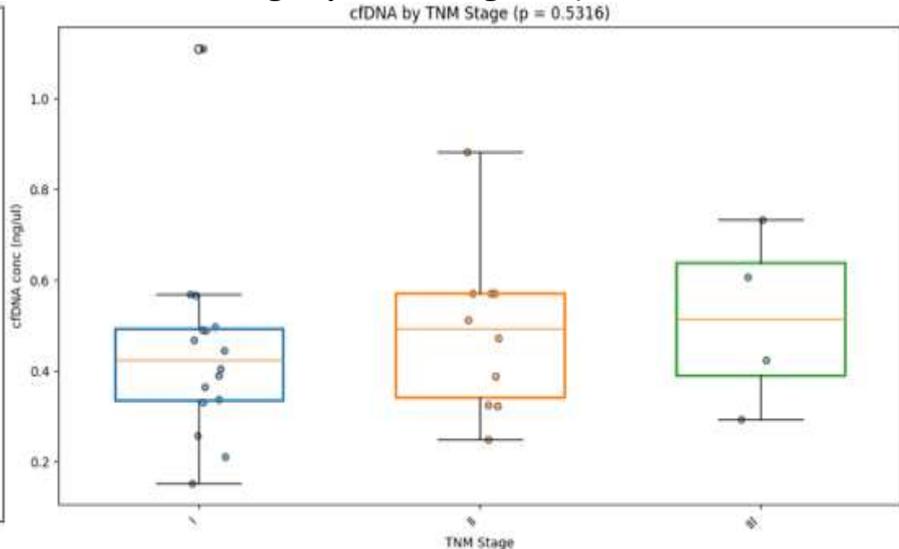
		Nhóm chứng		Nhóm bệnh		p
		N	%	N	%	
<b>Giới</b>	Nam	20	66.7	20	66.7	1
	Nữ	10	33.3	10	33.3	
	Tổng	30	100	30	100	
<b>Tuổi</b>	Mean	58.7	8.12	59.07	12.26	0.89
	Min	40		35		
	Max	72		86		
<b>Giai đoạn theo TNM</b>	IA			12	40	
	IB			4	13.33	
	IIA			8	26.67	
	IIB			2	6.67	
	IIIA			4	13.33	
	Tổng			30	100	

**Nhận xét:** Nhóm chứng và nhóm bệnh có 30 mẫu mỗi nhóm, trong đó không có sự khác biệt có ý nghĩa về giới và tuổi với  $p > 0.05$  (Chi-squared test). Trong nhóm bệnh, phân bố giai đoạn ung thư từ I, II và III theo tỷ lệ lần lượt là 53.33%, 33.34% và 13.33%.

### 3.2. Đặc điểm phân mảnh cfDNA trong huyết thanh người bệnh UTDD



Hình 1a

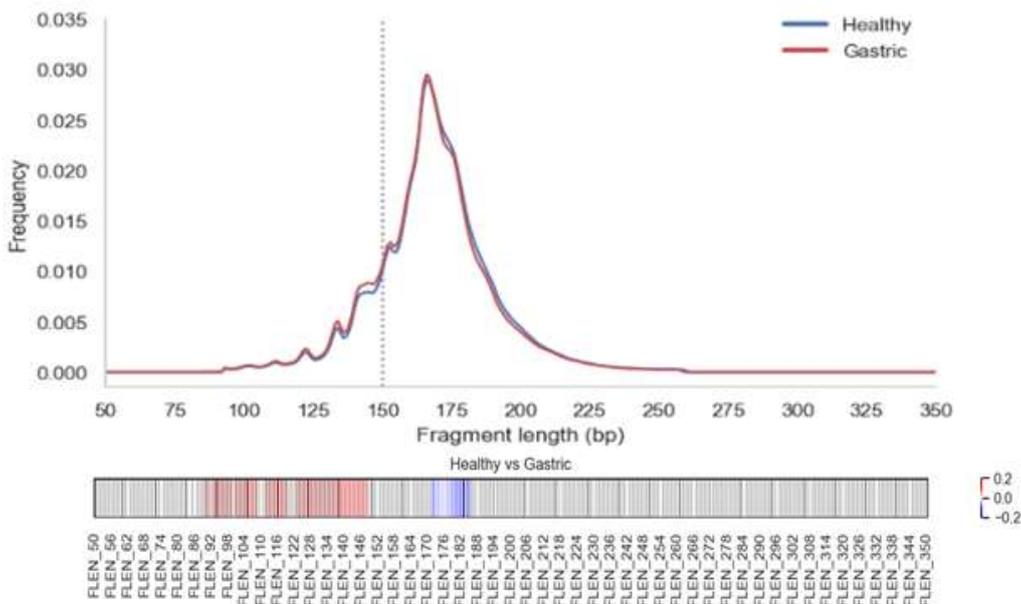


Hình 1b

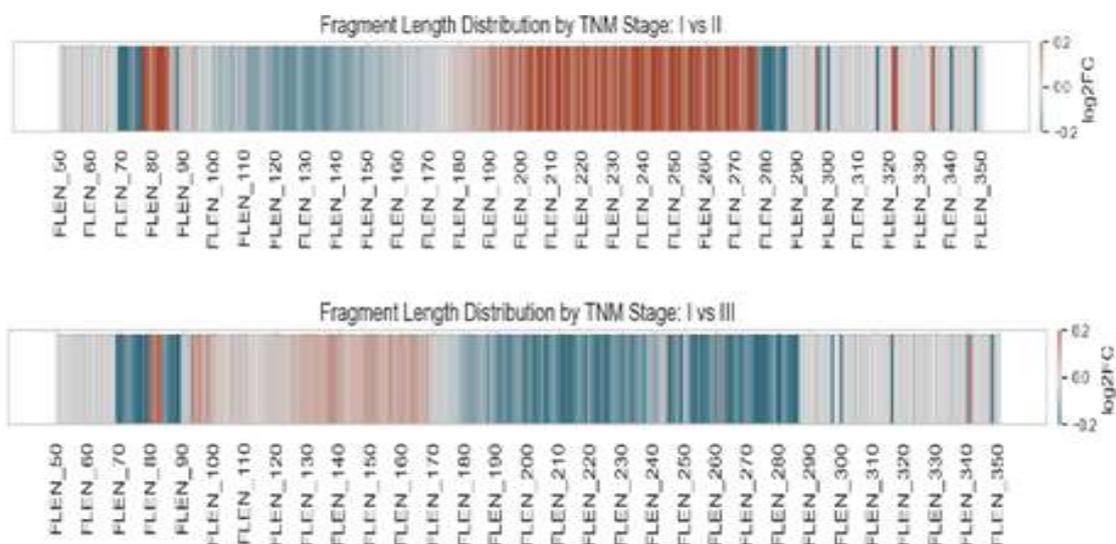
Hình 1. Nồng độ cfDNA

Hình 1a: Nồng độ cfDNA trung bình trong nhóm UTDD (Gastric) là 0.457 ng/μl (95%CI: 0.376-0.505 ng/μl) cao hơn nhóm chứng (Healthy) là 0.224 ng/μl (95%CI: 0.164-0.250 ng/μl), khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p = 0.0000$  (Mann-Whitney U Test)

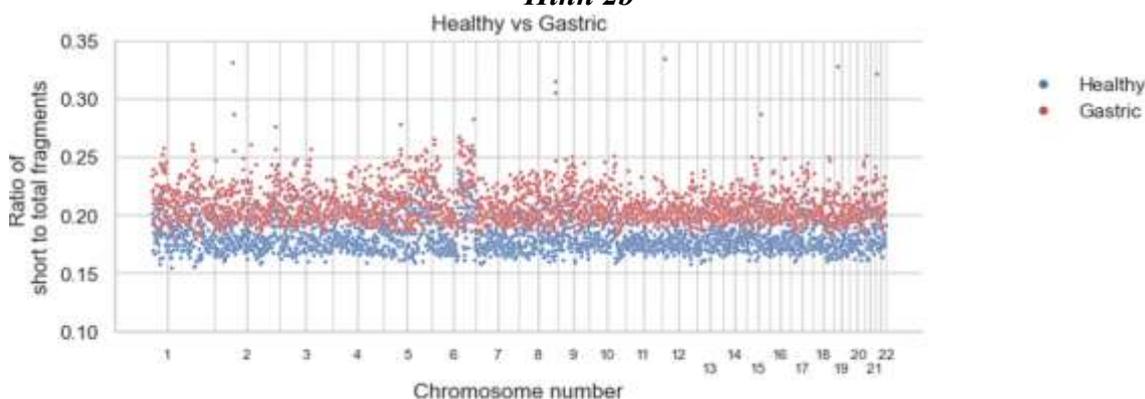
Hình 1b: Nồng độ cfDNA giữa 3 nhóm UTDD phân giai đoạn theo TNM gồm I, II và III có xu hướng tăng theo giai đoạn nhưng sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê, với  $p = 0.5316$  (Kruskal-Wallis test).



Hình 2a



Hình 2b



Hình 2c

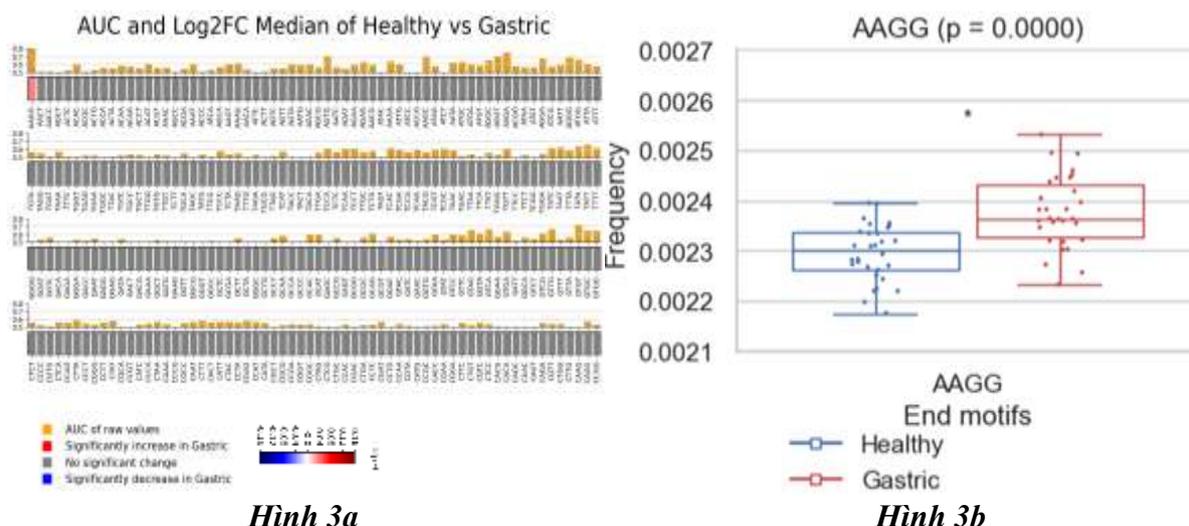
### Hình 2. Đặc điểm chiều dài phân mảnh cfDNA

Hình 2a: Sự khác biệt về chiều dài các phân mảnh cfDNA giữa nhóm UTDD (Gastric) và nhóm chứng (Healthy) tính theo giá trị Log2 Fold change cho thấy các vùng tăng tần suất xuất hiện (màu đỏ), giảm tần suất xuất hiện (màu xanh) hoặc tần suất không có sự khác biệt (màu xám). Cụ thể, tần suất xuất hiện phân mảnh cfDNA có chiều dài trong khoảng (100-150 bp) ở nhóm UTDD (Gastric) cao hơn nhóm chứng (Healthy). Trong khi, phân mảnh cfDNA có chiều dài lớn hơn (175-185 bp) có tần suất xuất hiện thấp hơn.

Hình 2b: Sự khác biệt về chiều dài các phân mảnh cfDNA trong nhóm UTDD được

phân giai đoạn theo TNM gồm I, II và III tính theo giá trị Log2 Fold change cho thấy, nhiều vùng màu đỏ thể hiện vùng chiều dài cfDNA gặp nhiều hơn ở nhóm giai đoạn II so với nhóm giai đoạn I thì ít gặp hơn ở nhóm giai đoạn III và ngược lại với vùng màu xanh.

Hình 2c: Cho thấy tỷ lệ các phân mảnh cfDNA ngắn so với tổng số các phân mảnh cfDNA (Ratio of short to total fragments) trong nhóm UTDD (Gastric) có xu hướng cao hơn nhóm chứng (Healthy) ở hầu hết các vùng gene trên toàn bộ 22 nhiễm sắc thể (Chromosome number).



Hình 3a

Hình 3b

**Hình 3. Đặc điểm EM (4-mer end motif)**

Hình 3a: Một số motif đầu mút có khả năng phân biệt UTDD ở mức Tốt (AUC >0.7), tuy nhiên chỉ có motif đầu mút AAGG có mức tăng biểu hiện rõ rệt.

Hình 3b: Tần suất xuất hiện End motif AAGG ở nhóm UTDD (Gastric) trung bình là 0.002377, 95% CI = [0.002352, 0.002403] cao hơn nhóm chứng (Healthy) 0.002295, 95% CI = [0.002275, 0.002317], sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p=0.0000 (Mann–Whitney test).

**IV. BÀN LUẬN**

cfDNA là các đoạn DNA ngắn, tồn tại tự do trong huyết tương và các dịch sinh học khác, được giải phóng vào tuần hoàn chủ yếu thông qua quá trình chết tế bào như apoptosis, necrosis hoặc các cơ chế bài tiết chủ động<sup>5</sup>. Ở người khỏe mạnh, cfDNA chủ yếu có nguồn gốc từ tế bào máu, đặc biệt là bạch cầu đơn nhân trong tủy xương, với quá trình chết tế bào theo chu trình tạo ra các đoạn cfDNA có chiều dài khoảng 166 bp, tương ứng với một đơn vị nucleosome<sup>6</sup>. Ngược lại, ở bệnh nhân ung thư, cfDNA có thể bắt nguồn từ nhiều nguồn khác nhau bao gồm tế bào khối u nguyên phát, tế bào u di

căn, các tế bào miễn dịch trong vi môi trường khối u và tế bào lân cận chịu ảnh hưởng bởi sự phát triển ác tính của u<sup>3</sup>.

Đặc biệt trong UTDD, nhiều nghiên cứu đã chỉ ra rằng cfDNA có nồng độ cao hơn rõ rệt so với người khỏe mạnh hoặc bệnh lý lành tính của đường tiêu hóa. Kolesnikova và cs ghi nhận nồng độ cfDNA ở bệnh nhân UTDD dao động từ 8–852 ng/μl, trung bình 205 ng/μl, cao hơn rõ rệt so với người khỏe mạnh (p < 0.005)<sup>5</sup>. Ngoài ra, cfDNA ở người bệnh ung thư cũng khác biệt về đặc điểm sinh học như: ngắn hơn (trung bình ~145 bp), có tỷ lệ đoạn ngắn/dài cao hơn, và chứa nhiều đặc điểm bất thường như biến đổi số lượng bản sao (CNA), đột biến gen đặc hiệu (như TP53, HER2), hoặc các dấu hiệu epigenetic như motif đầu mút 4-mer và methyl hóa gen kháng u.<sup>4</sup>

Kết quả trong nghiên cứu cũng cho thấy, các chỉ số về đặc điểm phân tử của cfDNA trong huyết tương người bệnh UTDD có sự khác biệt ý nghĩa, bao gồm: nồng độ cfDNA, chiều dài đoạn phân mảnh (fragment length – FLEN), tỷ lệ phân mảnh (short/total fragment ratio), motif đầu mút (4-mer end motif – EM). Các đặc điểm phân tử của DNA ngoại

bào (cfDNA) ở bệnh nhân ung thư có sự khác biệt rõ rệt so với người khỏe mạnh, phản ánh các cơ chế sinh học riêng biệt trong quá trình chết tế bào, phân mảnh DNA và phóng thích vào tuần hoàn.

Thứ nhất, nồng độ cfDNA ở bệnh nhân ung thư thường cao hơn đáng kể. Điều này là do các khối u có tốc độ tăng sinh nhanh, dẫn đến gia tăng quá trình chết tế bào theo cả con đường apoptosis và necrosis, từ đó giải phóng nhiều DNA vào máu ngoại vi. Ngoài ra, tình trạng thiếu oxy, stress tế bào và viêm tại mô ung thư cũng góp phần làm tăng sản xuất cfDNA.

Thứ hai, chiều dài phân mảnh (fragment length) của cfDNA trong ung thư có xu hướng ngắn hơn. Ở người khỏe mạnh, cfDNA chủ yếu sinh ra từ quá trình apoptosis có kiểm soát, thường tạo ra các đoạn DNA có độ dài bội số của ~167 bp (do nucleosome bảo vệ). Trong khi đó, ở tế bào ung thư, ngoài apoptosis, còn có sự tham gia của necrosis và các cơ chế không kiểm soát, dẫn đến phân mảnh không đều, tạo ra các đoạn ngắn bất thường – đặc biệt là nhiều đoạn có độ dài từ 100–150 bp.

Cuối cùng, 4 nucleotide đầu mút (4-mer end motif) – đại diện cho vị trí phân cắt tại đầu 5' của cfDNA – cũng thay đổi đáng kể ở bệnh nhân ung thư. Trong khi người khỏe mạnh có sự phân bố motif đặc trưng do các enzyme cắt DNA (như DFFB) hoạt động tại các vị trí linker giữa nucleosome, thì ở người bệnh, các motif đầu mút trở nên đa dạng và lệch chuẩn, do sự hoạt động của enzyme khác (như DNase II), sự thay đổi cấu trúc chromatin, và rối loạn trong tổ chức gen.

Những khác biệt nói trên không chỉ là hệ quả của quá trình sinh học bệnh lý trong ung thư mà còn mang tiềm năng ứng dụng quan trọng trong phát hiện, chẩn đoán sớm và theo

đổi điều trị ung thư không xâm lấn thông qua phân tích cfDNA. Các kỹ thuật sinh thiết lỏng, đặc biệt là phân tích DNA tự do trong máu (cfDNA), đã mở ra hướng tiếp cận mới với độ chính xác ngày càng cao, đồng thời không xâm lấn, thuận tiện và có khả năng áp dụng rộng rãi trong cộng đồng. Tuy nhiên, khi đánh giá hiệu năng của cfDNA, cần so sánh cụ thể giữa việc sử dụng đơn độc từng chỉ số và sự phối hợp nhiều đặc điểm sinh học nhằm đạt hiệu quả tối ưu.

Một số nghiên cứu nổi bật gần đây đã chứng minh rằng sự phối hợp các chỉ số đặc điểm phân tử cfDNA có thể nâng cao đáng kể khả năng phát hiện UTDD. Trong nghiên cứu của Cristiano và cộng sự (2019), mô hình DELFI – sử dụng kết hợp các đặc điểm nói trên – đạt độ nhạy 80% và độ đặc hiệu lên tới 95–98%, với diện tích dưới đường cong ROC (AUC) đạt 0.94 khi phân tích các bệnh nhân có ung thư giai đoạn sớm<sup>7</sup>. Khi kết hợp thêm các xét nghiệm đột biến gen mục tiêu (targeted sequencing), độ nhạy tăng lên đến 91%. Mouliere và cộng sự (2018) cũng ghi nhận rằng việc phân tích chọn lọc các đoạn cfDNA có chiều dài ngắn (<150 bp) giúp tăng khả năng phát hiện DNA nguồn gốc từ khối u (ctDNA) gấp 2–4 lần so với phân tích toàn phần<sup>8</sup>. Ngoài ra, các nghiên cứu như CancerSEEK đã kết hợp các đặc điểm ctDNA và dấu ấn protein để phát hiện sớm UTDD với độ đặc hiệu >99% và độ nhạy trung bình 72% cho các khối u giai đoạn I–III<sup>9</sup>. Những kết quả này cho thấy, khi sử dụng đúng phương pháp và phối hợp các chỉ số đặc điểm phân tử cfDNA, có thể đạt hiệu năng tương đương hoặc thậm chí vượt trội so với các phương pháp chẩn đoán hiện nay.

Một lợi thế lớn của cfDNA là tính không xâm lấn, khả năng thực hiện lặp lại định kỳ,

và tiềm năng ứng dụng trong các chương trình sàng lọc cộng đồng quy mô lớn. Dù vậy, các rào cản hiện tại bao gồm chi phí, kỹ thuật phức tạp và chưa có chuẩn hóa đồng bộ. Tuy nhiên, với sự phát triển nhanh chóng của các công nghệ giải trình tự thế hệ mới và thuật toán phân tích dữ liệu, dự kiến các xét nghiệm cfDNA sẽ đóng vai trò ngày càng quan trọng trong chiến lược sàng lọc và phát hiện sớm ung thư nói chung và UTDD nói riêng.

## V. KẾT LUẬN

Phát hiện các chỉ dấu về đặc điểm phân tử của cfDNA trong huyết tương người bệnh UTDD có sự khác biệt ý nghĩa. Điều này gợi ý trong ứng dụng xây dựng mô hình học máy kết hợp nhiều chỉ dấu phân tử cfDNA làm tăng độ nhạy và độ đặc hiệu cho phương pháp chẩn đoán, tiên lượng, theo dõi và điều trị UTDD.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Bray F, Laversanne M, Sung H, et al.** Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. n/a(n/a). doi:10.3322/caac.21834
2. **Yu P, Chen P, Wu M, et al.** Multi-dimensional cell-free DNA-based liquid biopsy for sensitive early detection of gastric cancer. *Genome Med*. 2024;16:79. doi:10.1186/s13073-024-01352-1
3. **Pantel K, Alix-Panabières C.** Circulating tumour cells and cell-free DNA in gastrointestinal cancer. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. 2017;14(2): 73-74. doi:10.1038/nrgastro.2016.198
4. **Gao Q, Zeng Q, Wang Z, et al.** Circulating cell-free DNA for cancer early detection. *Innovation*. 2022;3(4). doi:10.1016/j.xinn.2022.100259
5. **Kolesnikova EV, Tamkovich SN, Bryzgunova OE, et al.** Circulating DNA in the Blood of Gastric Cancer Patients. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2008;1137(1): 226-231. doi:10.1196/annals.1448.009
6. **Polak P, Karlič R, Koren A, et al.** Cell-of-origin chromatin organization shapes the mutational landscape of cancer. *Nature*. 2015; 518(7539): 360-364. doi:10.1038/nature14221
7. **Cristiano S, Leal A, Phallen J, et al.** Genome-wide cell-free DNA fragmentation in patients with cancer. *Nature*. 2019; 570(7761): 385-389. doi:10.1038/s41586-019-1272-6
8. **Mouliere F, Chandrananda D, Piskorz AM, et al.** Enhanced detection of circulating tumor DNA by fragment size analysis. *Science Translational Medicine*. 2018; 10(466): eaat4921. doi:10.1126/scitranslmed.aat4921
9. **Cohen JD, Li L, Wang Y, et al.** Detection and localization of surgically resectable cancers with a multi-analyte blood test. *Science*. 2018;359(6378): 926-930. doi:10.1126/science.aar3247

## KẾT QUẢ KHẢO SÁT DUNG HỢP GEN ALK, ROS1, RET Ở 108 BỆNH NHÂN UNG THƯ PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ BẰNG PHƯƠNG PHÁP REALTIME RT PCR

Bùi Thị Duyên<sup>1</sup>, Trần Khánh Chi<sup>1</sup>, Trịnh Hùng Sơn<sup>2</sup>,  
Trần Minh Hương<sup>2</sup>, Vũ Thị Huyền Trang<sup>1</sup>,  
Nguyễn Hoàng Yến<sup>1</sup>, Đặng Thị Ngọc Dung<sup>1</sup>

### TÓM TẮT

**Mục tiêu nghiên cứu:** Khảo sát dung hợp gen ALK, ROS1, RET ở bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ (UTPKTBN) bằng phương pháp Realtime RT PCR. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang trên 108 bệnh nhân được chẩn đoán UTPKTBN tại Bệnh viện Đa khoa tỉnh Ninh Bình, sử dụng kỹ thuật Realtime RT PCR để xác định dung hợp gen ALK, ROS1, RET. **Kết quả:** Tỷ lệ dung hợp gen ALK, ROS1, RET ở bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ lần lượt là 4,6%; 0%; 0,9%. Bệnh nhân UTPKTBN có dung hợp gen ALK gặp nhiều hơn ở bệnh nhân không hút thuốc, có loại tổn thương mô bệnh học là ung thư biểu mô tuyến. **Kết luận:** Các dung hợp gen ALK, ROS1, RET là các đột biến gen hiếm gặp ở bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ.

**Từ khóa:** Ung thư phổi không tế bào nhỏ, dung hợp gen, Ninh Bình.

**Viết tắt:** UTPKTBN: Ung thư phổi không tế bào nhỏ, UTBM: ung thư biểu mô.

### SUMMARY

#### SURVEY OF ALK, ROS1, RET GENE FUSIONS USING REALTIME RT PCR IN 108 NON-SMALL CELL LUNG CANCER PATIENTS

**Objective:** Survey of ALK, ROS1, RET gene fusions in patients with non-small cell lung cancer using Realtime RT PCR. **Subjects and Methods:** A cross-sectional descriptive study was conducted on 108 patients diagnosed with non-small cell lung cancer hospitalized by Ninh Binh Provincial General Hospital, Realtime RT PCR method was used to identify ALK, ROS1, RET gene fusions. **Results:** The rate of ALK, ROS1, RET gene fusions in patients with non-small cell lung cancer are 4,6%; 0% and 0,9%, respectively. Non-small cell lung cancer patients with ALK gene fusion are more commonly found in non-smokers and adenocarcinoma. **Conclusion:** The fusion of ALK, ROS1 and RET are rare genetic alterations in patients with non-small cell lung cancer.

**Keywords:** Non-small cell lung cancer, gene fusion, Ninh Binh.

**Acronyms:** UTPKTBN: non-small cell lung cancer, UTBM: carcinoma

### I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư phổi phát triển từ biểu mô đường hô hấp là một trong ba loại ung thư thường gặp nhất và là nguyên nhân gây tử vong hàng đầu do ung thư trên thế giới cũng

<sup>1</sup>Trường Đại học Y Hà Nội

<sup>2</sup>Bệnh viện Đa khoa tỉnh Ninh Bình

Chịu trách nhiệm chính: Trần Khánh Chi

Email: trankhanhchi@hmu.edu.vn

Ngày nhận bài: 24-5-2025

Ngày phản biện: 30-5-2025

Ngày duyệt bài: 8-6-2025

như ở Việt Nam.[1] Ghi nhận tại Bệnh viện Đa khoa tỉnh Ninh Bình cho thấy ung thư phổi là một trong những loại ung thư phổ biến nhất được điều trị tại đây. Ung thư phổi gồm hai loại chính là ung thư phổi không tế bào nhỏ (UTPKTBN) chiếm 85% và ung thư phổi tế bào nhỏ chiếm 15%. Đa số các bệnh nhân ung thư phổi có triệu chứng lâm sàng không đặc hiệu cho bệnh, các triệu chứng thường xuất hiện muộn, do đó khi được chẩn đoán mắc ung thư phổi, bệnh nhân đã ở giai đoạn muộn, điều trị gặp nhiều khó khăn.

Cho đến nay, có nhiều đột biến gen và dung hợp gen đã được xác định liên quan đến sự phát sinh ung thư phổi, là cơ sở của phương pháp điều trị nhắm tới các con đường tín hiệu phân tử do các bất thường gen gây ra. Liệu pháp điều trị đích đang được quan tâm nghiên cứu và đã được chứng minh có hiệu quả trong điều trị bệnh nhân UTPKTBN trên nhóm bệnh nhân có dung hợp gen ALK, ROS1 và RET. Mặc dù tỷ lệ các dung hợp gen không phổ biến nhưng các nghiên cứu trên thế giới đã chỉ ra rằng với các bệnh nhân UTPKTBN mang các dung hợp gen ALK, ROS1, RET có khả năng đáp ứng tốt với các thuốc ức chế Tyrosine Kinase của các đích này rất hiệu quả, giúp bệnh nhân có thêm cơ hội điều trị.[2] Phương pháp Realtime RT PCR là phương pháp có độ nhạy, độ đặc hiệu cao và đang được ứng dụng trong nhiều nghiên cứu sinh học phân tử, phát hiện các đột biến gen liên quan đến bệnh lý ung thư phổi, trong đó có các dung hợp gen ALK, ROS1, RET.[3] Chính vì vậy, chúng tôi thực hiện nghiên cứu này với mục tiêu khảo sát dung hợp gen ALK, ROS1, RET ở bệnh nhân UTPKTBN bằng phương pháp Realtime RT PCR tại Bệnh viện Đa khoa tỉnh Ninh Bình.

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 2.1 Đối tượng nghiên cứu

**Đối tượng nghiên cứu:** Nghiên cứu được thực hiện trên 108 bệnh nhân UTPKTBN nhập viện, điều trị tại Bệnh viện Đa khoa tỉnh Ninh Bình từ tháng 1/2023 đến tháng 10/2024, thỏa mãn các tiêu chuẩn sau:

Tiêu chuẩn lựa chọn:

- Bệnh nhân được chẩn đoán xác định là UTPKTBN dựa trên kết quả mô bệnh học theo tiêu chuẩn của Tổ chức Y tế Thế giới 2021.

- Bệnh nhân được xét nghiệm các dung hợp gen ALK, ROS1, RET bằng phương pháp Realtime RT PCR với mẫu bệnh phẩm là mẫu mô cố định bằng formalin và đúc trong một khối paraffin.

- Bệnh nhân đồng ý tham gia nghiên cứu.

Tiêu chuẩn loại trừ:

- Bệnh nhân ung thư phổi thứ phát.
- Bệnh nhân ung thư phổi kèm các ung thư khác.

**Địa điểm nghiên cứu:** Nghiên cứu được thực hiện tại Bệnh viện Đa khoa tỉnh Ninh Bình, Bộ môn Hóa Sinh - Trường Đại học Y Hà Nội, Trung Tâm Kiểm chuẩn Chất lượng xét nghiệm y học - Trường Đại học Y Hà Nội.

### 2.2. Phương pháp nghiên cứu

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

- Các biến số/ chỉ số nghiên cứu:

- + Một số đặc điểm chung: tuổi, giới, tình trạng hút thuốc, phân loại giai đoạn lâm sàng ung thư phổi theo IASLC lần 8, kết quả mô bệnh học.

- + Xác định tỷ lệ các dung hợp gen ALK, ROS1, RET của bệnh nhân UTPKTBN bằng phương pháp Realtime RT PCR.

### 2.3. Kỹ thuật xét nghiệm sử dụng trong nghiên cứu

+ Tách chiết RNA: mẫu bệnh phẩm của bệnh nhân được deparaffin bằng xylene, sau đó tách chiết RNA tổng số theo hướng dẫn sử dụng bộ Kit NucleoSpin totalRNA FFPE kit for RNA from FFPE (Macherey-Nagel, Đức).

+ RNA sau khi tách chiết được đo nồng độ và kiểm tra độ tinh sạch bằng phương pháp đo độ hấp thụ quang, sử dụng máy đo nồng độ axit nucleic (NanoDrop 2000c).

+ Xác định các dung hợp gen ALK, ROS1, RET bằng phương pháp Realtime RT

PCR một bước trên hệ thống Realtime PCR EasyPGX (Agilent, Mỹ) sử dụng bộ kit EasyPGX ready ALK/ROS1/RET/MET của Diatech (Italy). Kết quả được phân tích bằng phần mềm EasyPGX Analysis software version 4.0.16.

**2.4. Phương pháp xử lý số liệu:** Số liệu được thu thập và xử lý theo chương trình SPSS 20.0.

**2.5. Đạo đức nghiên cứu:** Nghiên cứu tuân thủ đầy đủ các nguyên tắc đạo đức trong nghiên cứu y học. Các thông tin liên quan đến bệnh nhân được bảo mật.

## III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

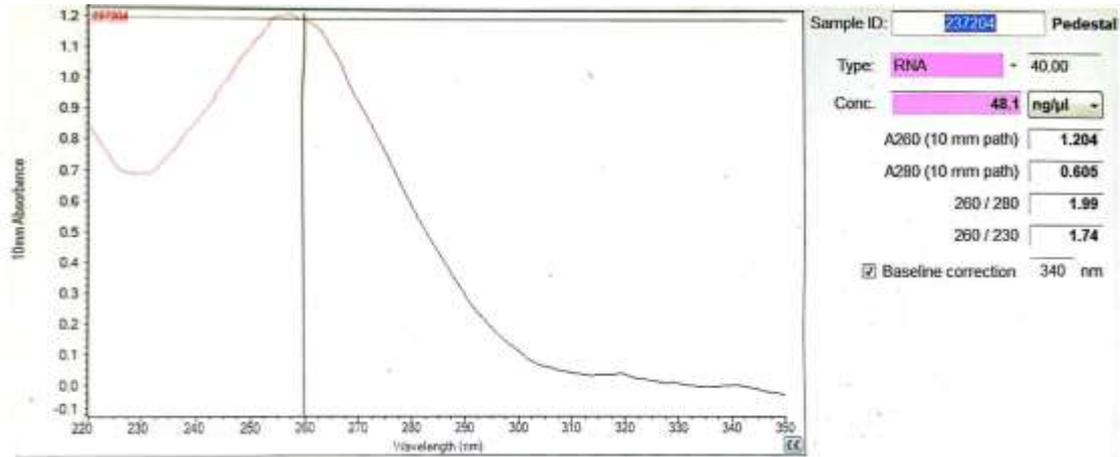
### 3.1. Đặc điểm chung của các đối tượng nghiên cứu

**Bảng 1. Đặc điểm chung của các đối tượng nghiên cứu (n=108)**

Đặc điểm		n	%
Tuổi trung bình		66,7±10,3 tuổi (từ 38-92 tuổi)	
Giới tính	Nữ	28	25,9
	Nam	80	74,1
Hút thuốc	Không	75	69,4
	Có	33	30,6
Giai đoạn ung thư phổi	I	9	8,3
	IIB	10	9,3
	IIIA	14	13,0
	IIIB	10	9,3
	IIIC	2	1,9
	IV	63	58,3
Mô bệnh học	Ung thư biểu mô (UTBM) tuyến	94	87,0
	Ung thư biểu mô vảy	14	13,0

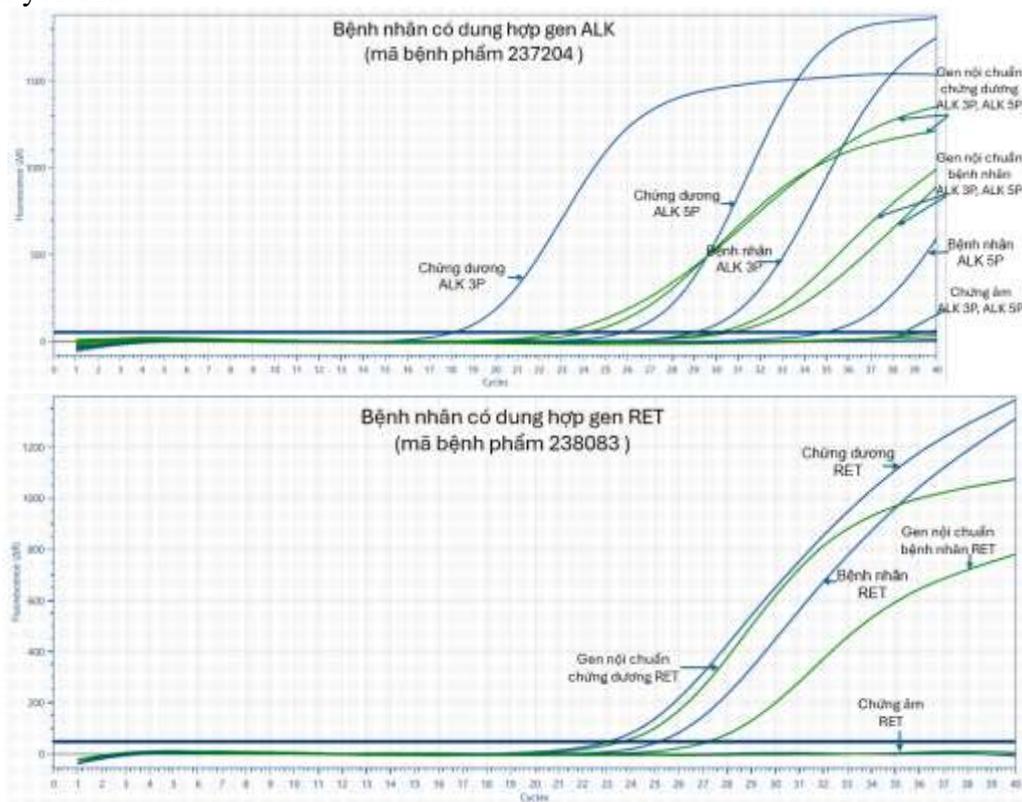
**Nhận xét:** Tuổi trung bình của nhóm nghiên cứu là 66,7 + 10,3 tuổi, nam giới chiếm tỷ lệ 74,1%, bệnh nhân không hút thuốc chiếm ưu thế (69,4%), ung thư phổi giai đoạn IV chiếm 58,3%, UTBM tuyến chiếm đa số (87,0%).

### 3.2 Kết quả khảo sát dung hợp gen ALK, ROS1, RET ở bệnh nhân UTPKTBN bằng phương pháp Realtime RT PCR



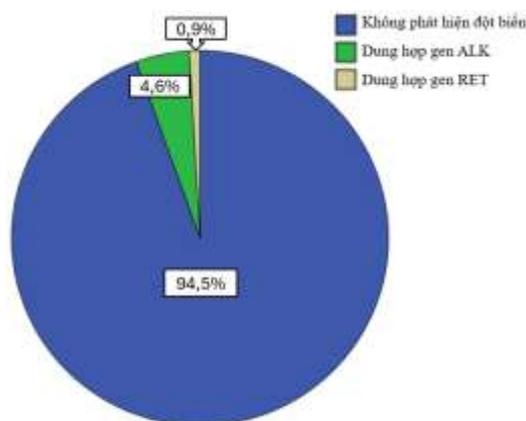
**Hình 1: Kết quả đo OD của mẫu RNA được tách chiết từ mẫu bệnh phẩm 237204 bằng máy Nanodrop 2000c**

**Nhận xét:** Kết quả đo nồng độ RNA tổng số của mẫu bệnh phẩm có nồng độ và độ tinh sạch đạt yêu cầu.



**Hình 2: Hình ảnh kết quả Realtime RT PCR của bệnh nhân có dung hợp gen ALK (mã bệnh phẩm 237204) và bệnh nhân có dung hợp gen RET (mã bệnh phẩm 238083)**

**Nhận xét:** Các phản ứng đối chứng dương, đối chứng âm và các gen đối chứng nội sinh trong các phản ứng Realtime RT PCR cho tín hiệu huỳnh quang rõ nét, giá trị Ct đạt yêu cầu, quy trình thao tác kỹ thuật và quá trình thực hiện phản ứng RT PCR đạt yêu cầu.



**Hình 3: Tỷ lệ dung hợp gen ALK, ROS1, RET trong nghiên cứu (n=108)**

**Nhận xét:** Tỷ lệ dung hợp gen ALK là 4,6%, dung hợp gen RET chiếm tỷ lệ 0,9%, chưa phát hiện bệnh nhân có dung hợp gen ROS1.

**Bảng 2: Đặc điểm các bệnh nhân mang dung hợp gen ALK (n=5)**

Đặc điểm		n	%
Tuổi trung bình		59,4±10,2 tuổi (từ 51-77 tuổi)	
Giới tính	Nữ	2	40
	Nam	3	60
Hút thuốc	Không	4	80
	Có	1	20
Giai đoạn ung thư phổi	IIIB	2	40
	IV	3	60
Mô bệnh học	Ung thư biểu mô (UTBM) tuyến	5	100

**Nhận xét:** Tuổi trung bình của các bệnh nhân có dung hợp gen ALK là 59,4 + 10,2 tuổi, tỷ lệ bệnh nhân nam/nữ là 3/2, bệnh nhân không hút thuốc chiếm ưu thế (80%), bệnh nhân ung thư phổi giai đoạn IV chiếm 60% và 100% bệnh nhân là UTBM tuyến.

Dung hợp gen RET được phát hiện ở 1 bệnh nhân nữ, 92 tuổi, không hút thuốc, ung thư phổi giai đoạn IV và có loại tổn thương mô bệnh học là UTBM tuyến.

#### IV. BÀN LUẬN

##### 4.1 Đặc điểm chung của đối tượng tham gia nghiên cứu

Nghiên cứu của chúng tôi được thực hiện trên 108 bệnh nhân UTPKTBN tại Bệnh viện Đa khoa tỉnh Ninh Bình có tuổi trung bình là

66,7 + 10,3 tuổi, bệnh nhân trẻ tuổi nhất là 38 tuổi và bệnh nhân lớn tuổi nhất là 92 tuổi, bệnh nhân nam giới chiếm tỷ lệ cao (74,1%) và 30,6% bệnh nhân có hút thuốc. Trong các bệnh nhân tham gia nghiên cứu, đa số các bệnh nhân là ung thư phổi giai đoạn IV, chiếm tỷ lệ 58,3% và có 94 bệnh nhân UTBM tuyến chiếm tỷ lệ 87%, UTBM vảy chiếm 13%. Kết quả này tương đồng với một số nghiên cứu gần đây trên thế giới và tại Việt Nam. Nghiên cứu của Ly D và cộng sự (2020) trên 884 bệnh nhân UTPKTBN tại Trung Quốc, tuổi trung bình của bệnh nhân tham gia nghiên cứu là 60,1 tuổi, tỷ lệ bệnh nhân có hút thuốc là 30,1% và 92,1% bệnh nhân là UTBM tuyến.[4] Nghiên cứu của Lê Hoàn và cộng sự (2025) trên 165 bệnh nhân

UTPKTBN tại Bệnh viện Đại học Y Hà Nội ghi nhận tuổi trung bình của đối tượng tham gia nghiên cứu là 61,7 + 10,2 tuổi, 63% bệnh nhân là nam giới, bệnh nhân UTBM tuyến chiếm 89,7%.[5]

#### **4.2. Kết quả khảo sát dung hợp gen ALK, ROS1, RET ở bệnh nhân UTPKTBN bằng phương pháp Realtime RT PCR**

Chúng tôi thực hiện tách chiết RNA tổng số của 108 mẫu bệnh phẩm cố định bằng formalin và đúc trong một khối paraffin của bệnh nhân UTPKTBN. Các mẫu RNA sau khi được tách chiết có nồng độ dao động từ 7,5 ng/μl đến 85,8 ng/μl, độ tinh sạch từ 1,7 – 2,0. RNA là một phân tử có thời gian bán hủy ngắn, dễ bị phân hủy sau khi được tách chiết khỏi tế bào hoặc mô, đặc biệt do sự hiện diện của enzym RNase có trong máu, tất cả các mô và hầu hết các vi khuẩn và nấm trong môi trường, vì vậy, cần cẩn thận và phòng ngừa khi tách chiết RNA.[6] Do đó, ngay khi tách chiết RNA thành công, chúng tôi thực hiện phản ứng Realtime RT PCR một bước sử dụng bộ Kit EasyPGX ready ALK/ROS1/RET/MET của Diatech (Italy). Hình 2 cho thấy các phản ứng của đối chứng dương, đối chứng âm và các gen đối chứng nội sinh trong các phản ứng Realtime RT PCR cho tín hiệu huỳnh quang rõ nét và các giá trị Ct đạt yêu cầu, quy trình thao tác kỹ thuật và quá trình thực hiện phản ứng RT PCR đạt yêu cầu.

Nghiên cứu trên 108 bệnh nhân UTPKTBN tại Bệnh viện Đa khoa tỉnh Ninh Bình tìm dung hợp gen ALK, ROS1, RET bằng phương pháp Realtime RT PCR, chúng tôi ghi nhận có 5/108 bệnh nhân có dung hợp gen ALK, chiếm 4,6% và có 1/108 bệnh nhân có dung hợp gen RET (chiếm 0,9%), chưa phát hiện bệnh nhân có dung hợp gen

ROS1. Tỷ lệ bệnh nhân được phát hiện các dung hợp gen ALK, ROS1, RET trong nghiên cứu của chúng tôi có sự khác biệt với một số nghiên cứu đã công bố. Nghiên cứu của Ly D và cộng sự (2020) trên 884 bệnh nhân UTPKTBN tại Trung Quốc ghi nhận tỷ lệ dung hợp gen ALK, ROS1, RET lần lượt là 2,4%; 0,6% và 0,6%.[4] Theo nghiên cứu của Lê Hoàn và cộng sự (2025) trên 165 bệnh nhân UTPKTBN tại Bệnh viện Đại học Y Hà Nội, tỷ lệ dung hợp gen ALK, ROS1, RET lần lượt là 7%; 1% và 0%.[5] Sự khác biệt có thể vì quần thể nghiên cứu của chúng tôi có cỡ mẫu còn nhỏ hoặc có sự khác biệt về tình trạng mang đột biến gen giữa các vùng địa lý.

Mặc dù tỷ lệ các dung hợp gen ALK, ROS1, RET không phổ biến nhưng các nghiên cứu trên thế giới đã chỉ ra rằng, với các bệnh nhân UTPKTBN mang các dung hợp gen này có khả năng đáp ứng tốt với các thuốc ức chế Tyrosine Kinase của các đích này rất hiệu quả, giúp bệnh nhân có thêm cơ hội điều trị.[2] Trong nghiên cứu của chúng tôi, tuổi trung bình của các bệnh nhân có dung hợp gen ALK là 59,4 + 10,2 tuổi, trong đó có 4 bệnh nhân không hút thuốc và tất cả các bệnh nhân đều có loại tổn thương mô bệnh học là UTBM tuyến. Trong 108 bệnh nhân tham gia nghiên cứu, chúng tôi phát hiện 1 trường hợp bệnh nhân có dung hợp gen RET, là bệnh nhân không hút thuốc và có loại tổn thương mô bệnh học là UTBM tuyến. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng phù hợp với các nghiên cứu đã công bố. Nghiên cứu của Lê Hoàn và cộng sự (2024) trên 36 bệnh nhân ung thư phổi có dung hợp gen ALK ghi nhận các bệnh nhân có dung hợp gen ALK có độ tuổi mắc bệnh trẻ hơn, phổ biến ở bệnh nhân không hút thuốc và chủ yếu gặp ở loại UTBM tuyến.[7] Theo kết

quả nghiên cứu của Ly D và cộng sự (2020), đột biến gen ALK thường gặp ở bệnh nhân UTBM tuyến và dung hợp gen RET được phát hiện ở 5 bệnh nhân, trong đó có 3 bệnh nhân không hút thuốc (chiếm 60%) và 100% bệnh nhân đều có tổn thương mô bệnh học là UTBM tuyến.[4]

## V. KẾT LUẬN

Các dung hợp gen ALK, ROS1, RET là các đột biến gen hiếm gặp ở bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ.

## VI. LỜI CẢM ƠN

Nhóm nghiên cứu xin trân trọng cảm ơn Sở Khoa học và Công nghệ tỉnh Ninh Bình, Bệnh viện Đa khoa tỉnh Ninh Bình, Bộ môn Hóa Sinh - Trường Đại học Y Hà Nội, Trung Tâm Kiểm chuẩn Chất lượng xét nghiệm y học - Trường Đại học Y Hà Nội đã tạo điều kiện thuận lợi để chúng tôi hoàn thành nghiên cứu này.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Bray F, Laversanne M, Sung H, et al.** Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2024;74(3) :229-263. doi:10.3322/caac.21834.
2. **Palmirotta R, Quaresmini D, Lovero D, et al.** Chapter 31 - Gene Fusion in NSCLC: ALK, ROS1, RET, and Related Treatments. In: Dammacco F, Silvestris F, eds. *Oncogenomics*. Academic Press; 2019:443-464. doi:10.1016/B978-0-12-811785-9.00031-4.
3. **Skrzypski M.** Quantitative reverse transcriptase real-time polymerase chain reaction (qRT-PCR) in translational oncology: Lung cancer perspective. *Lung Cancer*. 2008;59(2): 147-154. doi:10.1016/j.lungcan.2007.11.008.
4. **Li D, Ding L, Ran W, et al.** Status of 10 targeted genes of non-small cell lung cancer in eastern China: A study of 884 patients based on NGS in a single institution. *Thoracic Cancer*. 2020;11(9): 2580-2589. doi:10.1111/1759-7714.13577.
5. **Lê Hoàn, Lê Minh Hằng, Nguyễn Vũ Hoàng Việt và cộng sự.** Xác định bất thường gen liên quan đến ung thư phổi không tế bào nhỏ bằng phương pháp giải trình tự gen thế hệ mới. *Tạp chí Y học Việt Nam*. 2025;546(1):265-269.
6. **Tan SC, Yiap BC.** DNA, RNA, and Protein Extraction: The Past and The Present. *BioMed Research International*. 2009; 2009(1):574398. doi:10.1155/2009/574398.
7. **Lê Hoàn, Trịnh Lê Huy.** Đặc điểm lâm sàng và mô bệnh học của bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ mang dung hợp gen ALK. *Tạp chí Y học Việt Nam*. 2024; 537(1B):356-358.

## KHẢO SÁT TỶ LỆ THAI NHI CÓ NGUY CƠ ĐỘT BIẾN NHIỄM SẮC THỂ VÀ THAI PHỤ MANG GEN BỆNH THỂ ẨN QUA SÀNG LỌC TRƯỚC SINH

Nguyễn Thị Bích Yên<sup>1</sup>, Võ Ngọc Quang<sup>1</sup>, Lê Văn Nhật Tú<sup>1</sup>,  
Đặng Văn Phương<sup>1</sup>, Trịnh Hồng Hạnh<sup>1</sup>, Huỳnh Văn Phục<sup>2</sup>,  
Trần Quang Tuấn<sup>1</sup>, Mai Văn Điền<sup>1</sup>

### TÓM TẮT

**Mục tiêu:** Khảo sát tỷ lệ thai nhi có nguy cơ bất thường NST và thai phụ mang gen bệnh thể ẩn qua sàng lọc trước sinh không xâm lấn (NIPT) tại bệnh viện An Sinh.

**Đối tượng và phương pháp:** Thai phụ mang đơn thai trên 9 tuần không có các tiêu chuẩn loại trừ và đồng ý làm xét nghiệm NIPT từ tháng 1/2023 đến tháng 12/2024 tại bệnh viện An Sinh.

**Kết quả:** Trong số 567 thai phụ được làm SLTS tại bệnh viện An Sinh, phát hiện 2 trường hợp (0,36%) thai nhi có nguy cơ cao bị hội chứng Turner (45,X) và 1 ca (0,18%) chưa rõ nguy cơ cao hội chứng Turner là của con hay mẹ mang thể khảm. Tỷ lệ thai phụ mang gen bệnh thể ẩn là 20,1% (114 người), chủ yếu là đột biến dị hợp tử. Các gen đột biến thường gặp nhất là HBA1 (4%), HBA2 (4,2%), HBB (4,4%), SRD5A2 (3,8%), G6PD (3,6%), SLC25A13 (2,6%), ATP7B (2,4%), PAH & CFTR (1,4%), ETFDH (0,6%) và GAA (0,2%). Kiểu đột biến thay thế nucleotide gặp 100% ở gen SRD5A2, G6PD, PAH, CFTR, ETFDH & GAA; gặp 91,7% ở gen

ATP7B; 81,8% ở gen HBB. Đột biến mất nucleotide hoặc xóa 1 đoạn DNA gặp 91,3% ở gen HBA & 75% ở gen SLC25A13.

**Kết luận:** Sàng lọc trước sinh bằng kỹ thuật giải trình tự gen từ mẫu máu thai phụ có thể giúp phát hiện thai nhi có nguy cơ cao bất thường NST và thai phụ mang gen đột biến bệnh thể ẩn có thể di truyền sang cho thai nhi. Cần đẩy mạnh công tác tư vấn di truyền cho thai phụ, đặc biệt là những trường hợp SLTS có nguy cơ cao về bất thường NST & người mẹ mang gen đột biến bệnh thể ẩn.

**Từ khóa:** NIPT, nguy cơ bất thường nhiễm sắc thể, người mang gen bệnh thể ẩn.

### SUMMARY

#### SURVEY ON THE RATE OF FETUSES AT RISK OF CHROMOSOMAL MUTATIONS AND PREGNANT WOMEN CARRYING HIDDEN DISEASE GENES THROUGH PREGNANT SCREENING

**Objectives:** Survey of the rate of fetuses at risk of chromosomal abnormalities and pregnant women carrying latent disease genes through non-invasive prenatal screening at An Sinh Hospital from January 2023 to December 2024.

**Materials & methods:** Pregnant women with single pregnancies over 9 weeks without exclusion criteria and agreeing to do NIPT testing at An Sinh hospital.

**Results:** Of 567 pregnant women examined and tested at An Sinh hospital from January 2023

<sup>1</sup>Bệnh viện An Sinh, số 10 Trần Huy Liệu, P.11, Q. Phú Nhuận, Tp. Hồ Chí Minh

<sup>2</sup>Viện Công nghệ ADN và Phân tích di truyền Genlab & công ty DNA Testing

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thị Bích Yên  
Email: byennguyen6@gmail.com

Ngày nhận bài: 21-5-2025

Ngày phản biện: 30-5-2025

Ngày duyệt bài: 8-6-2025

to December 2024, we found 2 (0.36%) fetuses at high risk of Turner syndrome (45,X) and 1 case (0.18%) of unknown high risk of Turner syndrome in the child or the mother with mosaicism. The rate of pregnant women carrying the latent disease gene was 20.1% (114 people), of which 1 case was homozygous mutation, 113 cases were heterozygous mutation. The most common mutated genes were HBA1 (4%), HBA2 (4.2%), HBB (4.4%), SRD5A2 (3.8%), G6PD (3.6%), SLC25A13 (2.6%), ATP7B (2.4%), PAH & CFTR (1.4%), ETFDH (0.6%) and GAA (0.2%). Nucleotide substitution mutations occurred in 100% of the SRD5A2, G6PD, PAH, CFTR, ETFDH & GAA genes; 91.7% in the ATP7B gene; 81.8% in the HBB gene. Nucleotide deletion or DNA deletion mutations occurred in 91.3% of HBA genes & 75% of SLC25A13 genes.

**Conclusions:** Prenatal screening using gene sequencing techniques from maternal blood samples could help detect fetuses at high risk of chromosomal abnormalities and pregnant women carrying hidden disease mutations that could be passed on to the fetus. It is necessary to promote genetic counseling for pregnant women, especially in cases of prenatal screening with high risk of chromosomal abnormalities and mothers carrying hidden disease mutations.

**Keywords:** NIPT; Risk of chromosomal abnormalities; Carriers of latent disease genes.

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bất thường về số lượng hay cấu trúc nhiễm sắc thể (NST) thai là một trong số những nguyên nhân hàng đầu gây nên tử vong và bệnh tật cho trẻ sơ sinh trên toàn thế giới<sup>8</sup>. Để có thể can thiệp giảm thiểu số trẻ em bị bất thường NST gây bệnh lý di truyền bẩm sinh, việc sàng lọc các rối loạn NST & chẩn đoán bệnh gen di truyền trước sinh là

việc làm rất quan trọng. Trong các phương pháp sàng lọc trước sinh không xâm lấn (NIPT), kỹ thuật giải trình tự các mảnh DNA tự do của thai nhi trong máu mẹ gần đây đã được chứng minh là kỹ thuật có độ nhạy & độ đặc hiệu cao hơn hẳn so với các kỹ thuật sàng lọc trước sinh (SLTS) không xâm lấn khác chỉ dựa vào các marker sinh hóa như Double test, Triple test.

Nhiều cơ sở y tế & bệnh viện trong cả nước đã triển khai kỹ thuật NIPT để sàng lọc trước sinh cho các thai phụ. Bệnh viện An Sinh cũng bắt đầu nhận mẫu xét nghiệm NIPT từ năm 2019 nhưng phải đến năm 2023 thì xét nghiệm NIPT tầm soát trước sinh cho thai phụ mới được thực hiện đại trà. Tuy vậy, chưa có khảo sát nào về kết quả NIPT đánh giá nguy cơ bệnh lý NST ở thai nhi và thai phụ mang gen lặn thể ẩn tại bệnh viện chúng tôi. Vì vậy, đề tài này được thực hiện bước đầu tìm hiểu nguy cơ bất thường NST ở thai nhi cũng như phát hiện gen bệnh thể ẩn ở thai phụ đến khám tại bệnh viện An Sinh từ tháng 1/2023 đến tháng 12/2024 nhằm góp phần phát hiện sớm một số bệnh di truyền phổ biến ở thai nhi để có thể có hướng xử lý hoặc điều trị sớm khi trẻ ra đời.

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

**Đối tượng:** 567 thai phụ đến khám tại bệnh viện An Sinh từ tháng 1/2023 đến tháng 12/2024, mang đơn thai trên 9 tuần, không có các tiêu chuẩn loại trừ và đồng ý làm xét nghiệm NIPT để sàng lọc trước sinh.

### **Tiêu chuẩn loại trừ:**

- Những trường hợp nên thực hiện xét nghiệm chẩn đoán ngay (chọc ối hoặc sinh thiết gai nhau): Kết quả siêu âm thai bất thường; Độ mờ da gáy NT  $\geq 3.5$ mm; Double test/Triple test  $\geq 1/50$ ; Mang thể khảm toàn phần/bán phần

- Trường hợp song thai tiêu biến/đa thai
- Trường hợp mang thai hộ hoặc xin trứng

**Phương pháp nghiên cứu:**

**Thiết kế nghiên cứu:** Cắt ngang mô tả

**Tư vấn và lấy máu:**

- Bác sĩ sản khoa khám và tư vấn trước xét nghiệm cho thai phụ. Nếu thai phụ thỏa tiêu chuẩn chấp nhận và tiêu chuẩn loại trừ, chấp thuận làm NIPT sẽ được lấy 10ml máu tĩnh mạch trong ống lấy mẫu chuyên dụng, chuyển mẫu đến phòng xét nghiệm Viện Công nghệ ADN và Phân tích di truyền Genlab để thực hiện kỹ thuật.

- Sau khi có kết quả xét nghiệm, thai phụ được bác sĩ sản khoa tư vấn. Nếu kết quả sàng lọc là thai nhi có nguy cơ cao bị các hội chứng lệch bội NST hay bất thường NST giới tính, bác sĩ sản khoa tư vấn thai phụ thực hiện xét nghiệm chẩn đoán. Nếu thai phụ có mang gen bệnh thể ẩn, tư vấn thai phụ đưa người chồng đi làm xét nghiệm phát hiện gen bệnh thể ẩn.

**Kỹ thuật giải trình tự gen<sup>7</sup>:** Sử dụng hệ thống tự động MGISP-100 và MGISEG-200 Khảo sát thai nhi có nguy cơ cao lệch bội NST Trisomy 21, 13, 18 và 4 bất thường NST giới tính bào thai: Hội chứng Turner (45, XO), hội chứng Triple X (47, XXX), hội chứng Klinefelter (47, XXY), hội chứng Jacobs (47, XYY).

Giải trình tự gen từ các NST trong tế bào bạch cầu của thai phụ để tầm soát đột biến 16 bệnh gen lặn phổ biến gồm: HBA1 & HBA2, HBB, PAH, G6PD, GALT, SLC25A13, GAA, ATP7B, HEXA, ETRFDH, CFTR, GLA, SRD5A2, CYP21A2 và TSHR. DNA được biến tính bằng nhiệt và tiến hành lai hóa với các probe được thiết kế đặc hiệu để lai với các vùng trình tự đích. Sau khi lai, các trình tự không đặc hiệu không liên kết với probe được loại bỏ thông qua quá trình tinh sạch bằng phức hợp hạt từ-streptavidin. Các trình tự liên kết đặc hiệu sẽ được khuếch đại và giải trình tự thế hệ mới. Dữ liệu giải trình tự sẽ được phân tích tin sinh học, lập bản đồ các đoạn DNA dựa trên bộ gen tham chiếu. Từ đó có thể phát hiện ra các biến thể gây bệnh hoặc có thể gây bệnh của thai phụ.

**Phương pháp thống kê:** Phân tích kết quả bằng phần mềm EPI-INFO 7.2.5.0

**III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU**

**3.1. Lứa tuổi của thai phụ**

Từ 2023-2024 có 567 thai phụ từ 16 đến 49 tuổi đến khám tại bệnh viện An Sinh được làm sàng lọc trước sinh. Tuổi trung bình của 2 nhóm thai phụ có kết quả xét nghiệm gen bình thường & bất thường không có sự khác biệt đáng kể (bảng 1)

**Bảng 1: Lứa tuổi của thai phụ làm sàng lọc trước sinh (2023-2024)**

Nhóm tuổi	<20	21-25	26-30	31-35	36-40	>40	Tổng	Tuổi trung bình ( $\bar{x} \pm \delta$ )
SLTS bình thường (n0)	4	36	150	172	74	15	451	31,7 ± 4,8
SLTS bất thường (n1)	2	14	46	37	14	3	116	30,7 ± 4,9
Tổng số XN	6	50	196	209	88	18	567	31,5 ± 4,5
(N=n0+n1) %	1,1	8,8	34,6	36,9	15,5	3,2	100.0	P > 0,05

### 3.2. Tỷ lệ phát hiện nguy cơ 3 trisomy & bất thường NST giới tính của cfDNA thai nhi trong máu mẹ: (bảng 2)

**Bảng 2: Tỷ lệ thai nhi có nguy cơ cao bất thường NST**

Nguy cơ cao bệnh lý gen	T13	T18	T21	Turner (45,X)	Klinefelter (XXY)	Jacobs (XYY)	Trisomy X (XXX)
Tổng số XN	567	567	567	560	536	535	535
n (%)	0	0	0	3 (0.54)	0	0	0

Trong số các thai phụ làm NIPT, chúng tôi phát hiện 2 trường hợp thai nhi nguy cơ cao hội chứng TS (0,36%) và 1 trường hợp (0,18%) có nguy cơ cao TS nhưng không phân biệt được là từ thai nhi hay mẹ mang thể khảm. Nguy cơ các lệch bội NST khác của thai nhi khác chưa phát hiện.

### 3.3. Tần suất thai phụ mang gen đột biến của 1 số bệnh gen lặn:

Trong số 567 thai phụ có xét nghiệm các gen trong nghiên cứu này, chúng tôi phát hiện 114 người mang gen đột biến (20,1%), trong đó 113 người ở dạng đột biến dị hợp tử. Đột biến đồng hợp tử gặp ở 1 trường hợp. Có 88/114 thai phụ (77,2%) chỉ mang 1 gen đột biến, 23 người (20,2%) mang 2 gen đột biến và 3 người (2,6%) có 3 gen bị đột biến. Kết quả đột biến gen lặn của thai phụ được trình bày ở bảng 3.

**Bảng 3: Tần suất đột biến gen bệnh thể ẩn ở các thai phụ**

STT	Gen lặn được khảo sát	Tổng số thai phụ làm XN	Số gen ĐB được phát hiện	Tỷ lệ %	Tần suất ĐB gen/dân số thai phụ	Bệnh gen lặn liên quan
1	HbA1	495	20	4.0	1/25	$\alpha$ -Thalassemia
2	HbA2	495	21	4.2	1/24	$\alpha$ -Thalassemia
3	HbB	495	22	4.4	1/24	$\beta$ -Thalassemia
4	SRD5A2	494	19	3.8	1/26	Rối loạn phát triển giới tính nam
5	G6PD	495	18	3.6	1/28	Thiếu men G6PD
6	SLC25A13	495	13	2.6	1/38	Vàng da ứ mật do thiếu Citrin
7	ATP7B	495	12	2.4	1/41	Bệnh Wilson rối loạn chuyển hóa đồng
8	PAH	495	7	1.4	1/71	Phenylketon niệu
9	CFTR	282	4	1.4	1/71	Bệnh xơ nang
10	ETFDH	485	3	0.6	1/162	Tăng Axit huyết loại 2
11	GAA	495	1	0.2	1/495	Bệnh Pompe rối loạn dự trữ Glycogen
12	GALT	495	0	0	0	Rối loạn chuyển hóa Galactose
13	HEXA	485	0	0	0	Bệnh Tayifer Sachs
14	GLA	284	0	0	0	Bệnh Fabry rối loạn tích trữ mỡ thể ẩn
15	CYP21A2	116	0	0	0	Tăng sản thượng thận bẩm sinh
16	TSHR	116	0	0	0	Suy giáp bẩm sinh

Trong nghiên cứu này, chúng tôi gặp 8 gen bị đột biến với tần suất cao nhất ở phụ nữ mang thai là gen  $\alpha$  &  $\beta$  Thalassemia (1/24 -1/25 người có mang gen đột biến), gen SRD5A2 (1/28 người mang đột biến), gen G6PD (1/28 người), đột biến gen SLC25A13 (1/38), đột biến gen ATP7B (1/41), đột biến gen PAH (1/71), đột biến gen CFTR (1/71). Gen ETFDH và gen GAA gặp đột biến với tần suất ít hơn (1/162 & 1/495). Còn đột biến các gen khác chúng tôi chưa phát hiện.

### 3.4. Kiểu đột biến gen bệnh thể ẩn của thai phụ:

Chúng tôi gặp 114 thai phụ mang 123 gen đột biến (1 người có thể mang nhiều gen đột biến, nhiều kiểu đột biến). Kiểu đột biến thay thế nucleotide là thường gặp nhất

(88/123 = 71,6%). Đột biến loại mất nucleotide hoặc xóa hẳn 1 đoạn gen gặp 32 trường hợp (26,0%). Đột biến lặp lại đoạn gen gặp 3 trường hợp (2,3%). Các kiểu đột biến khác chưa thấy.

### 3.5. Kiểu đột biến trên các gen được khảo sát ở các thai phụ:

Trong số các gen liên quan đến bệnh lý di truyền được khảo sát, đột biến dạng thay thế gặp 100% ở gen SRD5A2, G6PD, PAH, CFTR, ETFDH & GAA; gặp 91,7% (11/12) ở gen ATP7B; 81,8% (18/22) ở gen HBB. Với gen HBA & SLC25A13 chủ yếu gặp đột biến dạng mất nucleotide hoặc xóa 1 đoạn DNA (91,3% & 75%).

### 3.6. Vị trí thường gặp đột biến ở 1 số gen: (các bảng 4-9)

**Bảng 4: Vị trí gen HBA bị đột biến**

Vị trí gen HBA bị đột biến	- 4.2kb	- 3.7kb	-- SEA	c.2	c.369	c.427	Tổng
n	5	9	6	1	1	1	23
%	21,7	39,2	26,2	4,3	4,3	4,3	100,0

**Bảng 5: Vị trí gen HBB bị đột biến**

Vị trí gen HBB bị đột biến	Xóa 4 nucleotid c.126-129	c.217	c.287	c.52	c.79	Tổng
n	2	1	1	2	16	22
%	9,1	4,5	4,5	9,1	72,8	100,0

**Bảng 6: Vị trí gen G6PD bị đột biến**

Vị trí gen G6PD bị đột biến	c.1114	c.1466	c.1478	c.241	c.482	c.703	c.961	Tổng*
n	2	3	2	1	3	2	6	19
%	10,5	15,8	10,5	5,3	15,8	10,5	31,6	100,0

(\*): Có 1 BN có 2 vị trí bị đột biến trên gen G6PD

**Bảng 7: Vị trí gen SRD5A2 bị đột biến**

Vị trí gen SRD5A2 bị đột biến	c.680	c.737	Tổng
n	17	2	19
%	89,5	10,5	100,0

**Bảng 8: Vị trí gen ATP7B bị đột biến**

Vị trí gen ATP7B bị đột biến	c.2294	c.2549	c.2579	c.2755	c.314	c.3741	c.4112	c.525	Tổng
n	1	2	1	4	1	1	1	1	12
Tỷ lệ	8,3	16,8	8,3	33,4	8,3	8,3	8,3	8,3	100,0

**Bảng 9: Vị trí gen SLC25A13 bị đột biến**

Vị trí gen SLC25A13 bị đột biến	Xóa 4 nucleotid c.852-855	c.1399	c.415	Tổng
n	9	2	1	12
Tỷ lệ	75,0	16,7	8,3	100,0

**Nhận xét:** Qua các bảng 4-9 trên cho thấy, có 1 số vị trí nucleotide của 1 số gen thường bị đột biến thay thế như vị trí c.680 của gen SRD5A2 (89,5%), vị trí c.79 của gen HBB (72,8%). Trong khi gen ATP7B thường gặp loại đột biến thay thế rải rác ở nhiều vị trí nucleotide khác nhau. Đột biến xóa đoạn lớn thường gặp ở gen HBA dạng -3.7(39,2%), --SEA (26,2%) & -4.2 (21,7%). Gen SLC25A13 hay gặp đột biến xóa cụm 4 nucleotide từ c.852-c.855 (75%)

### 3.7. Tình hình thai phụ có SLTS được theo dõi thai kỳ & sinh tại BV An Sinh:

Trong số 567 thai phụ làm SLTS có 382 người (67,4%) tiếp tục theo dõi thai kỳ tại bệnh viện An Sinh và trong số họ có 274/528 người (51,9%) sinh con tại Bv, nhóm SLTS bất thường có xu hướng ít hơn nhóm SLTS bình thường nhưng không có ý nghĩa thống kê ( $P>0.05$ ).

## IV. BÀN LUẬN

Trong nghiên cứu này, chúng tôi phát hiện 2 trường hợp thai nhi có nguy cơ cao mắc hội chứng Turner (45, X) và 1 trường hợp không xác định được là nguy cơ cao hội chứng TS (45, X) thuộc về thai hay mẹ mang thể khảm (3/560 = 0,54%). Chúng tôi chưa phát hiện trường hợp nào có nguy cơ cao lệch bội các NST giới tính dạng khác (47,XXY), (47,XXX) và (47,XYY) có thể do số lượng mẫu chưa đủ lớn.

Trong số 567 thai phụ tham gia nghiên cứu, có 114 (20.1 %) người mang ít nhất 1 đột biến bệnh gen lặn, gồm 113 người mang đột biến dị hợp tử, 1 người mang gen đột biến đồng hợp tử. Tần suất gặp đột biến các gen bệnh thể ẩn trong dân số thai phụ cao nhất là gen HbA, HbB (1/24 trường hợp), đột biến gen SRD5A2 (1/26), gen G6PD (1/28), gen SLC25A13 (1/38), gen ATP7B (1/41), gen PAH & gen CFTR (cùng tỷ lệ 1/71), gen ETFDH (1/162) và gen GAA (1/495). Chúng tôi chưa phát hiện đột biến gen GALT, HEXA, GLA, CYP21A2 & TSHR.

Nghiên cứu của chúng tôi gặp tỷ lệ thai phụ có đột biến dị hợp tử gen HbA1 là 20/495 (4%) & HbA2 là 21/495 người (4,2%). Dạng đột biến gặp tỷ lệ cao nhất là mất đoạn  $\alpha$ 3.7kb (39,2%), mất đoạn lớn SEA (26,2%), sau đó là đột biến mất đoạn  $\alpha$ 4.2kb (21,7%). Chúng tôi chưa gặp dạng đột biến điểm khác như đột biến điểm HbQs, HbCs, có thể do số lượng mẫu còn ít. Điều này phù hợp với 1 số kết quả của các nghiên cứu khác ở Việt Nam. Theo thống kê của bệnh viện Nhi Trung Ương<sup>6</sup>, các đột biến thường gặp của gen HbA bao gồm: --SEA (>90%), - $\alpha$  4.2, - $\alpha$  3.7 chiếm khoảng 3-4%, đột biến điểm HbQs, HbCs chiếm khoảng 3-4%. Nghiên cứu của Ngô Diễm Ngọc<sup>3</sup> trên 299 thai phụ nghi ngờ mắc thalassemia trên lâm sàng cũng thấy 3 loại đột biến mất đoạn thường gặp bao gồm: --SEA (50%), - $\alpha$ 3.7

(10,8%),  $-\alpha 4.2$  (4,6%) và 2 loại đột biến điểm  $-\alpha\text{HbCs}$  (27,8%),  $-\alpha\text{HbQs}$  (2,1%).

Ở khu vực Đông Nam Á, tỷ lệ người mang gen  $\beta$ -Thalassemia lên đến 50% tổng số người mang gen này trên toàn thế giới. Khoảng 300 đột biến gen  $\beta$ -globin đã được xác định, phần lớn là đột biến điểm, các đột biến mất đoạn rất hiếm gặp<sup>2</sup>, phù hợp với kết quả của chúng tôi thấy tỷ lệ đột biến gen HbB là 4.4% (22/495 người) gồm có 21 trường hợp đột biến dị hợp tử và 1 trường hợp đột biến đồng hợp tử HbB, trong đó 90,9% là đột biến điểm thay thế nucleotide (20/22 người).

Chúng tôi gặp 3,6% (18/495) thai phụ mang gen G6PD đột biến, đều là loại đột biến thay thế 1 nucleotide, hay gặp nhất là c.961G>A (p.Val321Met) (31,6%). Sau đó là các vị trí đột biến khác: c.1466, c.482 (15,8%), c.1478, c.1114, c.703 (10,5%). Nghiên cứu của nhóm tác giả Nguyễn Đoàn Trang<sup>4</sup> trên 8464 thai phụ có 447 người mang đột biến gen G6PD (5,28%), kiểu đột biến c.961G>A (p.Val321Met) và đột biến c.1478G>A (p.Arg493His) là hai đột biến gen phổ biến nhất. Sự khác biệt này có thể do khác biệt về cỡ mẫu giữa các nghiên cứu.

Gen SRD5A2 mã hóa cho enzym  $5\alpha$ -reductase loại 2 ( $5\alpha$ -R2) giúp chuyển hóa testosterone thành dihydrotestosterone, cần thiết để hình thành các cơ quan sinh dục ngoài, niệu đạo và tuyến tiền liệt. Thiếu hụt  $5\alpha$ -R2 gây ra các mức độ khác nhau của chứng lưỡng tính giả nam. Nghiên cứu của chúng tôi phát hiện 19 thai phụ có đột biến gen SRD5A2 (3,8%, hay tần suất gặp là 1/26 dân số thai phụ), trong đó kiểu đột biến điểm c.680G>A (p.Arg227Gln) là chủ yếu (17 trường hợp, 89,5%). Kết quả này của chúng tôi cũng tương tự như công bố của Viện Công nghệ ADN và Phân tích di truyền<sup>5</sup> trên

8.464 thai phụ có 315 người (3,72%) có đột biến gen SRD5A2, đột biến điểm tại vị trí c.680G>A (p.Arg227Gln) chiếm 94,67%. Nếu thai phụ mang gen đột biến và di truyền đột biến này cho con có giới tính nam sẽ có nguy cơ có rối loạn phát triển giới tính nam ở thai nhi.

Đột biến gen SLC25A13 gây bệnh vàng da ứ mật do thiếu hụt citrin, gặp tần suất cao ở Đông Nam Á. Nghiên cứu của chúng tôi phát hiện 13 thai phụ có đột biến gen SLC25A13 (2,6%, tần suất gặp là 1/38 thai phụ). Tại Việt Nam, vàng da ứ mật rất phổ biến trong nhóm bệnh gan mật trẻ em. Theo nghiên cứu tìm hiểu nguyên nhân các trường hợp vàng da ứ mật tại Bệnh viện Nhi Trung ương năm 2007, có tới 51,1% không xác định được nguyên nhân gây bệnh<sup>1</sup>. Có thể nhiều trường hợp vàng da ứ mật hoặc suy gan trước đây không xác định được nguyên nhân thuộc nhóm bệnh thiếu hụt citrin.

Bệnh Wilson rối loạn chuyển hóa đồng do đột biến gen ATP7B gây ra, khiến cho cơ thể không thải trừ được lượng đồng dư thừa dẫn đến tích lũy đồng trong các mô cơ thể và gây độc cho người bệnh. Nghiên cứu này chúng tôi gặp 12/495 thai phụ (2,4%) có đột biến gen ATP7B dị hợp tử (tần suất ước tính 1/41 thai phụ), với đột biến thay thế 1 nucleotide ở các vị trí khác nhau. Các đột biến gen khác trên thai phụ chúng tôi gặp với tỷ lệ thấp hơn như đột biến gen PAH gặp 7/495 trường hợp (1,4%); đột biến gen CFTR gặp 4/282 người (1,4%); đột biến gen ETFDH gặp 3/485 người (0,6%); đột biến gen GAA gặp 1/495 người (0,2%). Với cỡ mẫu còn hạn chế nên đây chỉ là những nhận xét bước đầu.

Chúng tôi chưa phát hiện đột biến các gen GALT, HEXA, Cyp21A2, TSHR và GLA trên các thai phụ tham gia nghiên cứu,

có thể do cỡ mẫu của chúng tôi còn chưa đủ lớn.

Trong số 567 thai phụ làm SLTS có 382 người (67,4%) tiếp tục theo dõi thai kỳ tại bệnh viện An Sinh và trong số họ có 274/528 người (51,9%) sinh con tại Bv, nhóm SLTS bất thường có xu hướng ít hơn nhóm SLTS bình thường nhưng không có ý nghĩa thống kê ( $P>0.05$ ).

Chúng tôi cũng không có số liệu thai phụ có kết quả SLTS bất thường được xét nghiệm để khẳng định chẩn đoán tại bệnh viện. Điều này cho thấy bệnh viện An Sinh cần đẩy mạnh công tác tư vấn sau sàng lọc trước sinh, đặc biệt với những trường hợp bất thường, để chăm sóc sức khỏe cho thai phụ & em bé tốt hơn.

## V. KẾT LUẬN

Sàng lọc trước sinh bằng kỹ thuật giải trình tự gen từ mẫu máu thai phụ có thể giúp phát hiện thai nhi có nguy cơ cao bất thường NST và thai phụ mang gen đột biến bệnh thể ẩn có thể di truyền sang cho thai nhi. Cần đẩy mạnh công tác tư vấn di truyền cho thai phụ, đặc biệt là những trường hợp SLTS có nguy cơ cao về bất thường NST & người mẹ mang gen đột biến bệnh thể ẩn.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Hoa Nguyễn Phạm Anh, Nguyễn Gia Khánh** (2007). Bước đầu nhận xét đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng, nguyên nhân và theo dõi sau điều trị các trường hợp vàng da ứ mật ở trẻ em. Hội nghị khoa học Việt – Úc lần V”, thành phố Hồ Chí Minh, ngày 7-9 tháng 11 năm 2007, tr 559-562.
2. **Long Nguyễn Phan, Lê Thị Phương, Vương Vũ Việt Hà, Phan Tuấn Nghĩa, Trần Văn Khánh**. Phát hiện người mang gen bệnh  $\beta$ -Thalassemia bằng kỹ thuật giải trình tự gen SANGER. Tạp chí Y học Việt Nam, 520 (2), 2022. Tr. 257-261
3. **Ngọc Ngô Diễm**. “Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, kiểu gen của bệnh HbH và chẩn đoán trước sinh bệnh  $\alpha$ -Thalassemia”, Tóm tắt Luận án tiến sĩ y học, 2017, tr. 16-18.
4. **Trang Nguyễn Đoàn, Lê Thị Ngọc Anh, Lê Hoàng Đan, Phạm Quang Anh, Nguyễn Văn Lực, Nguyễn Đức Nhựt, Phạm Thị Trà, Hà Hữu Hào, Nguyễn Thanh Sáng, Nguyễn Thanh Tuấn, Ngô Toàn Anh, Nguyễn Thị Trang**. Sàng lọc người mang đột biến gen G6PD gây thiếu hụt enzym Glucose-6-phosphate dehydrogenase trên thai phụ Việt Nam. Tạp chí Y học Việt Nam. 539 (1B). 2024. Tr.316-320
5. **Trang Nguyễn Thị, Nguyễn Đoàn Trang, Lê Hoàng Đan, Lê Thị Ngọc Anh, Phạm Quang Anh, Ngô Toàn Anh, Nguyễn Thanh Sáng, Hoàng Thái Thanh, Hà Hữu Hào, Nguyễn Đức Nhựt, Đỗ Thị Huyền Trang, Nguyễn Thanh Tuấn**. Sàng lọc người mang đột biến gen SRD5A2 gây thiếu hụt 5-alpha reductase 2 trên thai phụ Việt Nam. Tạp chí Khoa học & Công nghệ Việt nam, 66(7) 7.2024. Tr. 38-42.
6. <https://ditruyenshpt.benhviennhitruongong.gov.vn/benh-alpha-thalassemia-2>
7. **Amy Swanson, Amy J. Sehnert, Sucheta Bhatt**. “Non-invasive Prenatal Testing: Technologies, Clinical Assays and Implementation Strategies for Women’s Healthcare Practitioners”. Curr Genet Med Rep (2013) 1:113–121.
8. **CDC**. Update on overall prevalence of major birth defects-Atlanta, Georgia, 1978-2005. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 2008. 57(1): p. 1-5.

## GIÁ TRỊ TIỀN LƯỢNG CỦA NỒNG ĐỘ PROCALCITONIN MÁU TRÊN BỆNH NHÂN NHIỄM TRÙNG ĐƯỜNG HÔ HẤP DƯỚI

Nguyễn Thị Duyên<sup>1,2</sup>, Nguyễn Đức Tuấn<sup>1,3</sup>,  
Chu Quang Chiến<sup>1</sup>, Nguyễn Thị Ngọc Lan<sup>1,3</sup>

### TÓM TẮT

**Mục tiêu:** Đánh giá giá trị của chỉ số Procalcitonin (PCT) trong tiên lượng bệnh nhân nhiễm trùng đường hô hấp dưới (NTĐHHD). **Đối tượng, phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang trên 190 bệnh nhân NTĐHHD. **Kết quả:** Nồng độ PCT có sự khác biệt giữa các nhóm bệnh nhân thở máy và nhóm không thở máy, nhóm tử vong và nhóm thuyên giảm. Tại thời điểm vào viện, nồng độ PCT có giá trị dự đoán nguy cơ thở máy, nguy cơ tử vong tốt hơn so với C – reactive protein (CRP), số lượng bạch cầu với diện tích dưới đường cong lần lượt là 0,708 và 0,755. Tại ngưỡng tối ưu là 1,175 ng/ml, độ nhạy và độ đặc hiệu trong tiên lượng tử vong của PCT đạt 59% và 92%. **Kết luận:** Nồng độ PCT tại thời điểm vào viện có giá trị tốt trong dự đoán nguy cơ thở máy, nguy cơ tử vong ở bệnh nhân NTĐHHD.

**Từ khóa:** NTĐHHD, PCT, tiên lượng

### SUMMARY

#### PROGNOSTIC VALUE OF BLOOD PROCALCITONIN CONCENTRATION IN PATIENTS WITH LOWER RESPIRATORY TRACT INFECTIONS

<sup>1</sup>Bộ môn Hóa Sinh, Trường Đại học Y Hà Nội

<sup>2</sup>Khoa Miễn Dịch, Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

<sup>3</sup>Khoa xét nghiệm, Bệnh viện Đại học Y Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thị Ngọc Lan

Email: ngoclannguyen@hmu.edu.vn

Ngày nhận bài: 1-6-2025

Ngày phản biện: 5-6-2025

Ngày duyệt bài: 8-6-2025

**Objective:** To evaluate the value of Procalcitonin (PCT) in the prognosis of patients with lower respiratory tract infection (LTI). **Subjects and methods:** A cross-sectional descriptive study was conducted on 190 LRI patients. **Results:** PCT concentrations were different between the groups of patients with mechanical ventilation and those without mechanical ventilation, the group of death and the group of remission. At the time of admission, PCT concentrations had a better predictive value for the risk of mechanical ventilation and mortality than C-reactive protein (CRP), white blood cell count (WBC) with areas under the curve of 0.708 and 0.755, respectively. At the optimal threshold of 1.175 ng/ml, the sensitivity and specificity in predicting mortality of PCT reached 59% and 92%. **Conclusion:** PCT concentrations at the time of admission had a good predictive value for the risk of mechanical ventilation and mortality in LRI patients.

**Keywords:** LRTI, PCT, prognosis

### I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Nhiễm trùng đường hô hấp dưới (NTĐHHD) là bệnh lý thường gặp trên lâm sàng. Mặc dù phần lớn trường hợp NTĐHHD diễn biến nhẹ, nhưng cũng có nhiều trường hợp diễn tiến nặng và gây ra những biến chứng nguy hiểm, đe dọa đến tính mạng của người bệnh<sup>1,2</sup>. Trên lâm sàng, có nhiều thang điểm được đưa ra nhằm đánh giá mức độ nặng của các bệnh như CURB65, CRB65... Tuy nhiên, giá trị của các thang

điểm này còn hạn chế và khó khăn trong áp dụng thực tế.<sup>2</sup>

Gần đây, các chỉ số cận lâm sàng đã được chứng minh là một công cụ hữu ích giúp cho tiên lượng bệnh nhân NTĐHHD. Bên cạnh các chỉ số quen thuộc như C-reactive protein (CRP), số lượng bạch cầu (WBC),... nhiều nghiên cứu đã cho thấy giá trị của chỉ số procalcitonin (PCT), trong chẩn đoán, tiên lượng bệnh nhân NTĐHHD.<sup>3,4</sup> Ưu điểm của PCT là tính đặc hiệu cho tình trạng nhiễm khuẩn, ít bị ảnh hưởng bởi các tình trạng viêm do các nguyên nhân khác. Tuy nhiên, tại Việt Nam, chỉ có một số ít nghiên cứu về giá trị của PCT trong NTĐHHD như nghiên cứu của Lại Thị Tố Uyên, Võ Phạm Minh Thư về giá trị của PCT trong chẩn đoán tình trạng nhiễm khuẩn đợt cấp của bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính.<sup>1</sup> Tuy nhiên, các nghiên cứu đều chưa quan tâm tới giá trị tiên lượng của chỉ số PCT ở bệnh nhân NTĐHHD, chính vì vậy, chúng tôi thực hiện nghiên cứu này với mục tiêu đánh giá giá trị của PCT trong tiên lượng bệnh nhân NTĐHHD.

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 2.1. Đối tượng nghiên cứu

**Tiêu chuẩn lựa chọn:** Bệnh nhân được chẩn đoán mắc các bệnh lý nhiễm trùng đường hô hấp dưới theo các hướng dẫn của Bộ Y tế. Bệnh nhân chưa được điều trị kháng sinh tại thời điểm thu thập mẫu nghiên cứu lần đầu tiên tại bệnh viện.

**Tiêu chuẩn loại trừ:** Bệnh nhân dưới 18 tuổi, bệnh nhân không đồng ý tham gia nghiên cứu, phụ nữ có thai, bệnh nhân suy thận.

### 2.2. Phương pháp nghiên cứu

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

**Thời gian, địa điểm:** Từ 8/2023 - 5/2024 tại bệnh viện Trung ương quân đội 108.

### Cỡ mẫu và phương pháp chọn mẫu:

Chọn mẫu thuận tiện, cỡ mẫu tối thiểu được tính theo công thức:

$$n = \frac{[Z_{1-\frac{\alpha}{2}}]^2 P(1-P)}{\Delta^2}$$

Trong đó: n: cỡ mẫu tối thiểu,  $Z_{1-\frac{\alpha}{2}}$ : lượng phân vị của phân phối chuẩn,  $Z_{1-\frac{\alpha}{2}} = 1,96$ , P: giá trị kỳ vọng của chỉ tiêu đánh giá,  $P = 0,9$ ,  $\Delta$ : sai số cho phép của P,  $\Delta = 0,05$ . Kết quả tính toán cỡ mẫu tối thiểu là 139 bệnh nhân, trong nghiên cứu này chúng tôi đã thu nhận được 190 đối tượng nghiên cứu (ĐTNC).

### Biến số và chỉ số nghiên cứu

+ Thông tin lâm sàng: Giới, tuổi, bệnh nền, chẩn đoán xác định tình trạng của ĐTNC theo hướng dẫn của bộ Y Tế gồm: Viêm phổi/ Đợt cấp bội nhiễm của COPD(AECOPD)/ bệnh lý khác gồm: giãn phế quản, viêm phế quản, áp xe phổi

+ Thông tin cận lâm sàng: Kết quả nuôi cấy vi khuẩn, số lượng bạch cầu (WBC), nồng độ CRP, nồng độ PCT tại các thời điểm vào viện (T0), 3 ngày sau vào viện (T1), 7 ngày sau vào viện (T2)

+ Diễn biến bệnh và kết cục điều trị của người bệnh

### Phương pháp xử lý và phân tích số liệu:

Các kết quả của nghiên cứu được xử lý thống kê bằng phần mềm SPSS 20.0 và phần mềm Excel.

**Đạo đức trong nghiên cứu:** Nghiên cứu không ảnh hưởng tới quá trình chẩn đoán, điều trị của ĐTNC. Các thông tin của ĐTNC được đảm bảo bí mật. Nghiên cứu đã được thông qua Hội đồng đạo đức Trường Đại học Y Hà Nội.

### III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

**Bảng 1. Một số đặc điểm chung của các nhóm đối tượng nghiên cứu**

Đặc điểm		Chung		Hỗ trợ hô hấp		Kết cục điều trị	
		N	%	Thở máy (n=31)	Không thở máy (n=159)	Tử vong (n=22)	Thuyên giảm (n=168)
Giới tính	Nam	135	71,05	24 (77,4)	111(69,8)	18 (81,8)	117(69,6)
	Nữ	55	28,95	7 (22,6)	48 (30,2)	4 (18,2)	51 (30,4)
Tuổi	< 65 tuổi	36	18,95	5 (16,1)	31 (19,5)	4 (18,2)	32 (19,0)
	≥ 65 tuổi	154	81,05	26 (83,9)	128(80,5)	18 (81,8)	136(81,0)
Chẩn đoán ra viện	Viêm phổi	107	56,32	24 (77,4)	83 (52,2)	18 (81,8)	89 (53,0)
	AECOPD	62	32,63	7 (22,6)	55 (34,6)	4 (18,2)	58 (34,5)
	Khác	21	11,05	-	12 (13,2)	-	11 (12,5)

\*AECOPD: Đợt cấp bội nhiễm của COPD

Trong 190 ĐTNC mắc NTĐHHD, phần lớn là nam giới và trên 65 tuổi. Nhóm bệnh thường gặp nhất là viêm phổi (56%), và AECOPD (33%) trong khi nhóm bệnh lý khác ( giãn phế quản, viêm phế quản, áp xe phổi) chiếm 11,05%.

**Bảng 2. Đặc điểm cận lâm sàng của các nhóm đối tượng nghiên cứu**

Chỉ số xét nghiệm		Hô hấp hỗ trợ			Kết cục điều trị		
		Thở máy (n=31)	Không thở máy (n=159)	P	Tử vong (n=22)	Thuyên giảm (n=168)	P
CRP tại T0 (mg/dl)	Trung vị	93,85	61,03	0,075	68,72	64,82	0,183
	95% CI	7,9-147,8	69,3-92,2		67,2-161,9	71,2-93,39	
	Min-Max	1,7-348,4	0,22- 310		8,7-348,4	0,22-310,0	
WBC tại T0 (G/L)	Trung vị	11,99	11,18	0,222	10,38	11,34	0,978
	95% CI	11,4-15,6	11,1-15,5		4,0-35,48	11,7-13,28	
	Min-Max	2,36-25,8	3,7-176,3		3,6-176,3	2,36-30,14	
PCT tại T0 (ng/ml)	Trung vị	0,929	0,12	0,01*	1,405	0,121	0,01*
	95% CI	0,69-11,8	0,04-2,76		0,83-17,6	0,03-2,49	
	Min-Max	0,04-95,7	0,02-85,5		0,02-95,7	0,02-85,56	
PCT tại T1 (ng/ml)	Trung vị	1,23	0,1385	0,01*	1,025	0,147	0,01*
	95% CI	0,51-16,2	0,06-0,69		0,88-21,86	0,04-1,20	
	Min-Max	0,06-119	0,03-9,07		0,05-118,9	0,02– 9,07	
PCT tại T2 (ng/ml)	Trung vị	0,7	0,082	0,01*	1,415	0,096	0,01*
	95% CI	0,39-9,72	0,04-0,29		0,82-11,66	0,04-1,21	
	Min-Max	0,05-48,1	0,02-2,76		0,05– 48,1	0,02 – 2,76	

Tại các thời điểm khảo sát trong vòng 7 ngày sau vào viện, giá trị trung vị của chỉ số PCT của nhóm thở máy cao hơn nhóm không thở máy, nhóm tử vong cao hơn nhóm thuyên giảm. Sự khác biệt đều có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ .

**Bảng 3. Giá trị của một số chỉ số xét nghiệm trong tiên lượng bệnh nhân NTĐHHD**

Chỉ số	Tiên lượng thở máy				Tiên lượng tử vong			
	AUC	Youden's index			AUC	Youden's index		
		Cut off	Độ nhạy	Độ đặc hiệu		Cut off	Độ nhạy	Độ đặc hiệu
PCT (ng/ml)	0,708	1,175	52%	89%	0,755	1,175	59%	92%
CRP (mg/dL)	0,601	69,86	65%	56%	0,587	29,32	86%	33%
WBC (G/L)	0,569	9,38	84%	34%	0,498	19,63	27%	92%

Nồng độ PCT có giá trị tốt trong dự đoán nguy cơ thở máy, nguy cơ tử vong ở bệnh nhân NTĐHHD với AUC là 0,708 và 0,755. Độ nhạy, độ đặc hiệu trong tiên lượng thở máy đạt 52%, 89%, trong tiên lượng tử vong đạt 59%, 92%.

#### IV. BÀN LUẬN

Viêm phổi và AECOPD là các nguyên nhân thường gặp nhất trong NTĐHHD.<sup>2</sup> Trong nghiên cứu của chúng tôi đây cũng là 2 nhóm bệnh chiếm tỷ lệ cao nhất với lần lượt là 56,32% và 32,63%. Nhiều nghiên cứu trên thế giới đã ghi nhận người lớn tuổi là nhóm có nguy cơ mắc NTĐHHD cao. Trong nghiên cứu của chúng tôi nhóm trên 65 tuổi chiếm tỷ lệ 81,05%, tương đồng với nghiên cứu của Lại Thị Tố Uyên trên bệnh nhân AECOPD, với 64,23% bệnh nhân thuộc nhóm tuổi 60-79.<sup>1</sup> Bên cạnh tuổi cao, giới nam cũng là một yếu tố làm tăng nguy cơ mắc NTĐHHD do các thói quen hút thuốc lá, tỷ lệ mắc các bệnh mạn tính cao hơn<sup>3</sup>. Trong nghiên cứu này, tỷ lệ bệnh nhân nam chiếm 71,05%, tuy nhiên tỷ lệ này vẫn thấp hơn nghiên cứu của tác giả Lại Thị Tố Uyên với tỷ lệ bệnh nhân nam lên tới 92%.<sup>1</sup> Lý giải cho sự khác biệt này có thể là do sự khác biệt

về quần thể nghiên cứu, tiêu chuẩn lựa chọn ĐTNC, cũng như cỡ mẫu nghiên cứu.

Trong nghiên cứu này, chúng tôi nhận thấy giá trị trung vị của nồng độ PCT tại thời điểm vào viện của nhóm thở máy /không thở máy và ở nhóm tử vong/thuyên giảm lần lượt là 0,929/0,12 (ng/ml) và 1,405/0,121 (ng/ml), sự khác biệt đều có ý nghĩa thống kê. Tiếp tục theo dõi, chúng tôi vẫn thu được kết quả tương tự tại các thời điểm 3 ngày, 7 ngày sau vào viện. Kết quả của chúng tôi cũng tương đồng với kết quả của Pazarli AC đã ghi nhận nồng độ PCT ở các bệnh nhân AECOPD có mối tương quan với mức độ nghiêm trọng của bệnh.<sup>5</sup> Đáng chú ý, chúng tôi ghi nhận nồng độ PCT tại thời điểm vào viện có giá trị tốt trong dự đoán nguy cơ thở máy, nguy cơ tử vong ở bệnh nhân NTĐHHD với AUC trên 0,7 và cao hơn AUC của CRP và WBC. Độ nhạy và độ đặc hiệu trong tiên lượng thở máy đạt 52% và 89%, trong tiên lượng tử vong đạt 59% và 92% tại cut-off tối ưu. Kết quả này thấp hơn so với nghiên cứu của Lin-lin Liu với AUC = 0,899 trong tiên lượng nguy cơ thở máy của người mắc AECOPD với độ nhạy là 86% và độ đặc hiệu là 91,9%.<sup>4</sup> Một nghiên cứu khác của Halim và Sayed cũng cho thấy, tại cut-off là 1,495 ng/mL, độ

nhảy và độ đặc hiệu của PCT trong tiên lượng nguy cơ thở máy của người mắc AECOPD lần lượt là 83,7% và 89%.<sup>3</sup> Lý giải cho sự khác biệt trên có thể do 2 nghiên cứu trên tập trung trong nhóm bệnh nhân AECOPD, trong khi nghiên cứu của chúng tôi đã số ĐTNH thuộc nhóm viêm phổi, tỷ lệ bệnh nhân AECOPD chỉ chiếm 32,6%. Nghiên cứu của chúng tôi là một trong những nghiên cứu đầu tiên tại Việt Nam cho thấy giá trị của PCT trong tiên lượng nguy cơ diễn biến nặng của người mắc NTĐHHD, do đó, nghiên cứu còn tồn tại một số hạn chế như cỡ mẫu chưa lớn, bệnh nhân phần lớn thuộc nhóm viêm phổi và AECOPD. Vì vậy, chúng tôi mong muốn có những nghiên cứu tiếp theo để làm sáng tỏ hơn nữa giá trị của xét nghiệm PCT trong tiên lượng bệnh nhân NTĐHHD giúp nâng cao giá trị của xét nghiệm trên lâm sàng.

## V. KẾT LUẬN

Nồng độ PCT tại thời điểm vào viện có giá trị tốt trong dự đoán nguy cơ thở máy, nguy cơ tử vong của bệnh nhân NTĐHHD với diện tích dưới đường cong là 0,708 và 0,755,

độ nhạy và độ đặc hiệu trong tiên lượng tử vong đạt 59% và 92%.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Lại Thị Tố Uyên và cộng sự.** Giá trị của Procalcitonin và C-reactive protein huyết tương trong chẩn đoán tình trạng nhiễm khuẩn ở đợt cấp bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính. TCNCYH. 2023;164(3):214-222.
2. **Ali H Mokdad, et al.** Estimates of the global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of lower respiratory tract infections in 195 countries: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Infect Dis.* 2017;17(11):1133-1161.
3. **Ashraf El Halim, et al.** The value of serum procalcitonin among exacerbated COPD patients. *ScienceDirect.* 2015, 64 (4):821-827
4. **Liu L, et al.** The predictive value of serum procalcitonin for non-invasive positive pressure ventilation in the patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Medicine.* 2021;100(16):e25547.
5. **Pazarli AC, et al.** Procalcitonin: Is it a predictor of noninvasive positive pressure ventilation necessity in acute chronic obstructive pulmonary disease exacerbation? *J Res Med Sci.* 2012;17(11):1047-1051.

## SO SÁNH GIÁ TRỊ CHẨN ĐOÁN NHỒI MÁU CƠ TIM CẤP CỦA XÉT NGHIỆM TROPONIN-T NHANH TẠI CHỖ VÀ XÉT NGHIỆM TROPONIN-T SIÊU NHẠY

Nguyễn Đức Tuấn<sup>1,2</sup>, Chu Quang Chiến<sup>1</sup>, Nguyễn Thị Ngọc Lan<sup>1,2</sup>

### TÓM TẮT

**Mục tiêu:** So sánh giá trị của xét nghiệm Troponin-T nhanh tại chỗ (TnT-POCT) và Troponin T siêu nhạy (hs-TnT) trong chẩn đoán nhồi máu cơ tim (NMCT). **Đối tượng, phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang trên 392 bệnh nhân theo dõi hội chứng vành cấp. **Kết quả:** Xét nghiệm TnT-POCT có giá trị tốt trong chẩn đoán NMCT với diện tích dưới đường cong (AUC) là 0,862, độ nhạy 74,0% và độ đặc hiệu 98,7%. Xét nghiệm hs-TnT có AUC cao hơn TnT-POCT và đạt 0,948 với độ nhạy, độ đặc hiệu là 83,1% 95,9%. Tại ngưỡng khuyến cáo của nhà sản xuất, hai xét nghiệm có độ đồng thuận tốt, phối hợp điện tâm đồ giúp nâng cao giá trị của cả 2 xét nghiệm với độ nhạy của hs-TnT đạt 93,51%, độ nhạy TnT-POCT đạt 83,12%. **Kết luận:** Xét nghiệm TnT-POCT và hs-TnT có giá trị tốt trong chẩn đoán NMCT. Xét nghiệm TnT-POCT có độ nhạy thấp hơn và độ đặc hiệu tương đương với xét nghiệm hs-TnT.

**Từ khóa:** Nhồi máu cơ tim, hs-TnT, TnT POCT

<sup>1</sup>Bộ môn Hóa Sinh, Trường Đại học Y Hà Nội

<sup>2</sup>Khoa xét nghiệm, Bệnh viện Đại học Y Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thị Ngọc Lan

Email: ngoclannguyen@hmu.edu.vn

Ngày nhận bài: 1-6-2025

Ngày phản biện: 6-6-2025

Ngày duyệt bài: 8-6-2025

### SUMMARY

#### COMPARISON OF THE DIAGNOSTIC VALUE OF ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION OF POINT OF CARE TROPONIN-T TEST AND HIGH SENSITIVE TROPONIN-T TEST

**Objective:** To compare the value of point-of-care Troponin-T test (TnT-POCT) and high-sensitivity Troponin T (hs-TnT) in the diagnosis of myocardial infarction (AMI). **Subjects and methods:** A cross-sectional descriptive study was conducted on 392 patients with acute coronary syndrome. **Results:** TnT-POCT had good value in diagnosing AMI with an area under the curve (AUC) of 0.862, sensitivity of 74.0% and specificity of 98.7%. The hs-TnT test had AUC=0.948, higher than TnT-POCT, with a sensitivity and specificity of 83.1% and 95.9%. At the manufacturer's recommended threshold, the two tests had good agreement, and the combination of ECG helped increase the value of both tests with the sensitivity of hs-TnT of 93.51% and the sensitivity of TnT-POCT of 83.12%. **Conclusion:** TnT-POCT and hs-TnT tests had good value in diagnosing AMI. TnT-POCT test had lower sensitivity and equivalent specificity to hs-TnT test.

**Keywords:** Myocardial infarction, hs-TnT, TnT-POCT.

### I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Nhồi máu cơ tim (NMCT) là tình trạng hoại tử tế bào cơ tim xảy ra trong bối cảnh thiếu máu cơ tim cấp tính.<sup>1,2,3</sup> Bên cạnh các

biểu hiện lâm sàng, biến đổi trên điện tâm đồ, sự thay đổi nồng độ của các chỉ điểm sinh học cơ tim đóng vai trò quan trọng trong chẩn đoán NMCT. Troponin T/I siêu nhạy (hs-TnT/I) là xét nghiệm rất có giá trị, cho phép nhận diện tổn thương cơ tim ngay từ giai đoạn sớm.<sup>2</sup> Hiện nay, xét nghiệm hs-TnT đã được tích hợp trong các hướng dẫn chẩn đoán NMCT của các tổ chức uy tín như Hiệp hội Tim mạch Hoa Kỳ (ACC).<sup>1,4</sup> Tuy nhiên, xét nghiệm hs-TnT tồn tại một số hạn chế như đòi hỏi thiết bị hiện đại, từ đó gây khó khăn và kéo dài thời gian chẩn đoán, đặc biệt ở tuyến cơ sở.<sup>2,5</sup>

Để khắc phục hạn chế của xét nghiệm hs-TnT đặc biệt trong bối cảnh cấp cứu, xét nghiệm Troponin T nhanh tại chỗ (TnT-POCT) là giải pháp hỗ trợ hiệu quả. Xét nghiệm TnT-POCT không đòi hỏi trang thiết bị phức tạp, có thể được thực hiện ngay tại xe cấp cứu giúp rút ngắn thời gian chẩn đoán NMCT. Tại Việt Nam, xét nghiệm TnT-POCT đã được triển khai thử nghiệm tại một số cơ sở y tế, tuy nhiên, có rất ít báo cáo về giá trị của chúng trên lâm sàng. Chính vì vậy, chúng tôi thực hiện nghiên cứu này với mục tiêu so sánh giá trị trong chẩn đoán NMCT cấp của xét nghiệm TnT-POCT và xét nghiệm hs-TnT.

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 2.1. Đối tượng nghiên cứu

#### 2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn

- Đối tượng nghiên cứu (ĐTNC) trên 18 tuổi có triệu chứng lâm sàng cơn đau ngực kiểu mạch vành, được chẩn đoán theo dõi hội chứng vành cấp.

- ĐTNC được làm đồng thời cả hai xét nghiệm hs-TnT và TnT-POCT.

#### 2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ

- ĐTNC thực hiện các thủ thuật trong buồng tim, mang máy tạo nhịp, suy thận nặng, chấn thương ngực. ĐTNC không đồng ý tham gia nghiên cứu.

### 2.2. Phương pháp nghiên cứu

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

- **Thời gian thực hiện:** Từ tháng 10/2023 đến tháng 12/2024.

- **Địa điểm nghiên cứu:** Bệnh viện Đa khoa tỉnh Ninh Bình.

- **Phương pháp chọn mẫu:** Chọn mẫu thuận tiện các bệnh nhân đáp ứng tiêu chuẩn lựa chọn và tiêu chuẩn loại trừ.

- **Cỡ mẫu:** Cỡ mẫu thuận tiện, trong quá trình thực hiện nghiên cứu, chúng tôi đã lựa chọn được 392 ĐTNC.

#### - **Biến số và chỉ số nghiên cứu:**

+ Thông tin lâm sàng: Giới, tuổi, bệnh nền, chẩn đoán xác định tình trạng NMCT của ĐTNC theo hướng dẫn số 2187/QĐ-BYT (2019).

+ Thông tin cận lâm sàng: kết quả xét nghiệm TnT-POCT, hs-TnT và điện tâm đồ tại thời điểm nhập viện của ĐTNC.

+ Phân tích đường cong ROC, diện tích dưới đường cong (AUC), độ nhạy, độ đặc hiệu, của xét nghiệm trong chẩn đoán NMCT.

- **Quy trình nghiên cứu:** ĐTNC đáp ứng tiêu chuẩn được thu thập thông tin nghiên cứu, lấy mẫu máu. Mẫu máu được vận chuyển tới khoa Hóa sinh - Vi sinh trong 30 phút, mẫu máu chống đông Heparin được ly tâm tách huyết tương. Xét nghiệm hs-TnT sử dụng phương pháp miễn dịch điện hóa phát quang (ECLIA) thực hiện trên hệ thống Cobas e801 bằng mẫu máu chống đông

Heparin. Xét nghiệm TnT-POCT sử dụng phương pháp sắc kí miễn dịch thực hiện trên hệ thống Cobas H232 bằng mẫu máu toàn phần.

- **Phân tích số liệu:** số liệu được nhập bằng phần mềm Microsoft Excel 2016 và phân tích bằng phần mềm SPSS 20.0.

- **Đạo đức nghiên cứu:** Nghiên cứu đã được Hội đồng đạo đức trong nghiên cứu y sinh học trường Đại học Y Hà Nội chấp thuận khía cạnh đạo đức theo quyết định số 818/GCN-HĐĐĐNCYSSH-ĐHYHN

### III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

**Bảng 3.1. Đặc điểm chung của nhóm ĐTNC**

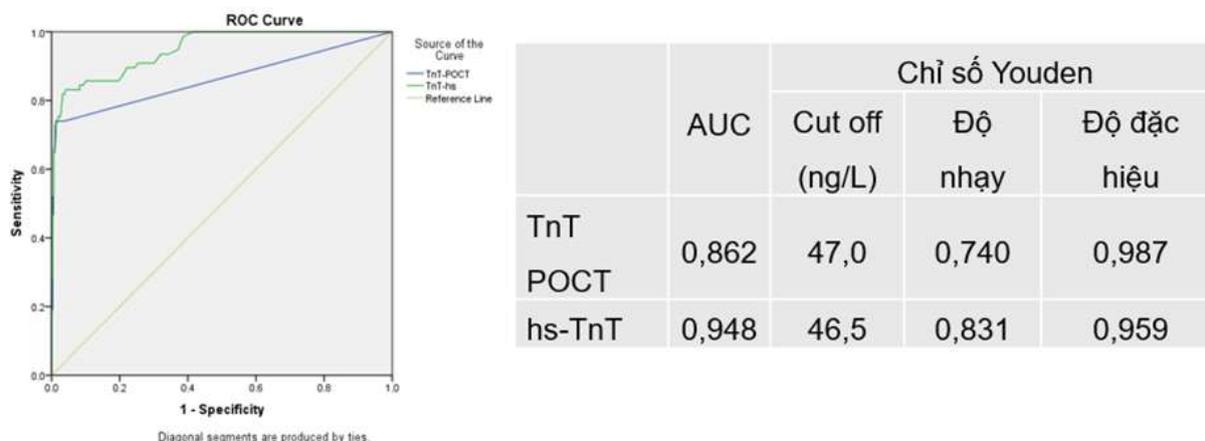
Đặc điểm		Nhóm chung (n=392)	NMCT (n=77)	Không NMCT (n=315)	p value
Tuổi	Trung vị	71	75	71	0,061
	95% CI	66,8- 70,2	67,6- 75,3	65,9- 69,7	
	Min-max	13-105	27-95	13-105	
	<65	141(35,97%)	25(32,47%)	116(36,83%)	0,475
	≥65	251(64,03%)	52(67,53%)	199(63,17%)	
Giới	Nam	227(57,91%)	47(61,04%)	180(57,14%)	0,535
	Nữ	165(42,09%)	30(38,96%)	135(42,86%)	
Điện tâm đồ	ST chênh lên	23(5,87%)	23(29,87%)	0(0%)	-
	Không có ST chênh lên	369(94,13%)	54(70,13%)	315(100%)	

Trong tổng số 392 ĐTNC, phần lớn ĐTNC trên 65 tuổi, trong đó tuổi trung vị của nhóm bệnh nhân NMCT và không NMCT là 75 tuổi, 71 tuổi. Tỷ lệ nam giới của 2 nhóm là 61,04%, 57,14%. Sự khác biệt về tuổi, giới giữa 2 nhóm là chưa có ý nghĩa thống kê.

**Bảng 3.2. Đặc điểm kết quả xét nghiệm của ĐTNC tại thời điểm nhập viện**

Kết quả xét nghiệm		NMCT	Không NMCT	p value
TnT-POCT (ng/L)	Trung vị	68	40	<0,0001
	95% CI	74,5-105,1	39,9- 41,1	
	Min-max	40-449	40-129	
hs-TnT (ng/L)	Trung vị	81,49	10,89	<0,0001
	95% CI	84,1-138,1	14,5-17,8	
	Min-max	14,5-928,2	3-117,7	

Kết quả xét nghiệm TnT-POCT và hs-TnT ở nhóm bệnh nhân NMCT cao hơn nhóm không NMCT. Nồng độ TnT-POCT trung vị ở nhóm NMCT/không NMCT lần lượt là 68 và 40 ng/L, nồng độ hs-TnT trung vị ở 2 nhóm lần lượt là 81,49 và 10,89 ng/L, sự khác biệt là có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,01$ .



**Hình 1. Đường cong ROC giá trị chẩn đoán của xét nghiệm hs-TnT và TnT-POCT trong chẩn đoán NMCT**

Phân tích đường cong ROC, AUC của hs-TnT và TnT-POCT trong chẩn đoán NMCT lần lượt là 0,948 và 0,862. Điểm ngưỡng tối ưu của hs-TnT và TnT-POCT có giá trị lần lượt 46,5 ng/L và 47,0 ng/L.

**Bảng 3.3. Giá trị chẩn đoán NMCT của xét nghiệm hs-TnT và TnT-POCT theo ngưỡng khuyến cáo của nhà sản xuất**

Đánh giá đơn độc kết quả xét nghiệm tại thời điểm nhập viện		
	TnT-POCT	TnT-Hs
Độ nhạy - Se (%)	70,13%	81,82%
Độ đặc hiệu - Sp (%)	98,73%	96,82%
Đánh giá kết quả xét nghiệm phối hợp cùng điện tâm đồ (ECG)		
	TnT-POCT kết hợp ECG	hs-TnT kết hợp ECG
Độ nhạy - Se (%)	83,12%	93,51%
Độ đặc hiệu - Sp (%)	98,73%	96,83%

Tại ngưỡng khuyến cáo của nhà sản xuất, độ nhạy của hs-TnT, TnT POCT trong chẩn đoán NMCT đạt 81,82%, 70,13%, độ đặc hiệu đạt 98,73%, 96,82%. Khi phối hợp cùng ECG, độ nhạy được nâng cao lần lượt đạt 93,51% và 83,12%.

**Bảng 3.4. Độ đồng thuận hs-TnT và TnT-POCT trong chẩn đoán NMCT tại ngưỡng khuyến cáo của nhà sản xuất**

		TnT POCT	
		Chưa định hướng NMCT (<50 ng/L)	Định hướng NMCT (≥50 ng/L)
hs-TnT	Chưa định hướng NMCT (< 52 ng/L)	312	7
	Định hướng NMCT (≥ 52 ng/L)	22	51
Hệ số Kappa		0,735	

Độ đồng thuận của hs-TnT và TnT-POCT trong chẩn đoán NMCT tại ngưỡng khuyến cáo của nhà sản xuất đạt mức tốt với hệ số Kappa là 0,735

#### IV. BÀN LUẬN

Tuổi cao là một trong những yếu tố nguy cơ không thay đổi được của NMCT nói riêng và hội chứng vành cấp nói chung. Trong nghiên cứu này, phần lớn ĐTNC thuộc nhóm trên 65 tuổi (chiếm 64,03%). Kết quả này tương đồng với nghiên cứu của Phạm Quang Tuấn với độ tuổi trung bình của bệnh nhân NMCT là  $65,2 \pm 13,5$  tuổi.<sup>1</sup> Cùng với tuổi cao, giới tính nam cũng là một yếu tố nguy cơ của bệnh tim mạch. Trong nghiên cứu của chúng tôi, trong nhóm NMCT nam giới chiếm 61,04%. Kết quả tương đồng cũng được chỉ ra trong nghiên cứu của Phạm Quang Tuấn với tỷ lệ nam giới trong nhóm NMCT là 66,4%.<sup>1</sup>

Troponin T (TnT) là chất chỉ điểm sinh học cơ tim quen thuộc dùng trong định hướng chẩn đoán NMCT. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy giá trị trung vị của cả hai xét nghiệm Troponin T đều cao hơn rõ rệt ở nhóm bệnh nhân NMCT so với không NMCT. Cụ thể, trung vị của TnT-POCT là 68 ng/L ở nhóm NMCT so với 40 ng/L ở nhóm không NMCT, còn hs-TnT là 81,49 ng/L so với 10,89 ng/L. Bên cạnh đó, diện tích dưới đường cong (AUC) của cả 2 xét nghiệm trong chẩn đoán NMCT đều đạt trên 0,85. Với xét nghiệm hs-TnT, AUC đạt 0,948 và độ nhạy, độ đặc hiệu là 83,1% và 95,9% tại ngưỡng tối ưu. Với xét nghiệm TnT-POCT có AUC thấp hơn xét nghiệm hs-TnT nhưng cũng đạt 0,862, tương ứng độ nhạy 74,0% và độ đặc hiệu 98,7% tại điểm ngưỡng tối ưu. Khi phân tích tại giá trị ngưỡng do nhà sản xuất khuyến cáo, hs-TnT

vẫn cho thấy độ nhạy cao hơn TnT-POCT (81,82% so với 70,13%) trong khi độ đặc hiệu tương đồng (98,73% so với 96,82%). Kết quả trên tương đồng với nghiên cứu của Phạm Quang Tuấn với giá trị AUC của xét nghiệm hs-TnT trong chẩn đoán NMCT đạt 0,90 và độ nhạy, độ đặc hiệu lần lượt là 84,3% và 87,8%.<sup>1</sup> Mặt khác, nghiên cứu của chúng tôi cho thấy giá trị tốt hơn của xét nghiệm TnT-POCT trong chẩn đoán NMCT so với một số nghiên cứu của Martin B Rasmussen với độ nhạy chỉ đạt 44,2%.<sup>6</sup> Lý giải cho sự khác biệt này là do thời gian thực hiện xét nghiệm TnT-POCT giữa các nghiên cứu. Trong nghiên cứu của Martin B Rasmussen, xét nghiệm TnT-POCT được thực hiện ngay khi xe cứu thương tiếp cận được bệnh nhân,<sup>5</sup> trong khi nghiên cứu của chúng tôi xét nghiệm TnT-POCT được thực hiện tại thời điểm ĐTNC nhập viện. Bên cạnh đó, chúng tôi nhận thấy việc phối hợp với điện tâm đồ giúp nâng cao giá trị chẩn đoán của cả 2 xét nghiệm. Cụ thể, độ nhạy của TnT-POCT tăng lên 83,12% khi kết hợp ECG, trong khi hs-TnT đạt 93,51%.

Mặt khác, khi đánh giá độ đồng thuận của xét nghiệm hs-TnT và TnT-POCT trong chẩn đoán NMCT tại ngưỡng khuyến cáo của nhà sản xuất, chúng tôi nhận thấy độ đồng thuận tốt giữa 2 xét nghiệm tốt với 92,6% (363/392 ĐTNC) có kết quả đồng thuận trên 2 phương pháp, và hệ số Kappa là 0,735. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương đồng với nghiên cứu trước đây của Vũ Xuân Huỳnh với 67/72 ĐTNC có kết quả xét nghiệm hs-TnT và TnT POCT đồng thuận

trong chẩn đoán NMCT và hệ số Kappa = 0,861.<sup>2</sup> Kết quả trên một lần nữa cho thấy tiềm năng của xét nghiệm TnT-POCT trong chẩn đoán NMCT trên thực hành lâm sàng.

## V. KẾT LUẬN

Xét nghiệm TnT POCT và hs-TnT có giá trị tốt trong chẩn đoán NMCT, hai xét nghiệm có độ đồng thuận tốt. Xét nghiệm TnT POCT có độ nhạy thấp hơn và độ đặc hiệu tương đương với xét nghiệm hs-TnT. Phối hợp với ECG giúp nâng cao giá trị chẩn đoán của cả 2 xét nghiệm.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Phạm Quang Tuấn và cộng sự.** Nghiên cứu vai trò chẩn đoán của IMA (ischemia modified albumin) huyết thanh phối hợp với hs-Troponin T ở bệnh nhân hội chứng vành cấp. *jcmhch.* 2023;(89);64-69.
2. **Vũ Xuân Huỳnh và cộng sự.** Đánh giá độ tương đồng, độ đồng thuận của xét nghiệm Troponin T-POCT và Troponin T-Hs trong chẩn đoán nhồi máu cơ tim. *TCNCYH.* 2025;186(1):10-18.
3. **Jean-Philippe Collet, et al.** 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *European Heart Journal.*2021;42(14): 1289–1367
4. **Lindstrom M, DeCleene N, Dorsey H, et al.** Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risks Collaboration, 1990-2021. *Journal of the American College of Cardiology.* 2022;80(25):2372-2425.
5. **Pickering JW, et al.** Rapid Rule-out of Acute Myocardial Infarction With a Single High-Sensitivity Cardiac Troponin T Measurement Below the Limit of Detection: A Collaborative Meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2017;166(10):715-724.
6. **Rasmussen Mb R, et al.** Predictive value of routine point-of-care cardiac troponin T measurement for prehospital diagnosis and risk-stratification in patients with suspected acute myocardial infarction. *European heart journal Acute cardiovascular care.* 2019;8(4).

## NỒNG ĐỘ ACID URIC HUYẾT TƯƠNG VÀ TỶ SỐ ACID URIC TRÊN CREATININ HUYẾT TƯƠNG Ở BỆNH NHÂN ĐÁI THÁO ĐƯỜNG TẠI BỆNH VIỆN TRUNG ƯƠNG THÁI NGUYÊN

Nguyễn Hồng Hoa<sup>1</sup>, Nguyễn Thị Hoa<sup>1</sup>,  
Lê Việt Anh<sup>1</sup>, Nguyễn Thanh Thủy<sup>1</sup>

### TÓM TẮT

**Mục tiêu:** Phân tích mối liên quan giữa nồng độ acid uric huyết tương, tỷ số acid uric/creatinin huyết tương với một số đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng ở bệnh nhân đái tháo đường type 2 tại Bệnh viện Trung ương Thái Nguyên. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Mô tả cắt ngang trên 264 bệnh nhân đái tháo đường (ĐTĐ) type 2 đang điều trị ngoại trú tại Khoa Khám bệnh, Bệnh viện Trung ương Thái Nguyên. **Kết quả:** Nồng độ acid uric huyết tương trung bình là  $391,3 \pm 101,1$   $\mu\text{mol/L}$ , ở nhóm bệnh nhân nam là  $404,8 \pm 104,3$   $\mu\text{mol/L}$ , cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm bệnh nhân nữ là  $375,1 \pm 114,9$   $\mu\text{mol/L}$ . Tỷ lệ tăng acid uric là 45,5%. Mức lọc cầu thận trung bình là  $74,6 \pm 24,0$  (ml/phút/1,73m<sup>2</sup>), giảm MLCT chiếm 25,8%, Có mối tương quan nghịch giữa acid uric huyết tương với MLCT ( $r = -0,409$ ,  $p < 0,05$ ); giữa tỷ số AU/Cre với nồng độ ure huyết tương ( $r = -0,30$ ,  $p < 0,05$ ), nồng độ creatinin huyết tương ( $r = -0,49$ ,  $p < 0,05$ ). Có mối tương quan thuận giữa acid uric huyết tương với thời gian mắc bệnh ( $r = 0,44$ ,  $p < 0,05$ ), nồng độ ure ( $r = 0,45$ ,  $p < 0,05$ ), creatinin huyết tương ( $r = 0,44$ ,  $p < 0,05$ ). Có mối tương quan thuận giữa tỷ số AU/Cre với MLCT ( $r =$

$0,49$ ,  $p < 0,05$ ). **Kết luận:** Nồng độ acid uric huyết tương có thể dự báo suy giảm chức năng thận ở bệnh nhân đái tháo đường type 2.

**Từ khóa:** Đái tháo đường, acid uric, tỷ số acid uric/creatinin

### SUMMARY

#### PLASMA URIC ACID LEVEL AND PLASMA URIC ACID TO CREATININ RATIO IN TYPE 2 DIABETES IN THAI NGUYEN NATIONAL HOSPITAL

**Objective:** To analyze the relationship between plasma uric acid levels, the plasma uric acid/creatinine ratio and certain clinical and subclinical characteristics in patients with type 2 diabetes at Thai Nguyen National Hospital. **Subjects and methods:** A cross-sectional study was conducted on 264 type 2 diabetes mellitus (T2DM) at the Outpatient Department of Thai Nguyen National Hospital. **Results:** The average plasma uric acid concentration was  $391.3 \pm 101.1$   $\mu\text{mol/L}$ . In male patients, the level was  $404.8 \pm 104.3$   $\mu\text{mol/L}$ , which was significantly higher than in female patients ( $375.1 \pm 114.9$   $\mu\text{mol/L}$ ) ( $p < 0.05$ ). The prevalence of hyperuricemia was 45.5%. The mean estimated glomerular filtration rate (eGFR) was  $74.6 \pm 24.0$  mL/min/1.73m<sup>2</sup>, with 25.8% of patients showing reduced eGFR. There was a negative correlation between plasma uric acid and eGFR ( $r = -0.409$ ,  $p < 0.05$ ); and between the uric acid/creatinine (UA/Cr) ratio and both plasma urea ( $r = -0.30$ ,  $p < 0.05$ ) and plasma creatinine levels ( $r = -0.49$ ,  $p < 0.05$ ).

<sup>1</sup>Trường Đại học Y Dược Thái Nguyên  
Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Hồng Hoa  
Email: hoanguyenth74hstn@gmail.com  
Ngày nhận bài: 26.5.2025  
Ngày phản biện khoa học: 29.5.2025  
Ngày duyệt bài: 8.6.2025

Conversely, plasma uric acid was positively correlated with duration of diabetes ( $r = 0.44$ ,  $p < 0.05$ ); plasma urea ( $r = 0.45$ ,  $p < 0.05$ ) and plasma creatinine ( $r = 0.44$ ,  $p < 0.05$ ). The UA/Cr ratio also showed a positive correlation with eGFR ( $r = 0.49$ ,  $p < 0.05$ ). **Conclusion:** Plasma uric acid concentration may serve as a predictive marker for impaired renal function in patients with type 2 diabetes mellitus.

**Key word:** Diabetes, uric acid, uric acid/creatinin ratio.

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Đái tháo đường (ĐTĐ) là một trong các bệnh rối loạn chuyển hóa, được đặc trưng bởi tăng glucose máu do giảm hoạt động của insulin hoặc do giảm bài tiết insulin hoặc do cả hai nguyên nhân trên. Đái tháo đường là nguyên nhân hàng đầu gây ra bệnh thận mạn tính (CKD) [12]. Theo ghi nhận từ phân tích gộp trên 4.060 bệnh nhân ĐTĐ cho thấy tỷ lệ tăng acid uric dao động từ 10,7% đến 45% tùy theo quốc gia và khu vực [4]. Tăng acid uric huyết tương được xem như một yếu tố tiên lượng độc lập nguy cơ bệnh tim mạch với mỗi 1 mg/dL tăng acid uric huyết tương liên quan đến tăng 45% nguy cơ tử vong do bệnh tim mạch. Tăng nồng độ acid uric huyết tương ở bệnh nhân đái tháo đường nói chung, bệnh nhân đái tháo đường có tổn thương thận nói riêng là yếu tố có giá trị trong chẩn đoán, tiên lượng bệnh nhân [10].

Tác giả Ephraim R.K (2021) đã nghiên cứu về nồng độ acid uric và tỷ số acid uric/creatinin (AU/Cre) huyết tương trên 155 bệnh nhân ĐTĐ type 2 để đánh giá suy giảm chức năng thận, kết quả cho thấy nồng độ acid uric huyết tương có giá trị hơn so với tỷ số uric/creatinin trong đánh giá suy giảm chức năng thận ở bệnh nhân đái tháo đường [6]. Tác giả Gu L (2017) đã nghiên cứu trên

1339 bệnh nhân ĐTĐ có mức lọc cầu thận (MLCT)  $\geq 60$  mL/phút và không có protein niệu được làm xét nghiệm định lượng acid uric và tỷ số AU/Cre huyết tương theo dõi trong 4 năm, kết quả cho thấy có 74 bệnh nhân (5,53%) tiến triển suy thận giai đoạn 3 sau 4 năm, sự suy giảm chức năng thận gặp ở những bệnh nhân tuổi cao hơn, thời gian mắc ĐTĐ lâu hơn và MLCT thấp hơn tại thời điểm bắt đầu nghiên cứu. Sự suy giảm MLCT có tương quan thuận với tỷ số AU/Cre huyết tương và không tương quan với nồng độ acid uric huyết tương [7]. Tác giả Liang (2016) đã nghiên cứu về mối liên quan giữa nồng độ acid uric huyết tương với những tổn thương vi mạch ở 385 bệnh nhân ĐTĐ như bệnh võng mạc do ĐTĐ hay bệnh thận do ĐTĐ, kết quả nghiên cứu cho thấy nồng độ acid uric huyết tương có liên quan độc lập với bệnh võng mạc do ĐTĐ hay bệnh thận do ĐTĐ. Nồng độ acid uric tăng cao có thể dự báo sự xuất hiện của với bệnh võng mạc hay bệnh thận do ĐTĐ [9]. Có mối tương quan giữa nồng độ acid uric máu với sự suy giảm mức lọc cầu thận [8]

Tác giả Đào Bùi Quý Quyền (2021) đã nghiên cứu về nồng độ acid uric huyết tương ở 156 bệnh nhân đái tháo đường típ 2 có bệnh thận mạn. Kết quả cho thấy nồng độ acid uric huyết tương trung bình ở nhóm ĐTĐ có BTMT cao hơn có ý nghĩa so với nhóm không có BTMT. Tỷ lệ bệnh nhân ĐTĐ có BTMT tăng acid uric là 60,2% cao hơn nhóm không có BTMT là 29,3%,  $p < 0,001$  [3]. Tăng acid uric có thể có tương quan/không tương quan với một số đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng [1], [3], [7], [8]. Vì vậy, đề tài này được thực hiện với mục tiêu: Phân tích mối liên quan giữa acid uric huyết tương, tỷ số acid uric/creatinine huyết tương với một số đặc điểm lâm sàng và cận lâm

sàng ở bệnh nhân đái tháo đường typ 2 tại Bệnh viện Trung ương Thái Nguyên.

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 2.1. Đối tượng nghiên cứu

Là những bệnh nhân ĐTĐ type 2 được quản lý điều trị ngoại trú tại đơn vị quản lý Đái tháo đường, Bệnh viện Trung ương Thái Nguyên.

\* Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân:

- Bệnh nhân có tiền sử được chẩn đoán đái tháo đường, đang sử dụng thuốc điều trị đái tháo đường hoặc mới được chẩn đoán đái tháo đường typ 2 theo tiêu chuẩn của Hiệp hội đái tháo đường Hoa Kỳ (ADA) năm 2020 [5].

- Bệnh nhân đồng ý tham gia nghiên cứu.

\* Tiêu chuẩn loại trừ:

- Tăng acid uric máu thứ phát: Suy thận, tán huyết, thiếu enzym G6PD, sau hóa trị, xạ trị, bị bệnh bạch cầu cấp.

- Đợt gout cấp hoặc viêm khớp gout mạn.

- Đang mắc các bệnh lý cấp tính: Nhiễm trùng, viêm tụy cấp, nhồi máu cơ tim.

- Bệnh nhân đang sử dụng các loại thuốc có ảnh hưởng nồng độ acid uric máu gồm: Lợi tiểu thiazide, thuốc kháng lao, acid ascorbic, phenylbutazon, thuốc chống ung thư.

\* Tiêu chuẩn phân loại thể trạng theo chỉ số khối cơ thể (BMI) áp dụng cho người châu Á: Gầy khi BMI < 18,5; Bình thường khi BMI 18,5 - 22,9; Thừa cân khi BMI từ 23 - 24,9; Béo phì khi BMI ≥ 25.

\* Tiêu chuẩn tăng acid uric huyết tương theo tiêu chuẩn của Liên đoàn chống thấp khớp châu Âu (European League Against Rheumatism) [11]: ở nam ≥ 420 μmol/L; ở nữ: ≥ 360 μmol/L.

\* Phân loại tăng huyết áp theo JNC VI.

### 2.2. Địa điểm, thời gian nghiên cứu:

Khoa Khám bệnh Bệnh viện Trung ương Thái Nguyên.

Khoa Sinh hóa Bệnh viện Trung ương Thái Nguyên.

### 2.3. Thiết kế nghiên cứu:

Mô tả cắt ngang.

### 2.4. Cỡ mẫu nghiên cứu

Cỡ mẫu được tính theo công thức:

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

n: cỡ mẫu nghiên cứu

α: mức ý nghĩa thống kê, với α = 0,05 thì hệ số Z<sub>1-α/2</sub> = 1,96

p là tỷ lệ tăng acid uric huyết tương trong nghiên cứu của tác giả Đào Bùi Quý Quyền là 48,7% [3]. Độ chính xác lấy d=0,1.

Từ công thức trên ta có số đối tượng nghiên cứu là 96 bệnh nhân. Nghiên cứu của chúng tôi thực hiện trên 264 bệnh nhân.

### 2.5. Thiết bị nghiên cứu

Máy xét nghiệm sinh hóa tự động AU 5800.

Hóa chất do hãng BECKMAN COULTER cung cấp.

### 2.6. Chỉ tiêu nghiên cứu

- Một số đặc điểm chung nhóm bệnh nhân nghiên cứu: Tuổi, giới, thời gian mắc bệnh.

- Một số đặc điểm lâm sàng: Huyết áp, chỉ số BMI, thời gian mắc bệnh.

- Các chỉ số sinh hóa: Glucose máu, HbA1c, acid uric, ure, creatinin huyết tương

### 2.7. Kỹ thuật thu thập số liệu

Thu thập số liệu các thông tin chung, chỉ tiêu lâm sàng, cận lâm sàng theo mẫu bệnh án nghiên cứu. Định lượng các chỉ số cận lâm sàng theo quy trình chuẩn trên máy AU.

**2.8. Phương pháp xử lý số liệu:** Theo phương pháp thống kê y học sử dụng phần mềm Stata 14.

**2.9. Đạo đức trong nghiên cứu:** Nghiên cứu được Hội đồng thông qua đề cương và Hội đồng Y đức trường Đại học Y Dược Thái Nguyên thông qua theo số QĐ 221-ĐHYD-HĐĐĐ ngày 28 tháng 2 năm 2025.

### III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

**Bảng 1. Một số đặc điểm lâm sàng nhóm bệnh nhân nghiên cứu**

Đặc điểm		n	%
Giới	Nam	144	54,6
	Nữ	120	45,4
Tuổi	$\bar{X} \pm SD$ (năm)	76,8 ± 8,3	36-94
	<60 tuổi	11	4,2
	≥60 tuổi	253	95,8
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	$\bar{X} \pm SD$	23,3±2,9	18,9-31,9
	<23	179	67,84
	≥23	85	32,2
Thời gian mắc bệnh	$\bar{X} \pm SD$ (năm)	10,7±6,5	4-27
	<5 năm	101	38,3
	≥5 năm	163	61,7
Huyết áp	HATT ( $\bar{X} \pm SD$ )	137,3±12,6	110-180
	HATTr ( $\bar{X} \pm SD$ )	83,7±8,3	70-105
	Bình thường	133	50,4
	Tăng HA	131	49,6

**Nhận xét:** Không có sự khác biệt về giới ở nhóm bệnh nhân nghiên cứu. Bệnh nhân chủ yếu ở độ tuổi ≥60, chiếm 95,8%, tỷ lệ bệnh nhân có thừa cân, béo phì chiếm 32,2%. Thời gian mắc bệnh trung bình là 10,7 năm, tỷ lệ bệnh nhân có thời gian ≥5 năm là 61,7%. Có 49,6% không kiểm soát tốt huyết áp.

**Bảng 2. Một số đặc điểm cận lâm sàng nhóm bệnh nhân nghiên cứu**

Chỉ số		Chung	Nam (n=144)	Nữ (n=120)	p
Glucose (mmol/L)	$\bar{X} \pm SD$	7,71±2,74	7,70±2,52	7,71±2,99	>0,05
HbA <sub>1C</sub> (%)	$\bar{X} \pm SD$	7,79±1,58	8,02±1,97	7,55±0,99	>0,05
Ure (mmol/L)	$\bar{X} \pm SD$	7,42±3,13	7,59±2,77	7,22±3,52	>0,05
Creatinin (μmol/L)	$\bar{X} \pm SD$	101,3±41,5	112,6±40,9	87,8±38,1	<0,01
Uric (μmol/L)	$\bar{X} \pm SD$	391,3±101,1	404,8±104,3	375,1±114,9	<0,05
	Tăng	120 (45,5)	60 (41,7)	60 (50,0)	>0,05
	BT	144 (54,5)	84 (58,3)	60 (50)	
AU/Cre	$\bar{X} \pm SD$	4,08±1,16	3,77±1,05	4,45±1,19	<0,01
MLCT	$\bar{X} \pm SD$	74,6±24,0	64,4±17,6	86,7±25,0	<0,01

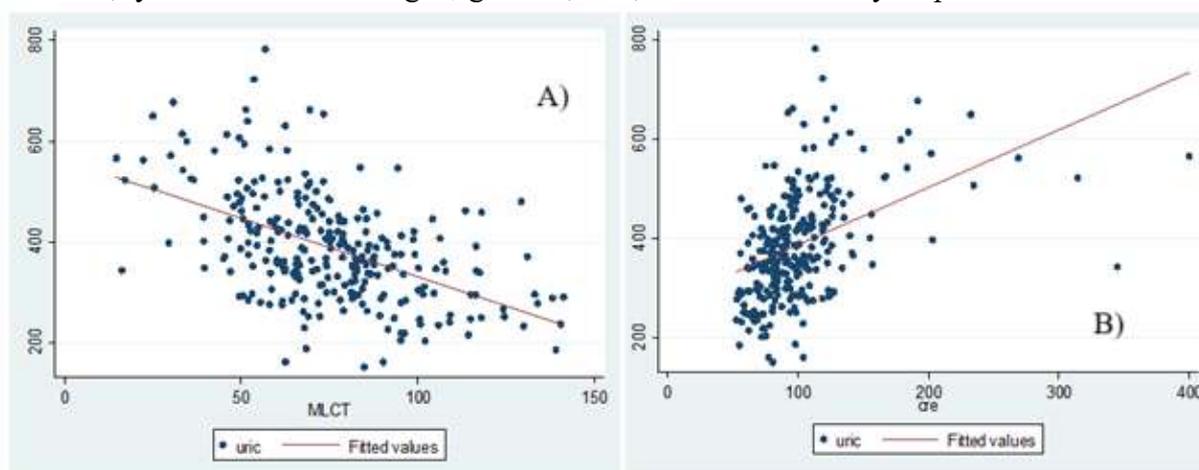
(ml/phút/1,73m <sup>2</sup> )	<60	68 (25,8)	54 (37,5)	14 (11,7)
	≥60	196 (74,2)	90 (62,5)	106 (88,3)

**Nhận xét:** Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về nồng độ glucose, HbA<sub>1c</sub>, ure theo giới. Nồng độ creatinin, acid uric huyết tương ở nhóm bệnh nhân nam cao hơn có ý nghĩa so với nhóm bệnh nhân nữ. Tỷ số AU/Cre, MLCT ở nhóm bệnh nhân nam thấp hơn có ý nghĩa so với nhóm bệnh nhân nữ.

**Bảng 3. Mối tương quan giữa acid uric, tỷ số AU/Cre với một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng bệnh nhân nghiên cứu**

Chỉ số	n	Acid uric HT		AU/Cre	
		r	p	r	p
Tuổi (năm)	264	0,12	>0,05	0,07	>0,05
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	264	0,09	>0,05	0,11	>0,05
HATT (mmHg)	264	0,08	>0,05	-0,13	>0,05
HATTr (mmHg)	264	0,16	>0,05	-0,09	>0,05
Thời gian mắc bệnh (năm)	264	0,444	<0,05	-0,315	<0,05
Glucose (mmol/L)	264	-0,06	>0,05	-0,12	>0,05
Ure (mmol/L)	264	0,45	<0,05	-0,30	<0,05
Creatinin (μmol/L)	264	0,44	<0,05	-0,49	<0,05
MLCT (ml/phút/1,73m <sup>2</sup> )	264	-0,51	<0,05	0,49	<0,05

**Nhận xét:** Nồng độ acid uric huyết tương có mối tương quan thuận, mức độ vừa với thời gian mắc bệnh, nồng độ ure và creatinin huyết tương ( $r=0,444$ ,  $p<0,05$ ;  $r=0,45$ ,  $p<0,05$  và  $r=0,44$ ,  $p<0,05$ ). Tỷ số AU/Cre có mối tương quan nghịch với thời gian mắc bệnh, nồng độ ure, creatinin huyết tương ( $r=-0,315$ ,  $p<0,05$ ;  $r=-0,30$ ,  $p<0,05$  và  $r=-0,40$ ,  $p<0,05$ ) và mối tương quan thuận với MLCT ( $r=0,49$ ,  $p<0,05$ ). Chưa ghi nhận mối tương quan giữa nồng độ acid uric, tỷ số AU/Cre với nồng độ glucose, tuổi, chỉ số BMI và huyết áp.



**Biểu đồ 1. Mối tương quan giữa nồng độ acid uric với MLCT (A), acid uric với nồng độ creatinin (B)**

**Nhận xét:** Nồng độ acid uric huyết tương có mối tương quan nghịch, mức độ vừa với MLCT ( $r = -0,51$ ,  $p < 0,05$ ), có mối tương quan thuận, mức độ vừa với nồng độ creatinin ( $r = 0,44$ ,  $p < 0,05$ ).

**Bảng 4. Mối liên quan giữa acid uric, tỷ số AU/Cre với MLCT**

MLCT (ml/phút/1,73m <sup>2</sup> )	Acid uric HT	AU/Cre
G1 (n=62): $\geq 90$	325,6 $\pm$ 96,6	4,74 $\pm$ 1,29
G2 (n=134): 60-89	383,0 $\pm$ 89,3	4,16 $\pm$ 0,96
G3 (n=61): 30-59	462,9 $\pm$ 115,8	3,55 $\pm$ 0,93
G4 (n=6): 15-29	479,2 $\pm$ 111,5	1,94 $\pm$ 0,59
G5 (n=1): $< 15$	567	1,42
p	<b>&lt;0,01</b>	<b>&lt;0,01</b>

**Nhận xét:** Có mối liên quan giữa nồng độ acid uric, tỷ số AU/Cre với MLCT, nồng độ acid uric tăng dần, tỷ số AU/Cre giảm dần theo sự suy giảm của MLCT, với sự khác biệt có ý nghĩa thống kê  $p < 0,01$ .

#### IV. BÀN LUẬN

Đặc điểm chung của nhóm bệnh nhân nghiên cứu

Trong nghiên cứu của chúng tôi bệnh nhân nam chiếm tỷ lệ 54,6%, nữ chiếm 45,4%; tuổi trung bình là 76,8  $\pm$  8,3 năm. Tuổi trung bình trong nghiên cứu của tác giả Võ Thái Dương (2024) là 55,3  $\pm$  9,7 (năm), tỷ lệ bệnh nhân nam chiếm 56,0 % [1]. Tuổi trung bình trong nghiên cứu của tác giả Trần Đăng Đăng Khoa (2023) nghiên cứu trên 74 BN ĐTD tít 2 trên 40 tuổi là 68,4 $\pm$ 11,2 năm, tỷ lệ nam là 29,7%, tỷ lệ nữ là 70,3% [2]. Tuổi trung bình trong nghiên cứu của tác giả Ephraim (2021) là 57,1 $\pm$ 9,77 (năm), tỷ lệ nam chiếm 48,4% [5]. Tuổi trung bình trong nghiên cứu của tác giả Gu (2017) là 61,8  $\pm$  11,5 năm, tỷ lệ nam chiếm 68,3% [6].

Nồng độ acid uric huyết tương ở nhóm bệnh nhân nghiên cứu

Tỷ lệ BN ĐTD có tăng acid uric trong nghiên cứu của chúng tôi là 45,5%. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự như kết quả nghiên cứu của tác giả Đào Bùi Quý

Quyền trên 156 BN bao gồm 98 BN ĐTD type 2 có bệnh thận mạn tính (BTMT) và 58 BN không có BTMT là 48,7% và tác giả Trần Đăng Đăng Khoa với tỷ lệ tăng acid uric là 39,2% [3]. Tuy nhiên, kết quả nghiên cứu của chúng tôi cao hơn kết quả nghiên cứu của tác giả Võ Thái Dương với tỷ lệ tăng acid uric là 23,4% [1]. Có sự khác biệt trên có thể do khác nhau về thời gian nghiên cứu, cỡ mẫu nghiên cứu, thời gian mắc đái tháo đường và chức năng thận của bệnh nhân trong các nghiên cứu có sự khác nhau.

Nồng độ acid uric HT trung bình trong nghiên cứu của chúng tôi là 391,3 $\pm$ 101,1  $\mu$ mol/L, nồng độ acid uric HT trung bình ở nhóm BN nam là 404,8 $\pm$ 104,3  $\mu$ mol/L cao hơn có ý nghĩa so với nhóm BN nữ là 375,1 $\pm$ 114,9  $\mu$ mol/L. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương đồng với kết quả nghiên cứu của tác giả Trần Đăng Đăng Khoa với nồng độ acid uric HT trung bình là 376,4  $\pm$  152,3  $\mu$ mol/L, nồng độ acid uric HT trung bình ở nhóm BN nam là 411,6  $\pm$  22,7  $\mu$ mol/L và ở nữ giới là 361,5  $\pm$  23,1  $\mu$ mol/L [2].

Nồng độ acid uric huyết tương trung bình trong nghiên cứu của tác giả Gu trên 1339 bệnh nhân ĐTĐ có  $eGFR \geq 60$  ( $ml/phút/1,73m^2$ ) là  $354.3 \pm 66.5 \mu mol/L$  [7].

Về mối liên quan giữa nồng độ acid uric huyết tương với một số đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng ở nhóm bệnh nhân nghiên cứu

Tăng acid uric máu tác động lên thận thông qua tác dụng trên mạch máu của acid uric. Bằng thực nghiệm đã chứng minh acid uric gây rối loạn chức năng tế bào nội mô bằng cách vừa làm giảm oxid nitric tự nhiên vừa gây ra stress oxy hóa [6]. Acid uric cũng có thể xâm nhập vào các tế bào cơ trơn mạch máu thông qua các chất vận chuyển và thúc đẩy quá trình tăng sinh các yếu tố tiền viêm. Trong nghiên cứu của chúng tôi cho thấy có mối tương quan thuận giữa nồng độ acid uric với nồng độ ure và nồng độ creatinine huyết tương. Kết quả nghiên cứu này của chúng tôi cũng tương đồng với kết quả nghiên cứu của tác giả Ephraim (2021) trên 155 bệnh nhân đái tháo đường type 2 cho thấy nồng độ acid uric huyết tương có tương quan thuận với nồng độ creatinin ( $r=0,454$ ;  $p<0,001$ ) [6] cũng như kết quả nghiên cứu của tác giả Võ Thái Dương cho thấy có mối tương quan thuận giữa nồng độ acid uric huyết tương với nồng độ creatinine với  $r = 0,390$ ; có mối tương quan nghịch giữa acid uric huyết tương và MLCT,  $r = - 0,409$  [1], nghiên cứu của tác giả Trần Đặng Đăng Khoa cho thấy mối tương quan này với ( $r=0,451$ ,  $p<0,001$ ) [2]. Mối liên quan này có thể do thận có vai trò rất quan trọng trong việc cân bằng nội môi, 70% acid uric được qua thận đào thải ra nước tiểu, khi suy giảm chức năng thận làm giảm bài tiết urat qua nước tiểu, dẫn đến làm tăng acid uric máu. Mặt khác, mối liên quan giữa nồng độ acid uric và creatinin còn liên quan đến chuyển hóa creatine nội sinh,

creatine nội sinh được hình thành qua quá trình khử độc tại gan bằng cách methyl hóa acid guanidinoacetic, cơ chất cung cấp nhóm  $-CH_3$  là S-adenosyl-methionin. Tăng tổng hợp creatine sẽ làm tăng tổng hợp adenosine, chất này thoái hóa tạo acid uric.

Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận mối tương quan giữa nồng độ acid uric thời gian mắc bệnh, chưa ghi nhận mối tương quan giữa nồng độ acid uric với tuổi, BMI và huyết áp. Kết quả một số nghiên cứu ghi nhận có mối tương quan thuận giữa nồng độ acid uric với tuổi ( $r= 0,282$ ,  $p<0,05$ ) [2]. Kết quả nghiên cứu của tác giả Đào Bùi Quý Quyền cho thấy nồng độ acid uric máu ở nhóm bệnh nhân  $\geq 60$  tuổi cao hơn có ý nghĩa so với nhóm bệnh nhân  $<60$  tuổi ( $p<0,05$ ) [3]. Tuy nhiên, kết quả nghiên cứu của chúng tôi chưa ghi nhận mối tương quan này. Sự khác biệt trên có thể do có nhiều yếu tố ảnh hưởng đến nồng độ acid uric ngoài tuổi như mức độ kiểm soát glucose, thời gian mắc bệnh đái tháo đường, chế độ ăn nhiều purin cũng như việc sử dụng thuốc trong các nghiên cứu có thể khác nhau. Kết quả này của chúng tôi tương tự kết quả nghiên cứu của tác giả Jiang (2023) trên 184 bệnh nhân đái tháo đường mới mắc chưa ghi nhận mối tương quan giữa nồng độ acid uric với tuổi, BMI, huyết áp, nồng độ glucose; có mối tương quan giữa nồng độ acid uric với thời gian mắc bệnh [8]. Mối tương quan này có thể do thời gian mắc bệnh đái tháo đường kéo dài nhiều bệnh nhân bắt đầu xuất hiện biến chứng bệnh thận đái tháo đường, tổn thương cầu thận và ống thận dẫn đến giảm khả năng thải trừ acid uric.

## V. KẾT LUẬN

Nồng độ acid uric huyết tương có tương quan với MLCT và một số chỉ số đánh giá

chức năng thận khác. Nồng độ acid uric huyết tương có thể dự báo suy giảm chức năng thận ở bệnh nhân đái tháo đường type 2.

### TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Võ Thái Dương, Nguyễn Hoàng Thanh Vân (2024)**, Nghiên cứu nồng độ acid uric huyết thanh và tỷ số AU/Cre huyết thanh ở bệnh nhân đái tháo đường típ 2, Tạp chí Y Dược Huế, tập 14, số 1, trang 98-103
2. **Trần Đặng Đăng Khoa, Ngô Hoàng Toàn, Nguyễn Trung Kiên (2023)**, Khảo sát tỷ lệ tăng acid uric máu và một số yếu tố liên quan ở bệnh nhân đái tháo đường typ 2 từ 40 tuổi trở lên tại Cần Thơ, Tạp chí Y học Việt Nam, tập 532, số 2 (11), trang 343-347.
3. **Đào Bùi Quý Quyền, Bùi Hữu Hoàng, Lê Việt Thắng (2021)**, Khảo sát nồng độ acid uric huyết tương ở bệnh nhân đái tháo đường típ 2 có bệnh thận mạn, Tạp chí Y học Việt Nam, tập 503, số 2, trang 9-12.
4. **Alemayehu et al (2023)**, Prevalence of hyperuricemia among type 2 diabetes mellitus patients in Africa: a systematic review and meta-analysis, BMC Endocrine Disorders, 23:153. <https://doi.org/10.1186/s12902-023-01408-0>.
5. **American Diabetes Association (2020)**, Standards of Medical Care in Diabetes-2020, The Journal of clinical and applied research and education, 43(1).
6. **Ephraim, R. K. D., Awuku, Y. A., Numekevor, P., Botchway, F., Adoba, P., Dadzie, E. K., ... Abaka-Yawson, A. (2021)**, Serum Uric acid is a better indicator of kidney impairment than serum uric acid to creatine ratio ; a cross sectional study of type 2 diabetes mellitus patients. Journal of Diabetes & Metabolic Disorders, 20(1), 313–320. doi:10.1007/s40200-021-00746-x
7. **Gu, L., Huang, L., Wu, H., Lou, Q., & Bian, R. (2017)**. Serum uric acid to creatinine ratio: A predictor of incident chronic kidney disease in type 2 diabetes mellitus patients with preserved kidney function. Diabetes and Vascular Disease Research, 14(3), 221–225.
8. **Jiang J, Zhou X, Lan L, Weng J, Ren W (2023)**, The correlation between serum uric acid and diabetic kidney disease in adult-onset type 1 diabetes patients in China, Acta Diabetologica: 60:1231-1239.
9. **Liang C, Lin P, Lee M, Chen C, Shin S, Hsiao P, et al (2016)**, Association of Serum Uric Acid Concentration with Diabetic Retinopathy and Albuminuria in Taiwanese Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. International Journal of Molecular Sciences, 17(8), 1248. doi:10.3390/ijms17081248.
10. **Rahimi-Sakak, F., Maroofi, M., Rahmani, J., Bellissimo, N., & Hekmatdoost, A. (2019)**. Serum uric acid and risk of cardiovascular mortality: a systematic review and dose-response meta-analysis of cohort studies of over a million participants. BMC Cardiovascular Disorders, 19(1).
11. **Richette P, Doherty M, Pascual E, et al (2017)**, “updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout”. Annals of the Rheumatic Diseases, 76 (1), 29-42.
12. **Xiao Ma, Rong Liu, Xiang Xi, Hui Zhuo, Yiwei Gu (2025)**, Global burden of chronic kidney disease due to diabetes mellitus, 1990-2021, and projections to 2050, Frontiers in Endocrinology. <https://doi.org/10.3389/fendo.2025.1513008>.

## VAI TRÒ CỦA CHỈ SỐ TRIGLYCERID-GLUCOSE TRONG KIỂM SOÁT GLUCOSE MÁU VÀ THEO DÕI KHÁNG INSULIN Ở BỆNH NHÂN TIỂU ĐƯỜNG TYP 2

Phạm Thị Minh Huyền<sup>1</sup>, Trần Quang Huy<sup>1</sup>,  
Mai Thị Thoan<sup>1</sup>, Nguyễn Cẩm Thạch<sup>1</sup>

### TÓM TẮT

Kiểm soát glucose máu và theo dõi tình trạng kháng insulin đóng vai trò quan trọng trong quản lý bệnh nhân tiểu đường typ 2 để giảm các biến chứng liên quan đến bệnh. HbA1c và HOMA-IR thường được sử dụng để kiểm soát glucose máu và theo dõi kháng insulin. Tuy nhiên, các xét nghiệm này giá cao, đòi hỏi các thiết bị chuyên biệt vì vậy khó khăn khi sử dụng rộng rãi trên lâm sàng. Gần đây, chỉ số triglycerid-glucose (TyG) một chỉ số được tính từ logarit của triglycerid và glucose máu lúc đói được xem là marker thay thế đầy hứa hẹn. **Mục tiêu nghiên cứu:** Đánh giá vai trò của chỉ số TyG trong kiểm soát glucose máu và theo dõi kháng insulin ở bệnh nhân tiểu đường typ 2. **Đối tượng và phương pháp:** 170 bệnh nhân tiểu đường typ 2 không điều trị insulin được tiến hành định lượng glucose, triglycerid, HbA1c, insulin, tính chỉ số TyG, HOMA-IR. **Kết quả:** TyG ở nhóm kiểm soát đường máu tốt thấp hơn có ý nghĩa so với nhóm kiểm soát đường máu không tốt. Giá trị tiên lượng tình trạng kiểm soát glucose máu của TyG với diện tích dưới đường cong ROC là 0,9. TyG tương quan thuận mức độ kém với HOMA-IR. **Kết luận:** TyG là chỉ số hữu ích, có thể thay

thế xét nghiệm HbA1c trong theo dõi kiểm soát glucose máu ở bệnh nhân tiểu đường typ 2.

**Từ khóa:** TyG, HbA1c, tiểu đường typ 2, HOMA-IR.

### SUMMARY

#### THE ROLE OF THE TRIGLYCERID- GLUCOSE INDEX IN GLYCEMIC CONTROL AND INSULIN RESISTANCE MONITORING IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES

Glycemic control and insulin resistance play crucial roles in the management of patients with type 2 diabetes in order to reduce disease-related complications. HbA1c and HOMA-IR are commonly used as indicators for assessing blood glucose levels and insulin resistance. However, their high cost and the requirement for specialized equipment limit their widespread use in clinical practice. Recently, the Triglyceride-Glucose (TyG) index- calculated from the logarithm of fasting triglyceride and glucose levels- has emerged as a promising surrogate marker. **Objective:** To evaluate the role of the TyG index in monitoring blood glucose and insulin resistance in patients with type 2 diabetes. **Subjects and Methods:** A total of 170 patients with type 2 diabetes not receiving insulin therapy were enrolled. Measurements included fasting glucose, triglycerides, HbA1c, and insulin levels, from which the TyG index and HOMA-IR were calculated. **Results:** The TyG index was significantly lower in the group with good

<sup>1</sup>Bệnh viện TWQĐ 108

Chịu trách nhiệm chính: Phạm Thị Minh Huyền

Email: minhhuynenv108@gmail.com

Ngày nhận bài: 1-6-2025

Ngày phản biện: 5-6-2025

Ngày duyệt bài: 8-6-2025

glycemic control compared to the group with poor control. The predictive value of the TyG index for blood glucose control was high, with an area under the ROC curve of 0.9. A weak positive correlation was observed between TyG and HOMA-IR. **Conclusion:** The TyG index is a useful indicator and may serve as an alternative to HbA1c testing in monitoring glycemic control among patients with type 2 diabetes.

**Keywords:** TyG index, HbA1c, type 2 diabetes, HOMA-IR.

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Trong 5 thập kỷ qua, tỷ lệ mắc bệnh tiểu đường đã và đang tăng lên đặc biệt là ở các nước thu nhập thấp và trung bình [1]. Trong quản lý bệnh nhân tiểu đường typ 2, kiểm soát đường máu có vai trò nền tảng. Bệnh nhân tiểu đường kiểm soát đường máu kém có nhiều tác động có hại tới tuổi thọ và chất lượng cuộc sống. HbA1c được xem là một chỉ số tốt để kiểm soát đường máu và tiên lượng nguy cơ biến chứng lâu dài. Tuy nhiên việc sử dụng các xét nghiệm HbA1c được chuẩn hóa không thực sự phổ biến vì giá cao. Gần đây chỉ số triglycerid-glucose (TyG), một chỉ số được tính từ logarit của triglycerid và glucose máu lúc đói được xem là marker thay thế đầy hứa hẹn [5], [6]. Mặt khác, kháng insulin được biết đến là con đường sinh lý bệnh quan trọng đối với sự phát triển của tiểu đường typ 2 và bệnh tim mạch [1], [12]. Phương pháp tham chiếu để đánh giá kháng insulin là kẹp tăng insulin máu-đường huyết (hyperinsulinemic-euglycemic clamp HIEC) nhưng kỹ thuật này phức tạp và đắt nên không sử dụng trong lâm sàng. Phương pháp thay thế phổ biến là mô hình ổn định nội môi của kháng insulin (homeostasis model assessment of insulin resistance HOMA-IR), nhưng nó ít giá trị với bệnh

nhân điều trị bằng insulin hoặc người mất chức năng tế bào beta. Hơn nữa, đo nồng độ insulin trong tuần hoàn thường xuyên gặp nhiều khó khăn. Trong khi đó chỉ số triglycerid và glucose huyết tương thì đơn giản, dễ tiếp cận. Một số nghiên cứu đã cho thấy sự kết hợp của hai chỉ số này- hay chỉ số TyG là marker thay thế đáng tin cậy về kháng insulin, dễ áp dụng trên lâm sàng. Đồng thời, khi so sánh sự chính xác trong việc đánh giá kháng insulin của chỉ số TyG và phương pháp tham chiếu HIEC, HOMA-IR kết quả từ một số nghiên cứu đã chỉ ra TyG có mối tương quan chặt với HOMA-IR ở cả thể tiểu đường cũng như cả thể không tiểu đường. Hơn nữa TyG không đòi hỏi định lượng insulin nên có thể sử dụng ở cả bệnh nhân điều trị bằng insulin. Như vậy chỉ số TyG là chỉ số hữu ích trong việc theo dõi kiểm soát đường máu cũng như tình trạng kháng Insulin đã được chứng minh trên một số quần thể [5], [6]. Tuy nhiên, dải triglycerid và mức kháng insulin thay đổi theo chủng tộc vì vậy việc khảo sát trên quần thể người Việt Nam là cần thiết. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này với mục tiêu tìm hiểu vai trò của chỉ số TyG trong kiểm soát đường máu và theo dõi kháng insulin ở bệnh nhân tiểu đường typ 2 với mong muốn cung cấp thêm thông tin về một marker tiềm năng có thể áp dụng trong quản lý bệnh nhân tiểu đường typ 2 ở Việt Nam.

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 2.1. Đối tượng nghiên cứu

170 bệnh nhân tiểu đường typ 2 khám và điều trị tại Bệnh viện Trung ương quân đội 108 từ 1/2024 đến tháng 12/2024 với các tiêu chuẩn như sau:

**2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn:** Bệnh nhân được chẩn đoán xác định là tiểu đường typ 2

và không điều trị bằng insulin.

**2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ:** Bệnh nhân mắc một trong các bệnh sau: bệnh gan, thận, tuyến giáp, rối loạn nội tiết hoặc có thai.

**2.1.3. Tiêu chuẩn chẩn đoán**

Chẩn đoán tiểu đường typ 2 theo tiêu chuẩn ADA 2022 [2].

Nhóm kiểm soát đường máu tốt (HbA1c < 7,0%) và nhóm kiểm soát đường máu không tốt (HbA1c ≥ 7,0 %) [8].

Nhóm kháng insulin (HOMA-IR > 2,5), không kháng insulin (HOMA-IR ≤ 2,5) [11]

**2.1.4. Mẫu nghiên cứu:** chọn mẫu theo phương pháp chọn mẫu thuận tiện.

**2.2. Phương pháp nghiên cứu**

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

**2.2.2. Các bước tiến hành:** Bệnh nhân thỏa mãn tiêu chuẩn lựa chọn được thu thập số liệu theo mẫu bệnh án nghiên cứu thống nhất. Các bệnh nhân được lấy máu lúc đói tại thời điểm đến khám tại phòng khám bệnh viện Trung ương quân đội 108, lấy 2 ml máu tĩnh mạch làm xét nghiệm Glucose, HbA1c, cholesterol toàn phần, triglycerid, HDL, LDL, insulin.

**2.2.3. Phương pháp xét nghiệm:** định lượng Glucose được đo bằng phương pháp

hexokinase, cholesterol, triglycerid, HDL, LDL đo bằng phương pháp enzym, hóa chất của hãng Beckmann Coulter, đo trên máy sinh hóa tự động Beckmann Coulter AU5800. Định lượng HbA1c bằng phương pháp sắc ký lỏng cao áp hiệu năng cao trên máy Tosoh G8 của hãng Tosoh- Nhật Bản. Định lượng Insulin bằng phương pháp miễn dịch điện hóa phát quang trên máy Cobas-E801 của hãng Roche, khoảng tham chiếu 2,6- 24,9 μU/mL.

Các chỉ số TyG được tính theo công thức như sau:

$TyG = \ln(\text{fasting TG [mg/dL]} * \text{fasting glucose [mg/dL]}/2)$

$TyG-BMI = TyG \text{ index} * BMI$

HOMA-IR:  $\text{fasting Glucose (mg/dL)} * \text{Insulin } (\mu\text{U/mL})/405$  [4]

**2.3. Xử lý số liệu:** Sử dụng phần mềm SPSS 25.0 để phân tích thống kê. Kiểm định sự khác biệt của 2 biến định lượng, phân phối chuẩn bằng kiểm định T-test, kiểm định sự khác biệt của 2 biến định lượng phân phối không chuẩn bằng kiểm định Mann-Whitney test. Đánh giá mối tương quan giữa 2 biến định lượng bằng hệ số tương quan Spearman. Tính độ nhạy và độ đặc hiệu của chỉ số TyG, TyG-BMI bằng phân tích ROC.

### III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

#### 3.1. Đặc điểm của đối tượng nghiên cứu

**Bảng 1: Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu**

Chỉ số	Giá trị ( $\bar{X} \pm SD$ )
Tuổi (năm)	63,1 ± 16,1
Giới	
Nam n (%)	102 (60)
Nữ n (%)	68 (40)
Cân nặng (kg)	58,7 ± 10,9
Chiều cao (cm)	160,1 ± 6,7
BMI	22,6 ± 3,4
Glucose huyết tương lúc đói (mmol/L)	11,2 ± 5,8

HbA1c (%)	8,8 ± 2,3
Cholesterol toàn phần (mmol/L)	5,2 ± 1,0
Triglycerid (mmol/L)	3,3 ± 1,5
HDL (mmol/L)	1,1 ± 0,2
LDL (mmol/L)	3,3 ± 0,9
Non HDL (mmol/L)	4,5 ± 0,9
TyG index	10,1 ± 0,6
TyG-BMI	232,7 ± 38,3
Insulin (μU/mL)	14,7 [4,4-49,5]
HOMA-IR	5,5 [2,1-50,4]

**Chú thích:** Chỉ số insulin và HOMA-IR được trình bày dưới dạng trung vị [min-max]

**Nhận xét:** Trong nhóm đối tượng nghiên cứu, giới nam chiếm ưu thế, tuổi trung bình là 61,1 tuổi. Chỉ số BMI trung bình là 22,6 trong giới hạn bình thường.

### 3.2. Một số chỉ số cận lâm sàng ở nhóm bệnh nhân tiểu đường typ 2 kiểm soát đường máu tốt và nhóm kiểm soát đường máu không tốt

**Bảng 2: Một số chỉ số cận lâm sàng ở nhóm bệnh nhân kiểm soát đường máu tốt và nhóm kiểm soát đường máu không tốt.**

Chỉ số	Kiểm soát tốt	Kiểm soát không tốt	p
n (%)	49	121	
Giới nam n (%)	27 (55,1)	74 (61,2)	0,5
Tuổi (năm)	68,1 ± 17,6	61 ± 15,2	0,01
Cân nặng (kg)	59,8 ± 13,1	57,9 ± 10,1	0,5
Chiều cao (cm)	159,1 ± 6,4	160,2 ± 6,9	0,6
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	22,6 ± 3,2	22,5 ± 3,6	0,9
Glucose huyết tương (mmol/L)	7,5 ± 1,7	12,8 ± 6,3	0,001
HbA1c (%)	6,4 ± 0,4	9,7 ± 2,0	0,001
Cholesterol toàn phần (mmol/L)	5,1 ± 1,1	5,3 ± 1,0	0,4
Triglycerid (mmol/L)	2,9 ± 1,5	3,5 ± 1,4	0,05
HDL (mmol/L)	1,2 ± 0,2	1,0 ± 0,2	0,01
LDL (mmol/L)	3,2 ± 1,0	3,3 ± 0,9	0,8
Non HDL (mmol/L)	4,6 ± 1,1	4,5 ± 0,9	0,7
TyG index	9,6 ± 0,5	10,3 ± 0,6	0,001
TyG-BMI	219,2 ± 30,0	236,9 ± 39,9	0,2
Insulin (μU/mL)	17,9 ± 10,1	16,5 ± 10,1	0,26 †
HOMA-IR	5,9 ± 3,8	9,4 ± 7,6	0,002 †

**Chú thích:** p: T-test, †: Mann-Whitney test, X ± SD.

**Nhận xét:** Chỉ số TyG khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa nhóm kiểm soát đường máu tốt và nhóm kiểm soát đường máu không tốt. Tuy nhiên, TyG-BMI khác biệt

không có ý nghĩa thống kê giữa hai nhóm bệnh nhân này.

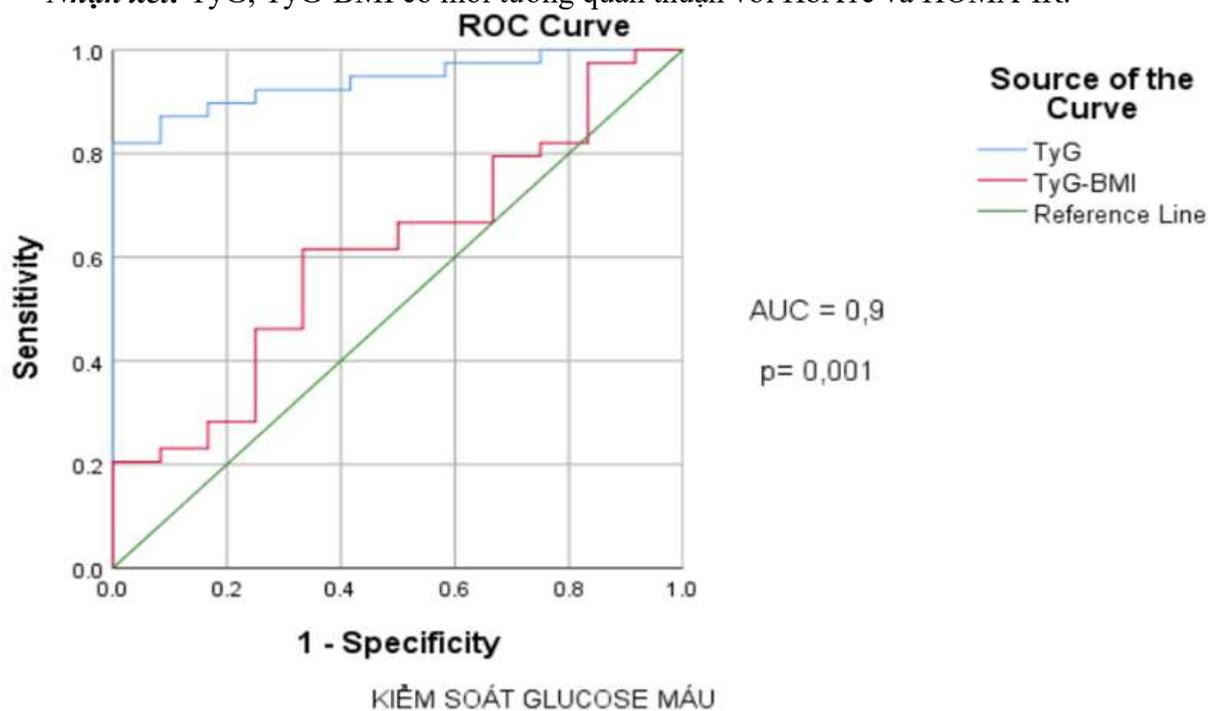
### 3.3. Chỉ số TyG, TyG-BMI trong kiểm soát glucose máu, kháng insulin ở bệnh nhân tiểu đường typ 2

**Bảng 3: Hệ số tương quan giữa chỉ số TyG, TyG-BMI với HbA1c và HOMA-IR**

Chỉ số		HbA1c	HOMA-IR
TyG	r	0,5	0,47
	p	0,001	0,001
TyG-BMI	r	0,23	0,34
	p	0,1	0,01

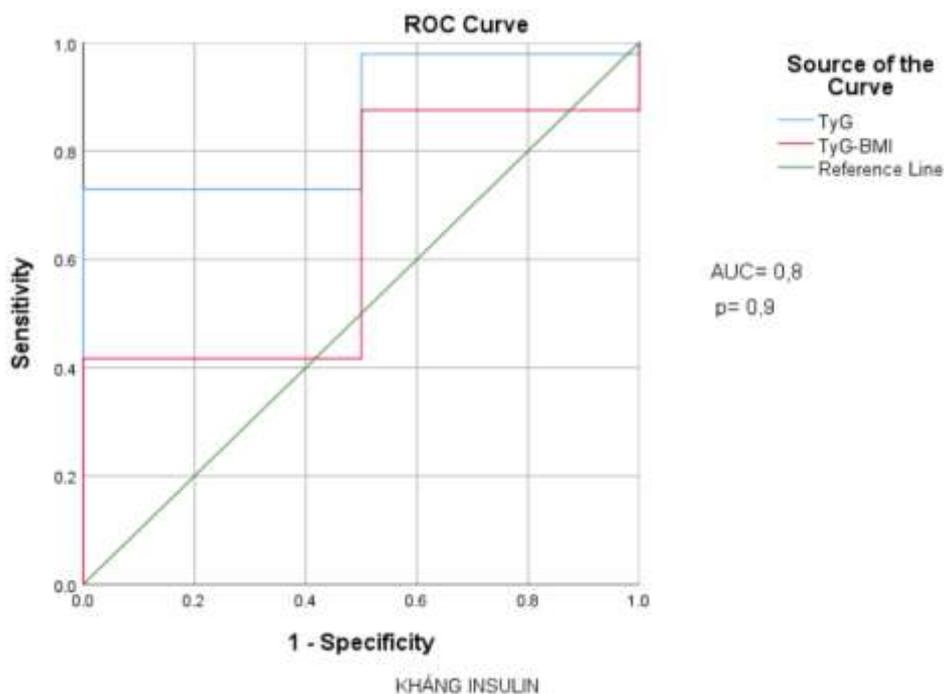
*r, p: tương quan Spearman*

**Nhận xét:** TyG, TyG-BMI có mối tương quan thuận với HbA1c và HOMA-IR.



**Hình 1: Chỉ số TyG, TyG-BMI trong kiểm soát Glucose máu**

**Nhận xét:** Trong kiểm soát glucose máu, diện tích dưới đường cong của TyG cao hơn TyG-BMI với AUC 0,9 với p= 0,001.



**Hình 2: Chỉ số TyG, TyG-BMI trong theo dõi tình trạng kháng Insulin**

**Nhận xét:** Trong đánh giá tình trạng kháng insulin, phân tích ROC của chỉ số TyG và TyG-BMI không có ý nghĩa thống kê.

#### IV. BÀN LUẬN

Kiểm soát đường máu hiệu quả và tăng cường tính nhạy cảm của insulin đóng vai trò quan trọng để giảm nguy cơ phát triển các biến chứng liên quan đến tiểu đường. HbA1c và HOMA-IR thường được áp dụng để đánh giá nồng độ đường máu lâu dài và kháng insulin, cũng như giúp dự đoán nguy cơ tổn thương mạch máu ở bệnh nhân tiểu đường. Tuy nhiên, những phương pháp xét nghiệm được khuyến cáo bởi NGSP và IFCC thì đắt, đòi hỏi trang thiết bị chuyên sâu vì vậy không phải cơ sở y tế nào cũng có thể tiến hành được. Do đó một marker không đắt, thực hiện đơn giản, xác định cả tình trạng kiểm soát đường máu và kháng insulin rất có ý nghĩa trong thực hành lâm sàng. Vì nồng độ triglycerid là một yếu tố nguy cơ quan

trọng để tiên lượng các biến chứng của bệnh tiểu đường, nên việc đo các sản phẩm triglycerid và glucose như chỉ số TyG đồng thời đại diện cho kiểm soát glucose và tình trạng kháng insulin ở mỗi cá thể. Vì vậy nghiên cứu này được thiết kế để đánh giá mối liên quan giữa chỉ số TyG với HbA1c và HOMA-IR ở bệnh nhân tiểu đường typ 2. Trong nghiên cứu này chúng tôi tiến hành khảo sát trên 170 bệnh nhân tiểu đường typ 2 không điều trị bằng insulin thu được một số kết quả như sau:

Trước hết, để đánh giá vai trò của chỉ số TyG trong kiểm soát đường máu, nhóm nghiên cứu được chia thành 2 dưới nhóm là nhóm kiểm soát đường máu tốt ( $HbA1c < 7,0\%$ ) và nhóm kiểm soát đường máu không tốt ( $HbA1c \geq 7\%$ ) [8]. Kết quả nghiên cứu cho thấy chỉ số TyG ở nhóm kiểm soát đường máu tốt thấp hơn có ý nghĩa so với nhóm kiểm soát đường máu không tốt (bảng 2). Kết quả này cũng tương tự kết quả nghiên

cứ của Hameed (2019)[4] và nghiên cứu của Pan (2021) [9]. Chỉ số TyG-BMI ở nhóm kiểm soát đường máu tốt cũng thấp hơn so với nhóm kiểm soát đường máu không tốt tuy nhiên sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê. Như vậy chỉ số TyG có thể là chỉ số hữu ích trong theo dõi kiểm soát đường huyết ở bệnh nhân tiểu đường typ 2. HbA1c được xem là tiêu chuẩn vàng để đánh giá việc kiểm soát glucose máu. Khi tìm hiểu mối liên quan giữa chỉ số TyG và HbA1c nghiên cứu chỉ ra rằng TyG có mối tương quan tuyến tính thuận, mức độ trung bình với chỉ số HbA1c. Khi khảo sát độ nhạy, độ đặc hiệu của chỉ số TyG trong kiểm soát glucose máu kết quả nghiên cứu cho thấy chỉ số TyG là chỉ số tốt trong theo dõi kiểm soát đường máu với diện tích dưới đường cong đạt 0,9 với  $p=0,001$ , ưu thế hơn so với chỉ số TyG-BMI (hình 1). Sinh lý bệnh cơ bản trong bệnh tiểu đường đó là giảm vận chuyển glucose vào trong tế bào, giảm sinh tổng hợp glycogen và giảm việc ức chế oxy hóa lipid, từ đó dẫn tới tăng glucose máu, tăng triglycerid máu. Do đó chỉ số kết hợp của giá trị glucose và triglycerid lúc đói như chỉ số TyG hữu ích trong đánh giá tình trạng kiểm soát glucose máu. Như vậy kết quả nghiên cứu cho thấy chỉ số TyG là chỉ số hữu ích trong theo dõi kiểm soát glucose máu, có thể thay thế cho xét nghiệm HbA1c ở bệnh nhân tiểu đường typ 2.

Kháng Insulin là tình trạng kém nhạy cảm của mô ngoại vi với insulin, có vai trò chìa khóa đối với phát triển của bệnh lý tiểu đường, có liên quan chặt chẽ với sự xuất hiện cũng như mức độ nặng của bệnh lý tim mạch ở bệnh nhân tiểu đường. HOMA-IR được sử dụng phổ biến trên lâm sàng để đánh giá tình trạng kháng insulin. Ngưỡng HOMA-IR đối với kháng Insulin là 2,0-2,5 tùy từng vùng

địa lý. Trong nghiên cứu này, chúng tôi chọn giá trị HOMA-IR trên 2,5 được xác định kháng insulin theo khuyến cáo từ nghiên cứu trên quần thể Ấn Độ [11]. Khi khảo sát vai trò của chỉ số TyG trong theo dõi tình trạng kháng insulin ở bệnh nhân tiểu đường, kết quả nghiên cứu cho thấy: cả chỉ số TyG và TyG-BMI đều tương quan thuận kém với HOMA-IR với hệ số tương quan Spearman  $r < 0,5$ . Khi phân tích độ nhạy và độ đặc hiệu của hai chỉ số này đối với tình trạng kháng insulin, mặc dù diện tích dưới đường cong của TyG là 0,8, cao hơn TyG-BMI tuy nhiên không có ý nghĩa thống kê. Như vậy kết quả nghiên cứu chưa chỉ ra vai trò của chỉ số TyG trong theo dõi tình trạng kháng insulin. Kết quả này khác với kết luận của một số nghiên cứu đã tiến hành ở Pakistan [10] ở Hàn Quốc [5] có thể do sự khác biệt về mẫu nghiên cứu, ngưỡng chỉ số HOMA-IR được lựa chọn để xác định kháng insulin. Sự khác biệt về quần thể nghiên cứu cũng đã được đề cập trong một số nghiên cứu trước thấy rằng trong quần thể nước thu nhập thấp và trung bình, sự kết hợp giữa thiếu dinh dưỡng ở giai đoạn sớm của cuộc đời và phơi nhiễm với môi trường béo phì khi trưởng thành làm tăng tính nhạy cảm với kháng insulin [7].

Như vậy nghiên cứu đã đưa ra kết quả ban đầu về vai trò của chỉ số TyG trong kiểm soát glucose máu ở bệnh nhân tiểu đường. Tuy nhiên, nghiên cứu vẫn còn một số hạn chế: nghiên cứu cắt ngang, đối tượng nghiên cứu là bệnh nhân tiểu đường nghiên cứu chưa khảo sát trên người khỏe mạnh.

## V. KẾT LUẬN

TyG là chỉ số hữu ích, có thể thay thế xét nghiệm HbA1c trong theo dõi kiểm soát glucose máu ở bệnh nhân tiểu đường typ 2.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Adeva-Andany MM, et al.**, Insulin resistance is a cardiovascular risk factor in humans. *Diabetes Metab Syndr*, 2019. 13(2): p. 1449-1455.
2. **Association, A.D.**, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*, 2022. 33(1): p. 62– 69.
3. **Dagenais GR, et al.**, Variations in common diseases, hospital admissions, and deaths in middle-aged adults in 21 countries from five continents (PURE): a prospective cohort study. *Lancet*, 2020. 395(10226): p. 785-794.
4. **EK, Hameed.**, TyG index a promising biomarker for glycemic control in type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes Metab Syndr*, 2019. 13(1): p. 560-563.
5. **Kim Ji-Hyun and e. al.**, Triglyceride glucose index predicts coronary artery calcification better than other indices of insulin resistance in Korean adults: the Kangbuk Samsung Health Study. *Precision and Future Medicine*, 2017. 1(1): p. 43-51.
6. **Lee SH and e. al.**, Predicting the development of diabetes using the product of triglycerides and glucose: the Chungju Metabolic Disease Cohort (CMC) study. *PloS. One*, 2014. 9(2): p. e90430.
7. **Lopez-Jaramillo P, et al.**, Maternal undernutrition and cardiometabolic disease: a Latin American perspective. *BMC Med*, 2015.
8. **Lopez-Jaramillo P, e.a.**, Association of the triglyceride glucose index as a measure of insulin resistance with mortality and cardiovascular disease in populations from five continents (PURE study): a prospective cohort study. *J Lancet Healthy Longev*, 2023. 4(1): p. e23-e33.
9. **Pan Y, et al.**, Association between Diabetes Complications and the Triglyceride-Glucose Index in Hospitalized Patients with Type 2 Diabetes. *J Diabetes Res*, 2021.
10. **Ramdas Nayak VK, et al.**, Triglyceride Glucose (TyG) Index: A surrogate biomarker of insulin resistance. *J Pak Med Assoc*, 2022. 72(5): p. 986-988.
11. **Singh Y, et al.**, A study of insulin resistance by HOMA-IR and its cut-off value to identify metabolic syndrome in urban Indian adolescents. *J Clin Res Pediatr. Endocrinol*, 2013. 5(4): p. 245-51.
12. **Wang C, et al.**, Insulin resistance, blood glucose and inflammatory cytokine levels are risk factors for cardiovascular events in diabetic patients complicated with coronary heart disease. *Exp Ther Med*, 2018. 15(2): p. 1515-1519.

## NỒNG ĐỘ CALCI, PHOSPHO, PTH HUYẾT TƯƠNG Ở BỆNH NHÂN SUY THẬN MẠN LỌC MÁU CHU KỲ TẠI BỆNH VIỆN TRUNG ƯƠNG THÁI NGUYÊN

Nguyễn Thị Hoa<sup>1</sup>, Lê Thị Hương Lan<sup>2</sup>,  
Nguyễn Thị Hồng Anh<sup>2</sup>, Vũ Thị Hoài Thu<sup>1</sup>, Tạ Thị Huyền<sup>1</sup>

### TÓM TẮT

**Mục tiêu:** Phân tích mối liên quan giữa nồng độ calci, phospho, PTH huyết tương với một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng ở bệnh nhân suy thận mạn lọc máu chu kỳ tại Bệnh viện Trung ương Thái Nguyên. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Mô tả cắt ngang trên 171 bệnh nhân suy thận mạn lọc máu chu kỳ tại Bệnh viện Trung ương Thái Nguyên. **Kết quả:** Tỷ lệ bệnh nhân có rối loạn các chỉ số calci; phospho; tích số calci x P và PTH tương ứng là 54,93%, 67,25%, 29,25% và 61,4%. Số bệnh nhân đạt mục tiêu theo khuyến cáo KDIGO về 3 yếu tố calci, phospho, PTH chiếm tỷ lệ rất thấp (5,26%). Nồng độ calci máu tương quan thuận, có ý nghĩa với tuổi  $r=0,298$ , tương quan nghịch, có ý nghĩa với nồng độ albumin  $r=-0,378$ , creatinine  $r=-0,215$ . Nồng độ phospho máu tương quan nghịch, có ý nghĩa với tuổi  $r=-0,273$ ; tương quan thuận có ý nghĩa với albumin  $r=0,649$ . Tích số calci xP tương quan thuận, có ý nghĩa với nồng độ albumin  $r=0,405$ , tương quan nghịch có ý nghĩa với nồng độ creatinine  $r=-0,262$ . Nồng độ PTH máu tương quan thuận với thời gian lọc máu chu kỳ  $r=0,154$ . **Kết luận:** Rối loạn chỉ số calci;

phospho; tích số calci x P và PTH khá thường gặp ở bệnh nhân suy thận mạn lọc máu chu kỳ. Có mối tương quan giữa nồng độ một số chất khoáng xương với tuổi, thời gian lọc máu chu kỳ, nồng độ albumin, creatinine máu. Có mối tương quan giữa nồng độ phospho với nồng độ PTH máu.

**Từ khóa:** Bệnh thận giai đoạn cuối, calci, phospho, PTH

### SUMMARY

#### PLASMA CALCIUM, PHOSPHORUS, AND PTH LEVELS IN END-STAGE RENAL DISEASE ON HEMODIALYSIS AT THAI NGUYEN NATIONAL HOSPITAL

**Objective:** To analyze the correlation between plasma levels of calcium, phosphorus, and parathyroid hormone (PTH) with clinical and laboratory parameters in patients with end-stage renal disease (ESRD) on hemodialysis at Thai Nguyen National Hospital. **Subjects and methods:** A cross-sectional study was conducted on 171 ESRD patients on hemodialysis at Thai Nguyen National Hospital. **Results:** The prevalence of abnormalities in calcium, phosphorus, calcium-phosphorus product, and PTH were 54.93%, 67.25%, 29.25%, and 61.4%, respectively. Only 5.26% of patients met KDIGO standards for all three parameters. Plasma calcium showed a significant positive correlation with age ( $r=0.298$ ), and negative correlations with albumin ( $r=-0.378$ ) and creatinine ( $r=-$

<sup>1</sup>Trường Đại học Y Dược Thái Nguyên

<sup>2</sup>Bệnh viện Trung ương Thái Nguyên

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thị Hoa

Email: hoanguyenth74hstn@gmail.com

Ngày nhận bài: 27-5-2025

Ngày phản biện: 2-6-2025

Ngày duyệt bài: 8-6-2025

0.215). Plasma phosphorus was negatively correlated with age ( $r=-0.273$ ) and positively with albumin ( $r=0.649$ ). The calcium-phosphorus product correlated positively with albumin ( $r=0.405$ ) and negatively with creatinine ( $r=-0.262$ ). PTH levels were positively associated with dialysis duration ( $r=0.154$ ). **Conclusion:** Bone mineral disorders (calcium, phosphorus, product of calcium and phosphorus and plasma PTH) are very common in patients with ESRD on hemodialysis. There was a correlation between some bone minerals and age, duration of hemodialysis, plasma albumin, and creatinine levels.

**Keywords:** End-stage renal disease, calcium, phosphorus, PTH

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh thận giai đoạn cuối (End-stage renal disease - ESRD) là giai đoạn cuối của bệnh thận được đặc trưng bởi suy giảm chức năng thận đòi hỏi liệu pháp thay thế thận. Tỷ lệ bệnh nhân mắc bệnh thận giai đoạn cuối trên toàn cầu tăng khoảng 8% hàng năm và khoảng 1,4 triệu bệnh nhân cần điều trị thay thế thận.

Bệnh thận mạn giai đoạn cuối có nhiều biến chứng như thiếu máu, biến chứng tim mạch, biến chứng thần kinh, rối loạn thăng bằng kiềm toan, rối loạn calci phospho... Trong đó, rối loạn calci - phospho, PTH là biến chứng khá thường gặp. Nhiều nghiên cứu cho thấy khi nồng độ PTH, calci, phospho tăng sẽ gây ảnh hưởng tới chức năng của nhiều cơ quan và gia tăng nguy cơ tử vong ở những bệnh nhân này. Vì vậy, việc đánh giá sớm rối loạn calci, phospho, PTH giúp can thiệp sớm ngăn chặn được ảnh hưởng của biến chứng này đối với bệnh xương do thận và bệnh tim mạch là rất cần thiết.

Tác giả BANSAL (2017) đã nghiên cứu về nồng độ PTH, calci và phospho huyết tương trên 330 bệnh nhân suy thận mạn lọc máu chu kỳ (STM LMCK), kết quả nghiên cứu cho thấy tỷ lệ bệnh nhân cường tuyến cận giáp là 40,3%; giảm nồng độ calci huyết tương là 50,6%, tăng phospho máu là 61,2% [6]. Tác giả Zhang (2023) đã nghiên cứu về nồng độ PTH, calci và phospho huyết tương trên 1131 bệnh nhân STM LMCK ở 27 Trung tâm lọc máu tại tỉnh An Huy Trung Quốc, kết quả nghiên cứu cho thấy ở những bệnh nhân STM LMCK có sự thay đổi nồng độ PTH, calci và phospho huyết tương sẽ làm quá trình lão hóa nhanh hơn, làm suy giảm chức năng vận động, cảm giác và giảm chất lượng cuộc sống của những bệnh nhân này [9]. Tác giả Nguyễn Thanh Minh (2020) đã nghiên cứu về nồng độ phospho, calci, PTH trong máu trên 163 bệnh nhân suy thận mạn (STM) lọc máu chu kỳ (LMCK) tại khoa Thận nhân tạo và nhóm chứng gồm 113 người khỏe mạnh, kết quả nghiên cứu cho thấy nồng độ calci trung bình ở nhóm bệnh nhân STM LMCK thấp hơn có ý nghĩa so với nhóm chứng, nồng độ phospho, tích số calci x P albumin và PTH máu ở nhóm bệnh nhân STM LMCK cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng [3]. Nghiên cứu của tác giả Lê Thị Đan Thùy (2019) về nồng độ calci, phospho, PTH máu trên 56 bệnh nhân STM LMCK cho thấy nồng độ calci huyết tương trong giới hạn bình thường, tỷ lệ giảm calci huyết tương là 5,4% [4]. Vậy, nồng độ calci - phospho, PTH thay đổi như nào ở bệnh nhân STM LMCK và sự thay đổi này có liên quan với một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng không? Để trả lời câu hỏi trên đề tài này được thực hiện với mục tiêu: ***Phân tích mối liên quan nồng độ calci, phospho, PTH huyết tương với một số đặc điểm lâm***

*sàng, cận lâm sàng ở bệnh nhân suy thận mạn lọc máu chu kỳ tại Bệnh viện Trung ương Thái Nguyên.*

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 2.1. Đối tượng nghiên cứu

Là những bệnh nhân STM LMCK tại khoa Nội thận -Tiết niệu và lọc máu Bệnh viện Trung ương Thái Nguyên từ tháng 1 năm 2025 đến tháng 5 năm 2025.

Chọn mẫu theo chủ đích, cỡ mẫu thuận tiện. Lấy toàn bộ BN STM LMCK đủ tiêu chuẩn vào nhóm nghiên cứu.

#### *Tiêu chuẩn chọn đối tượng nghiên cứu:*

- Tuổi của BN  $\geq 18$ ; Đã và đang được chẩn đoán, điều trị lọc máu thay thế trước đó bằng phương pháp LMCK đơn thuần, đủ ít nhất 3 tháng liên tục; BN được làm đủ các xét nghiệm và thỏa mãn theo yêu cầu của nghiên cứu; BN hợp tác, tham gia nghiên cứu.

#### *Tiêu chuẩn loại trừ đối tượng nghiên cứu:*

- Đợt cấp STM; Suy tim mạn tính nặng; Suy gan nặng; Mặc bệnh ung thư giai đoạn cuối kèm theo; Đang mắc các bệnh cấp tính như: nhiễm khuẩn, nhồi máu cơ tim, đột quỵ não...

### 2.2. Địa điểm, thời gian nghiên cứu

Khoa Nội thận -Tiết niệu và lọc máu; Khoa Sinh hóa Bệnh viện Trung ương Thái Nguyên. Khoa Xét nghiệm bệnh viện trường Đại học Y Dược Thái Nguyên.

### 2.3. Thiết kế nghiên cứu

Mô tả cắt ngang.

### 2.4. Chỉ tiêu nghiên cứu

- Một số đặc điểm: Tuổi, giới. Huyết áp, chỉ số BMI, thời gian lọc máu chu kỳ.

- Định lượng nồng độ ure, creatinine, nồng độ protein<sub>TP</sub>, albumin huyết tương.

- Định lượng calci<sub>TP</sub>, phospho, PTH huyết tương. Tính calci hiệu chuẩn khi nồng độ albumin huyết tương  $< 35$ g/L.

+ Giá trị bình thường: calci<sub>TP</sub>: 2,15 - 2,55 mmol/L.

+ Công thức tính calci hiệu chỉnh: calci hiệu chỉnh = calci<sub>TP</sub> + [0,8 x (4 - albumin huyết thanh)]. (Albumin huyết thanh được tính theo đơn vị g/dL).

\* Tiêu chuẩn chẩn đoán rối loạn một số chất khoáng xương đối với bệnh nhân STM LMCK theo tiêu chuẩn KDIGO 2017 [8]:

Calci máu bình thường (hiệu chỉnh): 2,1- 2,6 mmol/L; calci máu (hiệu chỉnh) tăng:  $> 2,6$  mmol/L; Calci máu (hiệu chỉnh) giảm:  $< 2,1$  mmol/L.

Giá trị bình thường phospho máu: 0,8 - 1,50 mmol/L. Giảm:  $< 0,8$  mmol/L. Tăng:  $> 1,50$  mmol/L; Chỉ số Ca x P Chỉ số Ca x P: Là tích của calci máu hiệu chỉnh theo albumin máu nhân với Phospho máu. Đơn vị: mmol<sup>2</sup>/L<sup>2</sup>

Chỉ số Ca x P bình thường:  $< 4,4$  mmol<sup>2</sup>/L<sup>2</sup>; Tăng:  $\geq 4,4$  mmol<sup>2</sup>/L<sup>2</sup>.

PTH: Bình thường: 130 đến 600 pg/mL. Giảm:  $< 130$  pg/mL. Tăng:  $> 600$ pg/mL.

### 2.5. Kỹ thuật thu thập số liệu

Thu thập số liệu các thông tin chung và chỉ tiêu lâm sàng, cận lâm sàng theo mẫu bệnh án nghiên cứu. Định lượng các chỉ số cận lâm sàng theo quy trình chuẩn trên máy AU480 và máy Architect i1000 của Abbott.

### 2.6. Phương pháp xử lý số liệu

Theo phương pháp thống kê y học sử dụng phần mềm Stata 14.

### 2.7. Đạo đức trong nghiên cứu

Nghiên cứu được Hội đồng Y đức trường Đại học Y Dược Thái Nguyên thông qua theo số QĐ 221-ĐHYD-HĐĐĐ ngày 28 tháng 2 năm 2025.

### III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu trên 171 bệnh nhân STM LMCK có độ tuổi trung bình là 56,2±14,3 (năm); số bệnh nhân nam là 96 bệnh nhân (56,14%), bệnh nhân nữ là 75 bệnh nhân

(43,86%). Chỉ số khối cơ thể trung bình là 21,4 ± 3,6 (kg/m<sup>2</sup>); Thời gian lọc máu chu kỳ trung bình là 54,3±27,5 (tháng); Tỷ lệ bệnh nhân tăng huyết áp chiếm 71,92%.

**Bảng 1. Một số đặc điểm cận lâm sàng nhóm bệnh nhân nghiên cứu**

Đặc điểm		n	%
Ure (mmol/L)	$\bar{X} \pm SD$ (Min-Max)	25,4±8,3	9,36-53,7
Creatinine (μmol/L)	$\bar{X} \pm SD$ (Min-Max)	974,8±281,3	186,7-2174,7
MLCT (ml/phút/1,73m <sup>2</sup> )	$\bar{X} \pm SD$ (Min-Max)	12,72±8,36	5,44-20,88
Calci (mmol/L)	$\bar{X} \pm SD$ (Min-Max)	2,23±0,39	1,81-3,30
Phospho (mmol/L)	$\bar{X} \pm SD$ (Min-Max)	1,65±0,61	0,65 - 3,67
PTH (pg/mL)	$\bar{X} \pm SD$ (Min-Max)	581,0±574,9	65,8-2044,0

Nồng độ calci huyết tương trung bình trong giới hạn bình thường, tăng nồng độ phospho, PTH huyết tương.

**Bảng 2. Phân loại rối loạn calci, phospho và PTH máu theo KDIGO ở nhóm bệnh nhân LMCK**

Phân loại	Số lượng	Tỷ lệ
<b>Calci máu hiệu chỉnh (mmol/l)</b>		
Giảm (<2,1)	63	36,84
Bình thường (2,1-2,6)	77	45,03
Tăng (>2,6)	31	18,13
Tổng	171	100
<b>Phospho máu (mmol/l)</b>		
Giảm (<0,8)	14	8,19
Bình thường (0,8 – 1,50)	56	32,75
Tăng (> 1,50)	101	59,06
Tổng	171	100
<b>Tích Calci x P máu (mmol<sup>2</sup>/l<sup>2</sup>)</b>		
Bình thường (≤ 4,4)	121	70,76
Tăng (>4,4)	50	29,24
Tổng	171	100
<b>PTH máu (pg/ml)</b>		
Giảm (< 130)	43	25,15
Bình thường (130 - 600)	66	38,60
Tăng (> 600)	62	36,25
Tổng	171	100

Tỷ lệ bệnh nhân có rối loạn các chỉ số khoáng xương là khá cao, trong đó số bệnh nhân tăng phospho máu cao nhất, chiếm 59,06%; số bệnh nhân giảm calci máu cao nhất chiếm 38,84%.

**Bảng 3. Số lượng bệnh nhân đạt và không đạt tiêu chuẩn về calci, phospho và PTH theo Khuyến cáo KDIGO**

Chỉ số	Đạt tiêu chuẩn		Không đạt tiêu chuẩn	
	n	%	n	%
Calci máu	77	45,03	94	54,97
Phospho máu	56	32,75	115	67,25
Tích Calci x P máu	121	70,76	50	29,24
PTH máu	66	38,60	105	61,40
Cả 3 yếu tố	9	5,26	162	94,73

Số bệnh nhân đạt mục tiêu theo khuyến cáo KDIGO về 3 yếu tố khoáng xương chính chiếm tỷ lệ rất thấp, số bệnh nhân đạt mục tiêu từng chỉ số theo khuyến cáo KDIGO cao nhất là calci máu chiếm 45,03%.

**Bảng 4. Mối tương quan giữa nồng độ calci, phospho và PTH tương với một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng**

Chỉ số		Tuổi	BMI	Thời gian LMCK	Alb	Cre	MLCT
Calci máu	r	0,298	-0,116	0,028	-0,378	-0,215	0,127
	p	<0,05	>0,05	>0,05	<0,05	<0,05	>0,05
Phospho máu	r	-0,273	0,119	0,112	0,649	0,093	0,163
	p	<0,05	>0,05	>0,05	<0,05	>0,05	>0,05
Tích Calci x P máu	r	-0,191	0,098	0,029	0,405	-0,262	0,361
	p	>0,05	>0,05	>0,05	<0,05	<0,05	>0,05
PTH máu	r	-0,233	0,099	0,154	0,244	0,034	0,154
	p	<0,05	>0,05	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05

Chú thích: Alb: albumin; Cre: creatinine; MLCT: Mức lọc cầu thận

Tuổi có tương quan thuận với nồng độ calci máu ( $r=0,298$ ,  $p<0,05$ ) và mối tương quan nghịch với phospho máu ( $r=-0,273$ ,  $p<0,05$ ). PTH máu tương quan thuận với thời gian LMCK ( $r = 0,154$ ,  $p < 0,05$ ). Có mối tương quan giữa nồng độ một số chất khoáng xương với nhau.

#### IV. BÀN LUẬN

##### Đặc điểm chung của nhóm bệnh nhân nghiên cứu

Trong nghiên cứu của chúng tôi bệnh nhân nam chiếm tỷ lệ 56,14%, nữ chiếm 43,86%; tuổi trung bình là  $56,2\pm 14,3$  năm. Tuổi trung bình trong nghiên cứu của tác giả

Nguyễn Thanh Minh (2019) trên 163 bệnh nhân bệnh thận mạn LMCK là  $49,28 \pm 15,60$  (năm), tỷ lệ bệnh nhân nam chiếm 58,9 % [2]. Tuổi trung bình trong nghiên cứu của tác giả Lê Thị Đan Thùy (2019) là  $54 \pm 13,39$  (năm), tỷ lệ bệnh nhân nam chiếm 46,42 % [4]. Tuổi trung bình trong nghiên cứu của Tác giả Zhang (2023) nghiên cứu về nồng độ calci, phospho và PTH huyết tương trên 1131 bệnh nhân STM LMCK là  $56,07 \pm 12,79$  (năm), tỷ lệ bệnh nhân nam là 59,2% [9]. Về độ tuổi và giới của các bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi gần giống với các nghiên cứu trên thế giới cũng như nghiên cứu trong nước.

##### Nồng độ calci, phospho và PTH huyết tương ở nhóm bệnh nhân nghiên cứu

Nồng độ calci trung bình trong nghiên cứu của chúng tôi là  $2,23 \pm 0,39$  mmol/L, tỷ lệ bệnh nhân giảm nồng độ calci huyết tương là 38,84%, tỷ lệ bệnh nhân có tăng nồng độ calci huyết tương là 18,13%. Nồng độ calci huyết tương trung bình trong nghiên cứu của tác giả Nguyễn Thanh Minh (2019) là  $2,09 \pm 0,44$  mmol/L, tỷ lệ giảm calci huyết tương là 47,85%, tỷ lệ tăng calci huyết tương là 9,82% [2]. Nồng độ calci huyết tương trong nghiên cứu của tác giả Lê Thị Đan Thùy là  $2,69 \pm 0,37$  mmol/L, tỷ lệ giảm calci huyết tương là 5,4%, tỷ lệ tăng calci huyết tương là 71,43% [4]. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi có sự khác biệt so với nghiên cứu của các tác giả trên [2], [4] có thể do khác nhau về thời gian nghiên cứu, cỡ mẫu nghiên cứu, thời gian mắc bệnh thận mạn, thời gian lọc máu chu kỳ cũng như chế độ điều trị ở các nghiên cứu có sự khác nhau.

Nồng độ phospho trung bình trong nghiên cứu của chúng tôi là  $1,65 \pm 0,61$  mmol/L, tỷ lệ bệnh nhân giảm nồng độ phospho huyết tương là 8,19%, tỷ lệ bệnh nhân có tăng nồng độ phospho huyết tương là 59,06%. Nồng độ phospho huyết tương trung bình trong nghiên cứu của tác giả Nguyễn Thanh Minh (2019) là  $2,14 \pm 0,65$  mmol/L, tỷ lệ giảm phospho huyết tương là 0%, tỷ lệ tăng phospho huyết tương là 74,23% [2]. Nồng độ phospho huyết tương trong nghiên cứu của tác giả Lê Thị Đan Thùy là  $2,28 \pm 0,54$  mmol/L, tỷ lệ giảm phospho huyết tương là 3,57%, tỷ lệ tăng phospho huyết tương là 66,07% [4]. Nghiên cứu của chúng tôi cho kết quả tương tự, nồng độ phospho huyết tương có mối tương quan nghịch với tuổi ( $r = -0,273$ ;  $p < 0,05$ ), tương quan thuận với nồng độ albumin ( $r = 0,649$ ,  $p < 0,05$ ).

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tỷ lệ rối loạn nồng độ calci, phospho, tích số calci x P và PTH huyết tương ứng là 54,93%; 67,25%; 29,25% và

61,4%. Số bệnh nhân đạt mục tiêu theo khuyến cáo KDIGO về 3 yếu tố calci, phospho, PTH huyết tương chiếm tỷ lệ rất thấp là 5,26%. Tác giả Abdarraman (2018) đã nghiên cứu về một số chỉ số đánh giá chuyển hóa xương trên 315 bệnh nhân STMLMCK ở Senegal ở độ tuổi là  $50,65 \pm 13,84$  (năm), tỷ lệ bệnh nhân nam là 49,8%, nữ là 50,2%, thời gian LMCK trung bình là  $47,78 \pm 32,88$  (tháng), kết quả cho thấy có 27,6% bệnh nhân giảm calci máu, tỷ lệ tăng phospho và tăng PTH tương ứng là 53,1% và 48,8%, tỷ lệ bệnh nhân đạt tiêu chuẩn về calci; phospho và PTH theo Khuyến cáo KDIGO tương ứng là 11,1%; 8,7% và 8,8% [5].

Tác giả Kumar (2020) nghiên cứu về một số chỉ số đánh giá chuyển hóa xương trên 70 bệnh nhân bệnh thận mạn tính, kết quả nghiên cứu cho thấy, tỷ lệ rối loạn calci máu là 55,7%, tỷ lệ rối loạn phospho là 41,4%, có 72,9% số bệnh nhân có rối loạn nồng độ PTH và 11,4% số bệnh nhân rối loạn tích số Ca x P [7]. Tỷ lệ bệnh nhân đạt tiêu chuẩn về calci; phospho và PTH theo Khuyến cáo KDIGO trong nghiên cứu của tác giả Lê Đan Thùy tương ứng là 23,21%; 30,36% và 17,86% [4]. Tỷ lệ bệnh nhân đạt tiêu chuẩn về calci; phospho và PTH theo Khuyến cáo KDIGO trong nghiên cứu của chúng tôi tương ứng là 45,03%; 32,75% và 38,60%.

Về mối tương quan giữa nồng độ calci huyết tương với một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy: nồng độ calci huyết tương có mối tương quan nghịch với nồng độ albumin máu ( $r = -0,378$ ,  $p < 0,05$ ), và nồng độ creatinine máu ( $r = -0,215$ ,  $p < 0,05$ ); Nồng độ calci huyết tương có mối tương quan thuận với nồng độ tuổi ( $r = 0,298$ ,  $p < 0,05$ ). Kết quả này của chúng tôi phù hợp với nghiên cứu của tác giả Nguyễn Thanh Minh (2020) [3].

Tác giả Ngô Đức Kỳ (2021) nghiên cứu trên 80 bệnh nhân suy thận mạn LMCK tại Bệnh viện hữu nghị đa khoa Nghệ An cho thấy nồng độ canxi máu là  $2,12 \pm 0,29$  mmol/l và PTH là  $569,06 \pm 608,19$  pg/ml. Tỷ lệ tăng PTH là 57,4%, tỷ lệ giảm canxi máu là 37,5%. Có mối tương quan nghịch có ý nghĩa thống kê giữa nồng độ PTH với eGFR ( $r = -0,409$  [1]). Kết quả nghiên cứu của chúng tôi chưa thấy có mối tương quan này.

Về mối liên quan giữa một số yếu tố khoáng xương với nhau, kết quả nghiên cứu của tác giả Kumar cho thấy: nồng độ phospho máu có mối tương quan thuận, có ý nghĩa với nồng độ calci máu ( $r=0,22$ ;  $p=0,008$ ) và nồng độ PTH máu ( $r=0,253$ ,  $p=0,035$ ) [7]. Kết quả nghiên cứu của tác giả Nguyễn Thanh Minh cho thấy nồng độ phospho có mối tương quan thuận với nồng độ PTH ( $r = 0,273$ ,  $p < 0,05$ ); tương quan nghịch với nồng độ calci ( $r = -0,094$ ,  $p > 0,05$ ) [3]. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi có mối tương quan thuận giữa nồng độ phospho máu với nồng độ PTH máu ( $r=0,318$ ,  $p<0,05$ ).

## V. KẾT LUẬN

Rối loạn chỉ số calci, phospho, tích số calci x P và PTH khá thường gặp ở bệnh nhân suy thận mạn lọc máu chu kỳ.

Có mối tương quan giữa nồng độ một số chất khoáng xương với tuổi, thời gian lọc máu chu kỳ, nồng độ albumin, creatinine máu. Có mối tương quan giữa nồng độ phospho với nồng độ PTH máu.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Ngô Đức Kỳ (2021), Khảo sát nồng độ hormone tuyến cận giáp ở bệnh nhân bệnh thận mạn lọc máu chu kỳ tại bệnh viện hữu nghị đa khoa Nghệ An, Tạp chí Y học Việt Nam, tập 506, số 2, trang 166-169.
2. Nguyễn Thanh Minh, Võ Tam (2019), Nghiên cứu rối loạn khoáng xương trên bệnh nhân bệnh thận mạn lọc máu chu kỳ, Tạp chí Y Dược học, số 6-7, Tập 9, trang 147-152.
3. Nguyễn Thanh Minh, Võ Tam (2020), Nghiên cứu tương quan giữa khoáng xương và các yếu tố lâm sàng, cận lâm sàng ở bệnh nhân lọc máu chu kỳ, Tạp chí Y Dược học, số 4, Tập 10, trang 57-62.
4. Lê Thị Đan Thùy, Phạm Văn Bùi (2019), Khảo sát nồng độ canxi, phospho, hormon tuyến cận giáp ở bệnh nhân bệnh thận mạn lọc máu chu kỳ và lọc màng bụng liên tục ngoại trú tại Bệnh viện Bình Dân, Tạp chí Nghiên cứu Y học TP. Hồ Chí Minh, Phụ Bản Tập 23 \* Số 3, trang 234-240.
5. Abdarraman G.M, et al (2018), Evaluation of the Phosphocalcic profile of chronic hemodialysis patients in Senegal, International Journal of Nephrology and Kidney failure, Vol 4, issue 4, 1-4.
6. Bansal B, Gahlot S, Prasher PK, Takkar J (2017), Alterations in parathormone, calcium, and phosphorus levels in ckd patients on maintenance hemodialysis in a hospital setting in Punjab, Asian J Pharm Clin Res, Vol 10, Issue 4, 2017, 196-201.
7. Kumar S, Jha PR, Bavishi NB, Pathak KJ (2020). Study of evaluation and correlation of calcium and phosphorus in chronic kidney disease with reference to parathyroid hormone. Int J Adv Med;7:397-400.
8. International Society of Nephrology (2017), "KDIGO 2017 clinical practice guideline update for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD)", Kidney International Supplements. 7, pp. 1-59.
9. Zhang Y; Yang H; Yang Zh; Li X; Liu Zh (2023), Could long-term dialysis vintage and abnormal calcium, phosphorus and iPTH control accelerate aging among the maintenance hemodialysis population? Renal Failure, Vol 45 (2).

## GIÁ TRỊ CỦA XÉT NGHIỆM KL-6 TRONG CHẨN ĐOÁN BỆNH PHỔI KẼ Ở BỆNH NHÂN XƠ CỨNG BÌ TOÀN THỂ

**Trần Ngọc Hữu Đức<sup>1,2</sup>, Nguyễn Đình Khoa<sup>1</sup>, Nguyễn Hoàng Thanh Vân<sup>2</sup>,  
Huỳnh Phan Phúc Linh<sup>1,2</sup>, Phạm Nguyễn Phương Hà<sup>3</sup>, Nguyễn Bảo Toàn<sup>4</sup>**

### TÓM TẮT

**Tổng quan và mục tiêu:** Krebs von den Lungen 6 (KL-6) là một dấu ấn sinh học huyết thanh có giá trị tiên lượng bệnh phổi kẽ (BPK) trong xơ cứng bì toàn thể (XCBTT). Nghiên cứu này nhằm mục tiêu xác định giá trị của KL-6 huyết thanh trong chẩn đoán BPK ở bệnh nhân XCBTT.

**Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Đây là một nghiên cứu cắt ngang tiến hành trên những bệnh nhân XCBTT được chẩn đoán theo tiêu chuẩn ACR/EULAR năm 2013. Bệnh nhân được chẩn đoán và phân loại BPK dựa trên phim cắt lớp vi tính độ phân giải cao (HRCT).

**Kết quả:** Nghiên cứu bao gồm tổng cộng 47 bệnh nhân trong đó có 29 (83%) bệnh nhân nữ. Độ tuổi trung bình của dân số nghiên cứu là  $49,17 \pm 8,31$  tuổi. Có 38 (80,8%) bệnh nhân có BPK được chẩn đoán xác định bằng phim HRCT lồng ngực. Nồng độ KL-6 trung vị ở bệnh nhân XCBTT là 891 [460; 1329] U/mL. Những bệnh nhân có bệnh phổi kẽ có nồng độ KL-6 huyết thanh cao hơn có ý nghĩa thống kê so với những

bệnh nhân không có bệnh phổi kẽ với nồng độ trung vị lần lượt là 406 [229; 881,5] và 880 [584; 1459,75]. Phân tích đường cong ROC cho thấy KL-6 là một xét nghiệm tốt trong chẩn đoán BPK trong XCBTT với diện tích dưới đường cong là 0,747. Ở điểm cắt 501 U/mL, KL-6 có độ nhạy là 84,2% (KTC95% 68,7% - 94%), độ đặc hiệu là 66,7% (29,9% - 92,5%), tỷ số khả dĩ dương là 2,5 (KTC95% 0,99 - 6,43), tỷ số khả dĩ âm là 0,24 (KTC95% 0,10 - 0,56) trong chẩn đoán BPK trong XCBTT.

**Kết luận:** Nghiên cứu của chúng tôi bước đầu cho thấy KL-6 là một xét nghiệm có giá trị trong chẩn đoán BPK ở bệnh nhân XCBTT. Tuy nhiên nghiên cứu còn hạn chế do số lượng bệnh nhân còn ít, trong đó số lượng bệnh nhân XCBTT không có BPK cũng chưa cao. Cần có thêm các nghiên cứu lớn hơn để đánh giá vai trò của KL-6 trong chẩn đoán BPK liên quan XCBTT.

**Từ khóa:** bệnh phổi kẽ, xơ cứng bì, KL-6

### SUMMARY

#### PERFORMANCE OF KL-6 IN DETECTING INTERSTITIAL LUNG DISEASE IN SYSTEMIC SCLEROSIS PATIENTS

**Background and Objectives:** Krebs von den Lungen 6 (KL-6) is a serum biomarker with prognostic value for interstitial lung disease (ILD) in systemic sclerosis (SSc). This study aimed to evaluate the performance of serum KL-6 in detecting ILD in SSc patients.

<sup>1</sup>Khoa Nội Cơ Xương Khớp, Bệnh viện Chợ Rẫy

<sup>2</sup>Bộ môn Nội, Đại học Y - Dược, Đại học Huế

<sup>3</sup>Khoa Chăm sóc Sức khỏe theo Yêu cầu, Bệnh viện Chợ Rẫy

<sup>4</sup>Trung tâm Y khoa Medic TP. Hồ Chí Minh

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Hoàng Thanh Vân  
Email: nhtvan@huemed-univ.edu.vn

Ngày nhận bài: 1-6-2025

Ngày phản biện: 5-6-2025

Ngày duyệt bài: 8-6-2025

**Subjects and Methods:** This was a cross-sectional study involving SSc patients diagnosed according to the 2013 ACR/EULAR criteria. ILD was confirmed and classified based on high-resolution computed tomography (HRCT) findings.

**Results:** The study included a total of 47 patients, of whom 29 (83%) were female. The mean age of the study population was  $49.17 \pm 8.31$  years. ILD was diagnosed by chest HRCT in 38 (80.8%) patients. The median serum KL-6 level in SSc patients was 891 [460; 1329] U/mL. Patients with ILD had significantly higher serum KL-6 levels than those without ILD, with median values of 880 [584; 1459.75] U/mL and 406 [229; 881.5] U/mL, respectively. ROC curve analysis demonstrated that KL-6 is a reliable test for diagnosing ILD in SSc, with an area under the curve (AUC) of 0.747. At a cutoff value of 501 U/mL, KL-6 had a sensitivity of 84.2% (95% CI: 68.7%–94%), specificity of 66.7% (29.9%–92.5%), positive likelihood ratio of 2.5 (95% CI: 0.99–6.43), and negative likelihood ratio of 0.24 (95% CI: 0.10–0.56) for detecting ILD in SSc.

**Conclusion:** Our preliminary findings suggest that KL-6 is a valuable biomarker for diagnosing ILD in SSc patients. However, the study has limitations, including a small sample size and a limited number of SSc patients without ILD. Further large-scale studies are needed to validate the role of KL-6 in diagnosing SSc-associated ILD.

**Keywords:** interstitial lung disease, systemic sclerosis, KL-6

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh phổi kẽ (BPK) là một tổn thương cơ quan đích quan trọng trong xơ cứng bì toàn thể (XCBTT). Một phân tích gộp bao gồm dữ liệu từ những bệnh nhân các nước Đông Á, cho biết BPK gặp trong khoảng

56% (KTC95% 49% - 63%) số bệnh nhân XCBTT, trong đó tỷ lệ này ở Trung Quốc là cao nhất (72%), rồi đến Hàn Quốc (51%) và Nhật Bản (46%) [2]. Hai công cụ thường dùng nhất trong chẩn đoán và đánh giá BPK trong XCBTT là phim cắt lớp vi tính độ phân giải cao (HRCT) và nghiệm pháp đánh giá chức năng hô hấp. HRCT được xem là tiêu chuẩn vàng để chẩn đoán BPK trong XCBTT. Bệnh phổi kẽ có thể có biểu hiện lâm sàng đa dạng, từ không có triệu chứng đến các biểu hiện hô hấp nặng nề. Ngày càng có nhiều dấu ấn sinh học được nghiên cứu ứng dụng trong BPK trong XCBTT, trong đó được nghiên cứu nhiều nhất là KL-6. Nghiên cứu của Elhai và cộng sự năm 2019 trên 427 bệnh nhân XCBTT từ hai trung tâm tại Paris và Oslo đã chứng minh mối tương quan thuận mạnh mẽ giữa nồng độ KL-6 với độ lan rộng của xơ phổi trên HRCT ( $r = 0,551$ ,  $p < 0,001$ ). Trong phân tích hồi quy đa biến, KL-6 và SP-D là hai dấu ấn duy nhất có liên quan độc lập với xơ phổi, với OR lần lượt là 2,41 (KTC95% 1,43-4,07,  $p = 0,001$ ) và 3,15 (KTC95% 1,81-5,48,  $p < 0,001$ ) [5]. Do đó chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm mục tiêu xác định giá trị của KL-6 huyết thanh trong chẩn đoán BPK ở bệnh nhân XCBTT.

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### Đối tượng nghiên cứu:

Nghiên cứu thu nhận tất cả những bệnh nhân được chẩn đoán XCBTT theo tiêu chuẩn ACR/EULAR năm 2013 [7] được khám và theo dõi định kỳ tại phòng khám Nội Cơ Xương Khớp và phòng khám Bệnh khớp Tự miễn, khoa Nội Cơ Xương Khớp, Bệnh viện Chợ Rẫy từ tháng 10 năm 2024 đến tháng 12 năm 2024. Những bệnh nhân có

bệnh mô liên kết khác XCBTT bị loại ra khỏi nghiên cứu.

**Phương pháp nghiên cứu:**

Đây là nghiên cứu cắt ngang. Tất cả mọi bệnh nhân đều được khám lâm sàng, đánh giá xơ cứng da dựa trên thang điểm da Rodnan cải biên (mRSS), làm các xét nghiệm thường quy, xét nghiệm kháng thể anti-Scl70, đo hô hấp ký, chụp phim cắt lớp vi tính lồng ngực độ phân giải cao (HRCT). Việc chẩn đoán và phân loại BPK trên phim HRCT được tiến hành bởi bác sĩ chuyên khoa chẩn đoán hình ảnh, được đào tạo và có kinh nghiệm đọc phim HRCT về BPK. Bệnh nhân được định nghĩa có BPK dựa trên hình ảnh HRCT phổi có tổn thương dạng kính mờ có kèm hoặc không kèm các tổn thương xơ hoá như tổn thương dạng lưới nốt, dẫn phế quản co kéo, tổn thương dạng tổ ong [4]. Các tổn thương của BPK trên HRCT được phân loại thành các dạng là viêm phổi kẽ không đặc hiệu (NSIP), viêm phổi kẽ thông thường (UIP), viêm phổi kẽ tổ chức hoá (OP), và viêm phổi kẽ thâm nhiễm lympho bào (LIP). Dựa trên hô hấp ký, bệnh nhân được phân loại thành có hội chứng thông khí hạn chế dựa trên phần trăm dung tích sống gắng sức (%FVC) dự đoán: %FVC ≥ 80%: không có rối loạn thông khí hạn chế, 70 - 79%: rối loạn thông khí hạn chế nhẹ, 50 – 69%: rối loạn

thông khí hạn chế trung bình, <50%: rối loạn thông khí nặng. Xét nghiệm đo nồng độ KL-6 được thực hiện bằng bộ kit Lumipulse® G KL-6 của hãng Fujirebio tại Trung tâm Y khoa Medic TP Hồ Chí Minh, bằng kỹ thuật miễn dịch hoá phát quang (CLEIA).

Dữ liệu được phân tích bằng phần mềm IBM SPSS 23.0. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi giá trị p dưới 0,05.

Nghiên cứu là một phần của một đề tài nghiên cứu sinh đã được thông qua Hội đồng Đạo đức Y khoa của Trường Đại học Y – Dược, Đại học Huế. Tất cả mọi bệnh nhân đều được giải thích rõ và ký cam kết đồng ý tham gia nghiên cứu.

**III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU**

Nghiên cứu bao gồm tổng cộng 47 bệnh nhân trong đó có 29 (83%) bệnh nhân nữ. Độ tuổi trung bình của dân số nghiên cứu là 49,17 ± 8,31 tuổi. Bệnh nhân có thời gian chẩn đoán xác định mắc bệnh xơ cứng bì toàn thể tính đến thời điểm khám trung vị là 5 [2; 11] năm. Có 22 (46,8%) bệnh nhân tổn thương da thể lan toả, 25 (53,2%) tổn thương da thể giới hạn. Hai mươi tám (59,6%) bệnh nhân có kháng thể kháng Scl-70 dương tính. Các đặc điểm lâm sàng của bệnh nhân trong nghiên cứu được mô tả như trong bảng sau:

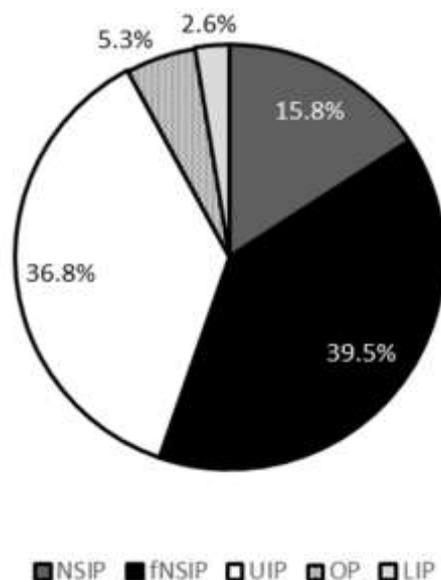
**Bảng 1: Đặc điểm lâm sàng của bệnh nhân XCBTT**

<b>Đặc điểm lâm sàng</b>	<b>Giá trị</b>
SpO2 (%)	97,2 ± 2,3
Ho khan	18 (38,3%)
Khó thở khi gắng sức	31 (66%)
Ran velcro	26 (55,3%)
Hiện tượng Raynaud	42 (89,4%)

Viêm khớp	18 (38,3%)
Xơ cứng ngón	14 (29,8%)
Cọ gân cơ	9 (19,1%)
Loét ngón	22 (46,8%)
Mất ngón	8 (17%)
Trào ngược dạ dày thực quản	43 (91,5%)

**Nhận xét:** Trào ngược dạ dày thực quản (91,5%) và hiện tượng Raynaud (89,4%) là các biểu hiện lâm sàng thường gặp ở bệnh nhân xơ cứng bì toàn thể. Các triệu chứng ho khan và khó thở khi gắng sức ít gặp hơn. Tổn thương da thể giới hạn có khuynh hướng trội hơn so với thể lan toả.

Trong nghiên cứu có 38 (80,8%) bệnh nhân có BPK được chẩn đoán xác định bằng phim HRCT lồng ngực. Phân bố của các kiểu hình tổn thương phổi trên HRCT được mô tả trong biểu đồ sau:



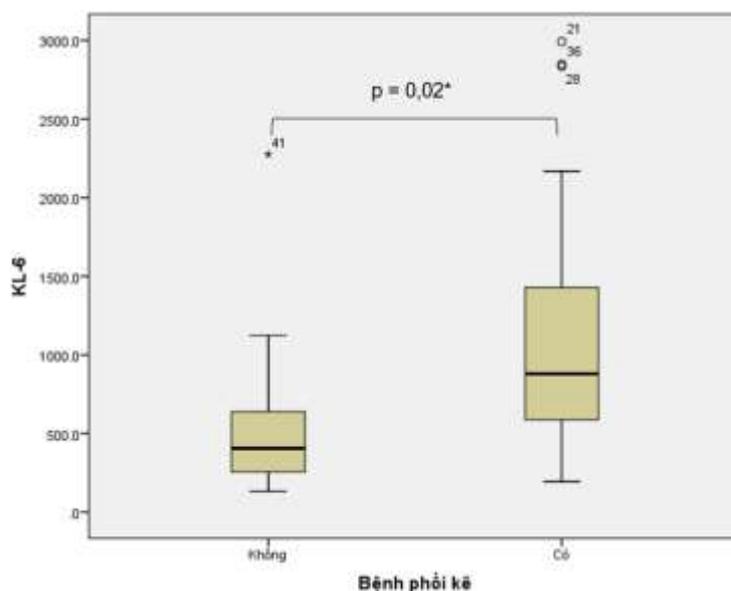
**Biểu đồ 1: Phân loại kiểu hình tổn thương phổi trên phim HRCT**

NSIP (non specific interstitial pneumonitis): viêm phổi kẽ không đặc hiệu, UIP (usual interstitial pneumonitis): viêm phổi kẽ thông thường, OP (organizing pneumonitis): viêm phổi kẽ tổ chức hoá, LIP (lymphocytic interstitial pneumonitis): viêm phổi kẽ thâm nhiễm lympho bào.

**Nhận xét:** Tổn thương phổi kiểu NSIP có và không có xơ hoá là kiểu tổn thương phổi

thường gặp nhất, chiếm 55,3%, kể đến là tổn thương kiểu UIP chiếm 36,8%.

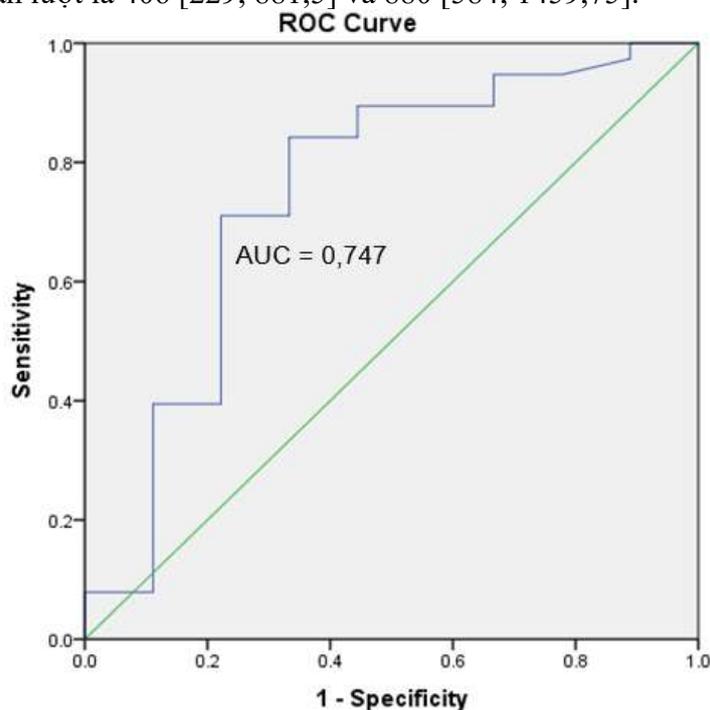
Bệnh nhân XCBTT trong nghiên cứu có nồng độ KL-6 trung vị [khoảng tứ phân vị 25; 75] là 891 [460; 1329] U/mL, nhỏ nhất là 132 U/mL, lớn nhất là 2993 U/mL. Biểu đồ sau so sánh nồng độ KL-6 giữa 2 nhóm có và không có bệnh phổi kẽ.



**Biểu đồ 2: So sánh nồng độ KL-6 giữa nhóm có và không có bệnh phổi kẽ**

\* Phép kiểm Mann-Whitney

**Nhận xét:** Những bệnh nhân có bệnh phổi kẽ có nồng độ KL-6 huyết thanh cao hơn có ý nghĩa thống kê so với những bệnh nhân không có bệnh phổi kẽ với nồng độ trung vị [khoảng tứ phân vị 25;75] lần lượt là 406 [229; 881,5] và 880 [584; 1459,75].



**Biểu đồ 3: Đường cong ROC đánh giá xét nghiệm KL-6 trong chẩn đoán BPK**

AUC: diện tích dưới đường cong

**Nhận xét:** Xét nghiệm KL-6 huyết thanh có giá trị tốt trong chẩn đoán BPK ở bệnh nhân XCBTT

Lựa chọn điểm cắt của nồng độ KL-6 huyết thanh để chẩn đoán BPK theo chỉ số Youden cho kết quả điểm cắt tối ưu để chẩn đoán BPK trong XCBTT là khi nồng độ KL-6 lớn hơn hoặc bằng 501 U/mL. Với điểm cắt

này thì có 80,5% bệnh nhân XCBTT trong nghiên cứu được chẩn đoán có BPK. Độ nhạy và độ đặc hiệu tại điểm cắt này được trình bày trong bảng sau:

**Bảng 2: Độ nhạy và độ đặc hiệu của KL-6 trong chẩn đoán BPK**

Thông số	Giá trị	KTC 95%
Độ nhạy	84,2%	68,7% - 94%
Độ đặc hiệu	66,7%	29,9% - 92,5%
Tỷ số khả dĩ dương	2,5	0,99 - 6,43
Tỷ số khả dĩ âm	0,24	0,10 - 0,56
Tần suất bệnh	80,8%	66,7% - 90,8%
Giá trị tiên đoán dương	91,4%	80,7% - 96,4%
Giá trị tiên đoán âm	50%	29,6% - 70,4%
Độ chính xác	80,8%	66,7% - 90,8%

*KTC 95%: khoảng tin cậy 95%*

**Nhận xét:** KL-6 có độ nhạy 84,2% và độ đặc hiệu 66,7% trong chẩn đoán BPK trong XCBTT ở điểm cắt là 501 U/mL.

#### IV. BÀN LUẬN

Trong khoảng thời gian nghiên cứu, chúng tôi thu nhận tổng cộng 47 bệnh nhân, trong đó có 29 (83%) bệnh nhân nữ. Độ tuổi trung bình của dân số nghiên cứu là  $49,17 \pm 8,31$  tuổi. Các triệu chứng lâm sàng thường gặp của XCBTT bao gồm trào ngược dạ dày thực quản (91,5%), hiện tượng Raynaud (89,4%) và loét ngón (46,8%), viêm khớp (38,3%) và xơ cứng ngón (29,8%) là các triệu chứng ít gặp hơn. Các triệu chứng liên quan đến hô hấp thường gặp gồm có khó thở khi gắng sức (66%), ho khan (38,3%) và ran velcro (55,3%). Lưu Phương Lan trong một nghiên cứu trước đây mô tả các đặc điểm lâm sàng của bệnh nhân XCBTT cho biết có

80,2% bệnh nhân có các triệu chứng ợ nóng, cứng khớp gập trong 36,8% tương tự như trong nghiên cứu của chúng tôi [1]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, 22 (46,8%) bệnh nhân được xếp loại tổn thương da thể lan toả, còn 25 (53,2%) bệnh nhân còn lại được xếp loại tổn thương da thể giới hạn. Một nghiên cứu mô tả các đặc điểm của bệnh nhân XCBTT gần đây cho biết XCBTT thể tổn thương da giới hạn là 59,4%, thể lan toả là 34,4% và thể không tổn thương da là 6,3% [4]. Các số liệu này tương tự như trong nghiên cứu của chúng tôi.

Chúng tôi nhận thấy có 38 (80,8%) bệnh nhân XCBTT có BPK. Các báo cáo trên thế giới cũng cho biết BPK có thể gặp trong đến

80% những bệnh nhân XCBTT trong vòng 4 – 6 năm đầu sau khởi phát bệnh [3]. Các thể BPK trên phim HRCT thường gặp gồm có NSIP (15,8%), NSIP có xơ hoá (39,5%), UIP (36,8%), OP (5,3%) và LIP (2,6%). Codes-Mendez và cộng sự cho biết trong XCBTT thì NSIP là thể BPK thường gặp nhất (64,1%), tương tự như trong nghiên cứu của chúng tôi [4]. Như vậy những bệnh nhân XCBTT trong nghiên cứu của chúng tôi có các đặc điểm phù hợp với các đặc điểm chung của bệnh XCBTT đã được mô tả trong y văn trước đây.

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy nồng độ KL-6 trung vị là 891 [460; 1329] U/mL. Nghiên cứu của Yamane và cộng sự trên 91 bệnh nhân XCBTT cho thấy nồng độ KL-6 trung bình ở nhóm XCBTT là  $923 \pm 860$  U/mL, cũng tương tự như trong nghiên cứu của chúng tôi [8]. KL-6 có vai trò quan trọng trong chẩn đoán BPK ở bệnh nhân XCBTT. Trong nghiên cứu này, chúng tôi nhận thấy những bệnh nhân có bệnh phổi kẽ có nồng độ KL-6 huyết thanh cao hơn có ý nghĩa thống kê so với những bệnh nhân không có bệnh phổi kẽ với nồng độ trung vị [khoảng tứ phân vị 25;75] lần lượt là 406 [229; 881,5] và 880 [584; 1459,75]. Hant và cộng sự năm 2009 đã tiến hành nghiên cứu trên 66 bệnh nhân XCBTT, trong đó có 44 bệnh nhân có BPK và 22 bệnh nhân không có BPK. Kết quả cho thấy nồng độ KL-6 ở nhóm có BPK ( $1458 \pm 1070$  U/mL) cao hơn rõ rệt so với nhóm không BPK ( $640 \pm 487$  U/mL), tương tự như trong nghiên cứu của chúng tôi [6].

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy KL-6 là một xét nghiệm tốt trong chẩn đoán BPK trong XCBTT với diện tích dưới đường cong ROC (AUC) là 0,747. Dựa trên chỉ số Youden, chúng tôi chọn được điểm cắt là 501 U/mL là điểm cắt tối ưu trong chẩn đoán BPK, với độ nhạy là 84,2% (KTC95% 68,7% - 94%), độ đặc hiệu là 66,7% (29,9% - 92,5%), tỷ số khả dĩ dương là 2,5 (KTC95% 0,99 - 6,43), tỷ số khả dĩ âm là 0,24 (KTC95% 0,10 - 0,56). Hant và cộng sự áp dụng ngưỡng cắt 500 U/mL, cho thấy KL-6 đạt độ nhạy 78,8% và độ đặc hiệu 90% trong chẩn đoán BPK, với diện tích dưới đường cong ROC là 0,9 [6]. Nghiên cứu của Hant cho kết quả giá trị của KL-6 tốt hơn so với nghiên cứu của chúng tôi, có lẽ do trong nghiên cứu của chúng tôi nhóm bệnh nhân không có BPK còn ít, chỉ có 9 bệnh nhân.

## V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu của chúng tôi bước đầu cho thấy KL-6 là một xét nghiệm có giá trị trong chẩn đoán BPK ở bệnh nhân XCBTT. Tuy nhiên nghiên cứu còn hạn chế do số lượng bệnh nhân còn ít, trong đó số lượng bệnh nhân XCBTT không có BPK cũng chưa cao. Cần có thêm các nghiên cứu lớn hơn để đánh giá vai trò của KL-6 trong chẩn đoán BPK liên quan XCBTT.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Lưu Phương Lan** (2016), Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và chức năng thông khí phổi trên bệnh nhân xơ cứng bì hệ thống, Luận án tiến sĩ, Đại học Y Hà Nội, Hà Nội.

2. **Bergamasco A., Hartmann N., Wallace L. và cộng sự.** (2019). Epidemiology of systemic sclerosis and systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *Clin Epidemiol*, 11, 257–273.
3. **Codes H., Guler A.A., Campochiaro C. và cộng sự.** (2024). Systemic sclerosis and interstitial lung disease: From pathogenesis, to screening, diagnosis, and classification. *Rev Colomb Reumatol*, 31, S54–S66.
4. **Codes-Mendez H., Tandaipan J.L., Castillo D. và cộng sự.** (2024). Ab1210 Comprehensive Analysis of Clinical Features in Established Systemic Sclerosis Interstitial Lung Disease. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 83(Suppl 1), 1942–1943.
5. **Elhai M, Hoffmann-Vold AM, Avouac J, Pezet S, Cauvet A, Leblond A, et al.** Performance of Candidate Serum Biomarkers for Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(6):972-82.
6. **Hant FN, Ludwicka-Bradley A, Wang HJ, Li N, Elashoff R, Tashkin DP, et al.** Surfactant protein D and KL-6 as serum biomarkers of interstitial lung disease in patients with scleroderma. *J Rheumatol*. 2009;36(4):773-80.
7. **Hoogen F. van den, Khanna D., Fransen J. và cộng sự.** (2013). 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American college of rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 72(11), 1747–1755.
8. **Yamane K, Ihn H, Kubo M, Yazawa N, Kikuchi K, Soma Y, et al.** Serum levels of KL-6 as a useful marker for evaluating pulmonary fibrosis in patients with systemic sclerosis. *J Rheumatol*. 2000;27(4):930-4.

## ĐẶC ĐIỂM RỐI LOẠN MAGIE MÁU Ở BỆNH NHÂN CẤP CỨU VÀ HỒI SỨC TÍCH CỰC BỆNH VIỆN ĐA KHOA XANH PÔN

Nguyễn Thị Thuỳ Liên<sup>1</sup>, Hoàng Thu Hà<sup>1</sup>, Hoàng Huyền Nga<sup>2</sup>

### TÓM TẮT

**Đặt vấn đề:** Rối loạn magie máu là một tình trạng thường gặp ở bệnh nhân nặng điều trị tại khoa Hồi sức tích cực (HSTC), có thể ảnh hưởng đến tiên lượng và kết cục điều trị nhưng thường bị bỏ sót do triệu chứng lâm sàng không điển hình và không làm xét nghiệm. Dữ liệu cụ thể về tình trạng rối loạn magie máu ở các khoa hồi sức tại Việt Nam còn hạn chế. **Mục tiêu nghiên cứu:** tìm hiểu đặc điểm rối loạn magie cũng như mối liên quan với một số đặc điểm lâm sàng và xét nghiệm ở bệnh nhân nặng cấp cứu phải nhập khoa điều trị HSTC. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang trên bệnh nhân cấp cứu điều trị tại khoa HSTC từ tháng 7 năm 2024 đến tháng 5 năm 2025. Thu thập dữ liệu về đặc điểm lâm sàng, nồng độ magie máu, các chỉ số APACHE II, SOFA, nhu cầu thở máy, tử vong và các rối loạn điện giải đi kèm. **Kết quả:** Trong số 116 bệnh nhân cấp cứu điều trị tại khoa Hồi sức tích cực, tỷ lệ rối loạn magie máu là 47,4%, trong đó hạ magie chiếm 36,2% và tăng magie chiếm 11,2%. Rối loạn magie gặp nhiều ở bệnh nhân nhập viện vì bệnh lý tiêu hóa (31%) và hô hấp (23,8%). Nhóm có magie bất thường có điểm APACHE II và SOFA cao hơn, tỷ lệ thở máy cao hơn (54,8% ở nhóm hạ magie

và 76,9% ở nhóm tăng magie), và tỷ lệ tử vong cao hơn có ý nghĩa thống kê ( $p = 0,022$ ). Nguy cơ tử vong ở nhóm rối loạn magie cao gấp 2,81 lần so với nhóm bình thường (OR = 2,81; 95% CI: 1,20–6,57;  $p < 0,01$ ). Ngoài ra, rối loạn magie có liên quan đến các rối loạn điện giải khác, đặc biệt là hạ canxi máu (52,8% ở nhóm hạ magie,  $p = 0,003$ ). **Kết luận:** Magie máu ở bệnh nhân nặng HSTC có tỷ lệ rối loạn là 47,4%, trong đó hạ magie chiếm 36,2% và tăng magie chiếm 11,2%. Rối loạn này có mối liên quan chặt chẽ với mức độ nặng của bệnh, nhu cầu hỗ trợ hô hấp, rối loạn điện giải đi kèm (đặc biệt là hạ canxi máu), và tỷ lệ tử vong. Bệnh nhân có magie bất thường có nguy cơ tử vong cao hơn đáng kể so với nhóm có nồng độ magie bình thường.

**Từ khóa:** Mg, magie, hạ magie máu, tăng magie máu, bệnh nhân hồi sức tích cực

### SUMMARY

#### CHARACTERISTICS OF SERUM MAGNESIUM DISORDERS IN EMERGENCY AND INTENSIVE CARE PATIENTS AT SAINT PAUL GENERAL HOSPITAL

**Background:** Magnesium disorders are common in critically ill patients treated in Intensive Care Units (ICUs). These disorders can affect prognosis and treatment outcomes but are often overlooked due to non-specific clinical symptoms and lack of routine testing. Specific data on magnesium disorders in ICUs in Vietnam remains limited. **Objective:** To investigate the characteristics of magnesium disorders and their

<sup>1</sup>Bệnh viện Đa khoa Xanh Pôn

<sup>2</sup>Trường Đại học Y Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Hoàng Thu Hà

Email: hahoasinh@gmail.com

Ngày nhận bài: 1-6-2025

Ngày phản biện: 5-6-2025

Ngày duyệt bài: 8-6-2025

association with certain clinical features and laboratory findings in critically ill emergency patients admitted to the ICU. **Subjects and methods:** A cross-sectional descriptive study was conducted on emergency patients treated in the ICU from July 2024 to May 2025. Data were collected on clinical characteristics, serum magnesium levels, APACHE II and SOFA scores, mechanical ventilation requirement, mortality, and associated electrolyte disorders. **Results:** Among 116 emergency patients treated in the ICU, the prevalence of magnesium disorders was 47.4%, with hypomagnesemia accounting for 36.2% and hypermagnesemia for 11.2%. Magnesium disorders were common in patients admitted for gastrointestinal (31%) and respiratory diseases (23.8%). Patients with abnormal magnesium levels had higher APACHE II and SOFA scores, higher rates of mechanical ventilation (54.8% in the hypomagnesemia group and 76.9% in the hypermagnesemia group), and significantly higher mortality ( $p = 0.022$ ). The risk of death in patients with magnesium disorders was 2.81 times higher than in those with normal magnesium levels (OR = 2.81; 95% CI: 1.20–6.57;  $p < 0.01$ ). Additionally, magnesium disorders were associated with other electrolyte imbalances, especially hypocalcemia (52.8% in the hypomagnesemia group,  $p = 0.003$ ). **Conclusion:** The prevalence of magnesium disorders in critically ill ICU patients is 47.4%, with hypomagnesemia accounting for 36.2% and hypermagnesemia for 11.2%. These disorders are closely associated with disease severity, the need for respiratory support, accompanying electrolyte imbalances (particularly hypocalcemia), and mortality. Patients with abnormal magnesium levels have a significantly higher risk of death compared to those with normal magnesium concentrations.

**Keywords:** Magnesium, Hypomagnesemia, Hypermagnesemia, critically ill patient

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Magie là một chất điện giải quan trọng trong cơ thể, tham gia vào hơn 300 phản ứng enzyme khác nhau. Magie đóng vai trò quan trọng trong việc truyền tín hiệu thần kinh và cơ cơ, giúp duy trì nhịp tim ổn định và điều hòa huyết áp, cần thiết cho quá trình tổng hợp protein mới từ axit amin, cũng như quá trình tạo và sửa chữa DNA và RNA... Tăng hay giảm nồng độ magie trong máu đều ảnh hưởng đến nhiều cơ quan trong cơ thể<sup>1</sup>. Triệu chứng lâm sàng của rối loạn magie máu không đặc hiệu có thể gặp trong nhiều bệnh lý khác nhau. Rối loạn magie máu có thể phối hợp với rối loạn các chất điện giải khác như natri, kali, canxi. Rối loạn magie máu vì vậy thường bị bỏ sót và không được chẩn đoán nếu không làm xét nghiệm.

Một số nghiên cứu trên thế giới đã ghi nhận tình trạng rối loạn magie máu khá phổ biến ở bệnh nhân có tình trạng cấp cứu và cần điều trị hồi sức tích cực (HSTC). Nhóm bệnh nhân có rối loạn magie máu có kết cục xấu và nhiều biến chứng hơn so với nhóm bình thường, nguy cơ tử vong cao hơn, thời gian phải điều trị HSTC dài, chi định thông khí nhân tạo tăng. Tuy nhiên, dữ liệu cụ thể về vấn đề này tại các khoa HSTC ở Việt Nam còn hạn chế. Để có thêm thông tin, chúng tôi thực hiện nghiên cứu tìm hiểu đặc điểm rối loạn magie cũng như mối liên quan với một số đặc điểm lâm sàng và xét nghiệm ở bệnh nhân nặng có tình trạng cấp cứu phải nhập khoa điều trị HSTC tại bệnh viện đa khoa Xanh Pôn.

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

**Đối tượng nghiên cứu:** Bệnh nhân từ 18 tuổi trở lên, có tình trạng cấp cứu được chỉ định nhập khoa hồi sức tích cực chống độc bệnh viện đa khoa Xanh Pôn.

**Tiêu chuẩn loại trừ:** Không chọn các trường hợp nằm viện ít hơn 24 giờ, tử vong trong vòng 24 giờ sau khi nhập viện, đang được điều trị bổ sung magie, phụ nữ có thai.

**Thời gian, địa điểm nghiên cứu:** Bệnh nhân điều trị tại Khoa Hồi sức tích cực chống độc Bệnh viện đa khoa Xanh Pôn từ tháng 7 năm 2024 đến tháng 5 năm 2025

**Phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả, chọn mẫu toàn bộ.

Bệnh nhân thuộc đối tượng nghiên cứu được xét nghiệm magie máu, điện giải đồ trong vòng 24 giờ, đồng thời đánh giá mức độ nặng theo điểm APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation), SOFA (Sequential Organ Failure Assessment). Các chỉ tiêu thu thập trong nghiên cứu bao gồm tuổi, giới, bệnh nền, chẩn đoán, thời gian điều trị HSTC, chỉ định thông khí nhân tạo, thời gian thở máy, kết quả điều trị (sống/tử vong).

Các xét nghiệm được thực hiện tại Trung tâm Xét nghiệm bệnh viện Xanh Pôn, tuân thủ các yêu cầu về đảm bảo chất lượng. Xét nghiệm định lượng magie, natri, kali, canxi trong mẫu huyết tương được thực hiện trên máy xét nghiệm sinh hóa tự động AU5800

(Beckman Coulter). Nồng độ magie trong khoảng 0,7 – 1,1 mmol/L được đánh giá bình thường, <0,7 mmol/L là thấp, >1,1 mmol/L là cao. Xác định tỷ lệ bệnh nhân có nồng độ magie bất thường và phân tích so sánh đặc điểm lâm sàng, xét nghiệm giữa các nhóm có nồng độ magie bình thường, thấp hoặc cao.

**Xử lý số liệu:** Phân tích so sánh nhóm có và không có rối loạn magie bằng test Chi-square, t-test hoặc Mann-Whitney, ANOVA, Kruskal–Wallis tùy theo biến liên tục hay phân loại và dữ liệu phân bố chuẩn hay không chuẩn. Đánh giá có ý nghĩa thống kê khi  $p < 0,05$ . Dữ liệu được ghi lại trên bảng tính Microsoft Excel và phân tích bằng SPSS phiên bản 30.0.

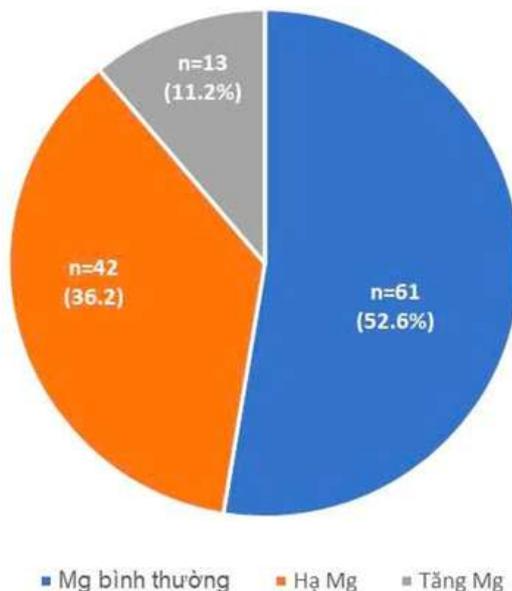
**Đạo đức nghiên cứu:** Bệnh nhân được chẩn đoán và điều trị theo quy trình hướng dẫn chuyên môn, nghiên cứu không can thiệp vào quá trình điều trị. Thông tin bệnh nhân được mã hoá và bảo mật. Nghiên cứu được Hội đồng đề cương Trường Đại Học Y Hà Nội và Bệnh viện đa khoa Xanh Pôn chấp thuận.

## III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Từ tháng 7 năm 2024 đến tháng 5 năm 2025 có 116 bệnh nhân đủ tiêu chuẩn đưa vào nghiên cứu.

### 3.1. Đặc điểm về nồng độ magie của nhóm đối tượng nghiên cứu

## Phân bố nồng độ Mg

**Hình 1. Đặc điểm nồng độ magie trong 24 giờ đầu HSTC**

Nồng độ magie có trung vị (khoảng tứ phân vị) là 0,8 (0,6-0,9) mmol/L, giá trị thấp nhất 0,3 mmol/L, cao nhất 1,8 mmol/L. Nhóm nồng độ magie bình thường (0,7 – 1,1 mmol/L) chiếm 52,6%, nồng độ thấp (<0,7 mmol/L) chiếm 36,2%, nồng độ cao (>1,1 mmol/L) chiếm 11,2%.

**3.2. Đặc điểm nồng độ magie theo tuổi, giới, bệnh nền**

Tuổi hay gặp là 71 (53,8-81), nhỏ nhất 20 và cao nhất là 101 tuổi, nam chiếm 61,2% nhiều hơn nữ.

Đa số bệnh nhân có bệnh nền chiếm 80,2%. Tuổi, giới, bệnh nền không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê trong mẫu hiện tại giữa các nhóm nồng độ magie bình thường, magie thấp, magie cao mặc dù nhóm magie thấp và cao có tuổi trung bình và tỷ lệ bệnh nền cao hơn nhóm bình thường (bảng 1)

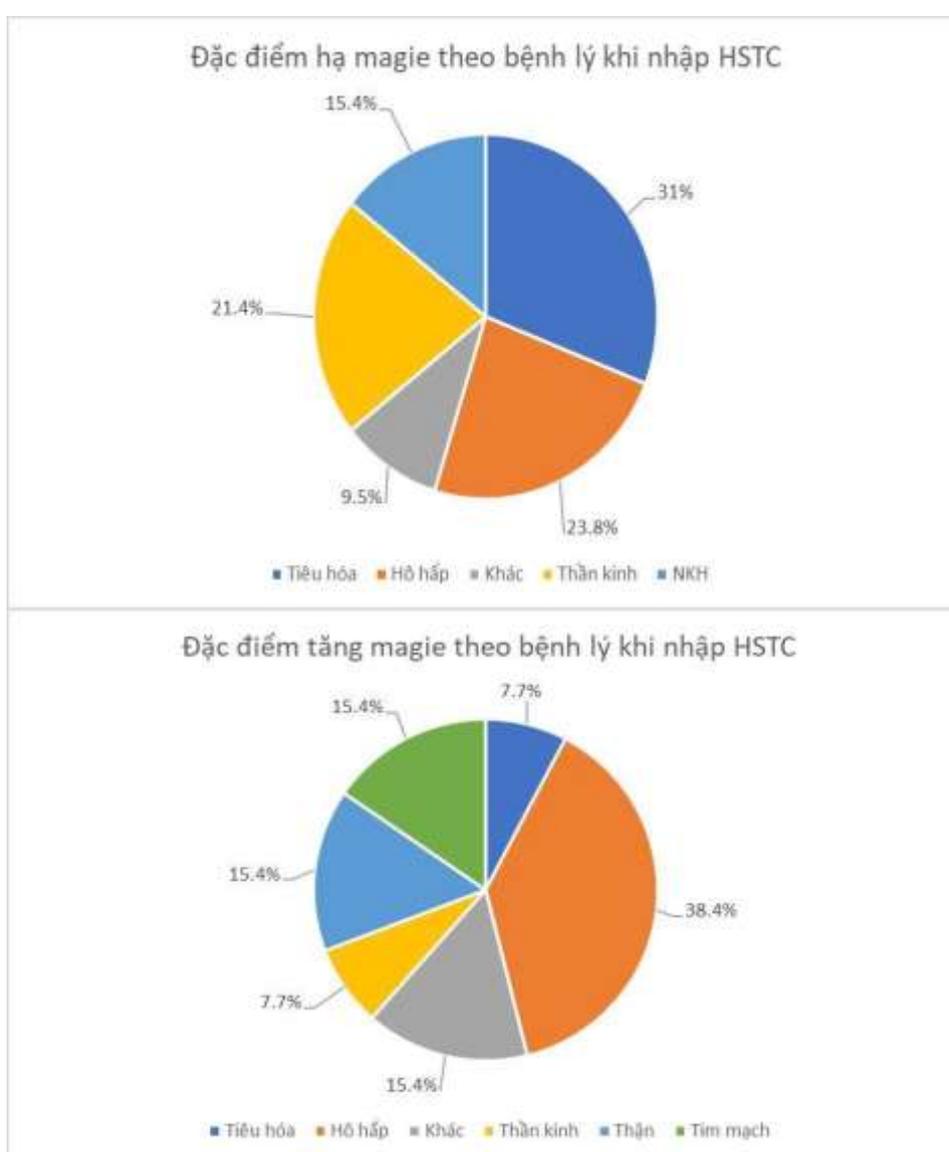
**Bảng 1. Đặc điểm nồng độ magie theo tuổi, giới, bệnh nền**

Đặc điểm	Tổng (n=116) (1)	Mg bình thường (n=61) (2)	Mg thấp (n=42) (3)	Mg cao (n=13) (4)	Mg bất thường (thấp/cao) (n=55) (5)	p
Tuổi: trung vị (tứ phân vị)	71 (53,8-81)	66 (50-77)	73 (58,5-81,8)	74 (55-82)	66 (49-79)	>0,05
Nam/nữ	71/45	37/24	27/15	7/6	34/21	>0,05
Có bệnh nền n (%)	93 (80,2)	48 (78,7)	34 (81,0)	11 (84,6)	45 (81,8)	>0,05

### 3.3. Đặc điểm nồng độ magie theo bệnh lý khi cấp cứu vào HSTC

**Bảng 2. Đặc điểm nồng độ magie theo bệnh lý khi vào HSTC**

Đặc điểm bệnh lý khi nhập HSTC	Giá trị
Tiêu hóa	33 (28,5%)
Hô hấp	29 (25%)
Thần kinh	13 (11,2%)
Nhiễm khuẩn huyết	11 (9,5%)
Thận	9 (7,8%)
Tim mạch	7 (6%)
Khác	14 (12%)



**Hình 2. Nồng độ magie theo đặc điểm bệnh lý khi vào HSTC**

**Nhận xét:** Bệnh nhân phải nhập viện cấp cứu vì nhiều nguyên nhân, trong đó tiêu hoá (28,5%), hô hấp (25%) và các nhóm bệnh khác. Mg thấp gặp nhiều nhất ở bệnh nhân cấp cứu tiêu hoá (31%) và các bệnh khác như hô hấp (23,8%), thần kinh (21,4%), nhiễm khuẩn huyết (14,3%, bệnh lý khác (9,5%).

Magie cao gặp theo thứ tự ở bệnh nhân cấp cứu hô hấp (38,4%) và các bệnh thận, tim mạch, nhóm khác (15,4%).

Rối loạn magie (thấp hoặc cao) gặp nhiều ở nhóm hô hấp (27,3%) và tiêu hoá (25,5%)

### 3.4. Đặc điểm lâm sàng liên quan với nồng độ magie

**Bảng 3. Đặc điểm lâm sàng liên quan với nồng độ magie**

Đặc điểm	Tổng (n=116) (1)	Mg bình thường (n=61) (2)	Mg thấp (n=42) (3)	Mg cao (n=13) (4)	Mg bất thường (thấp/cao) (n=55) (5)	P
Điểm APACHE II Mean ± SD Thấp nhất-cao nhất	13,98 ± 6,06 (0-31)	12,61 ± 5,57 (0-24)	14,4 ± 6,27 (4-31)	19,08 ± 4,82 (12-27)	15,51 ± 6,25 (4-31)	0,003* 0,022***
Điểm SOFA trung vị (khoảng tứ phân vị) Thấp nhất-cao nhất	4,0 (2,0-7,0)	2,0 (1,0-5,5)	4,5 (2,0-7,3)	8,0 (3,5-9,0)	5,0 (3,0-8,0)	0,001* 0,009** 0,001***
Thở máy n (%)	59 (50,9)	26 (42,6)	23 (54,8)	10 (76,9)	33 (60,0)	>0,05
Ngày thở máy trung vị (khoảng tứ phân vị)	7,0 (3-11)	7,0 (3-13)	7,0 (4-11)	6,5 (3-12)	7,0 (4-11)	>0,05
Ngày điều trị HSTC trung vị (khoảng tứ phân vị)	11,0 (7-15)	10,0 (7-13,5)	11,0 (8-20)	11,0 (5,5-14,5)	11,0 (7-19)	>0,05
Tử vong n (%)	32 (27,6)	11 (18,0)	13 (31,8)	8 (61,5)	21 (38,2)	0,022***

Ghi chú: \*so sánh nhóm (2),(3),(4); \*\*so sánh nhóm (2),(3); \*\*\*so sánh nhóm (2),(5)

Điểm APACHE II (đánh giá mức độ nặng của bệnh) và điểm SOFA (đánh giá mức độ suy tạng) cao hơn có ý nghĩa ở các nhóm magie thấp và magie cao so với nhóm magie bình thường.

Trong số bệnh nhân có 50,9% thở máy, tỷ lệ phải thở máy khá cao ở nhóm magie thấp (54,8%) và nhóm magie cao (76,9%). Tuy nhiên khác biệt về nhu cầu thở máy và thời gian thở máy giữa các nhóm không có ý nghĩa thống kê.

Tử vong ở nhóm có magie bất thường (thấp hoặc cao) có tỷ lệ cao hơn ở nhóm magie bình thường, khác biệt có ý nghĩa thống kê, p=0,022. Bệnh nhân có magie bất thường có nguy cơ tử vong cao gấp ~2.8 lần so với bệnh nhân có magie bình thường, tỷ số chênh OR = 2.81; 95% khoảng tin cậy CI 1,20 – 6,57, p<0,01, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.

### 3.5. Liên quan giữa magie máu và một số xét nghiệm điện giải

**Bảng 4. Liên quan giữa magie máu và một số xét nghiệm điện giải**

<b>Đặc điểm</b>	<b>Tổng (n=116) (1)</b>	<b>Mg bình thường (n=61) (2)</b>	<b>Mg thấp (n=42) (3)</b>	<b>Mg cao (n=13) (4)</b>	<b>P</b>
Na <135 n, %	63 (54,3)	35 (57,4)	25 (59,5)	3 (23,1)	>0,05
K < 3,5 n, %	46 (39,7)	22 (36,1)	19 (45,2)	5 (38,5)	>0,05
Ca < 2,0 n, %	32 (32,0)	10 (18,7)	19 (52,8)	3 (27,3)	0,003

Trong nhóm nghiên cứu, 54,3% bệnh nhân có hạ natri, 39,7% hạ kali, 32% hạ canxi.

Trong nhóm magie máu thấp, bệnh nhân hạ natri máu là 59,5%, hạ kali máu 45,2%, hạ canxi 52,8%. Nhóm magie thấp có tỷ lệ hạ natri, kali, canxi nhiều hơn so với nhóm magie bình thường trong đó khác biệt về tỷ lệ hạ canxi có ý nghĩa thống kê với  $p=0,003$ . Trong nhóm magie cao, 38,5% bệnh nhân hạ kali, 27,3% hạ canxi.

#### **IV. BÀN LUẬN**

##### **Đặc điểm rối loạn magie trong quần thể nghiên cứu**

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tổng số 116 bệnh nhân cấp cứu phải điều trị tích cực, khi nhập viện có tình trạng rối loạn magie khá phổ biến, với tỷ lệ bệnh nhân có magie giảm chiếm 36,2% và magie tăng chiếm 11,2%. Kết quả này phù hợp với các nghiên cứu của các tác giả trong nước như Nguyễn Văn Tuấn (2023), Trương Quý Hoàng (2021-2022), Đỗ Ngọc Sơn (2018), cũng như các nghiên cứu quốc tế như của Rubeiz (1993) và Jiang (2017), cho thấy rối loạn magie là một vấn đề lâm sàng đáng lưu ý ở bệnh nhân nặng<sup>2,3,4</sup>.

Magie trong máu thấp gặp dao động từ 18% đến hơn 60%, tùy theo tiêu chuẩn đánh giá và quần thể nghiên cứu, còn magie tăng ít gặp hơn. Tỷ lệ hạ magie trong nghiên cứu của chúng tôi nằm trong khoảng phổ biến. Nghiên cứu của Nguyễn Văn Tuấn (2023) hạ magie gặp 48,8%. Trương Quý Hoàng và

cộng sự (2021-2022) magie thấp 18% và magie tăng gặp 3%. Nghiên cứu của Đỗ Ngọc Sơn (2018) trên 142 bệnh nhân cấp cứu tại bệnh viện Bạch Mai hạ magie ion hoá khi bệnh nhân nhập viện gặp 60,56% và magie cao chiếm 9,9%. Jiang (2017) tổng hợp từ 10 nghiên cứu cho thấy tỷ lệ hạ magie khoảng 30-40%, còn các nghiên cứu của Shekhar (2025) ghi nhận tỷ lệ này là 24%. Tương tự, nghiên cứu của Soliman (2003) tại Mỹ ghi nhận tỷ lệ hạ magie khoảng 18%<sup>5,6,7</sup>.

Sự khác biệt về tỷ lệ rối loạn magie giữa các nghiên cứu có thể được lý giải bởi nhiều yếu tố, bao gồm ngưỡng cắt định nghĩa hạ hoặc tăng magie không đồng nhất, sự khác biệt trong kỹ thuật xét nghiệm (một số nghiên cứu dùng magie toàn phần, một số dùng magie ion hoá), cũng như đặc điểm bệnh nhân loại bệnh lý và đặc điểm điều trị tại từng trung tâm nghiên cứu cũng ảnh hưởng đến tỷ lệ ghi nhận.

##### **Liên quan giữa magie và đặc điểm về tuổi, giới, bệnh nền**

Trong nghiên cứu của chúng tôi, bệnh nhân có tuổi trung bình 71 tuổi, đa số là người cao tuổi (80,2%), nam chiếm tỷ lệ cao (61,2%). Không có sự khác biệt rõ rệt về đặc điểm bệnh nền giữa các nhóm magie khác nhau, mặc dù nhóm magie thấp và cao có tuổi trung bình cao hơn nhóm magie bình thường. Trong các nghiên cứu của Việt Nam như của Nguyễn Văn Tuấn (2023) và Trương Quý Hoàng (2021-2022), tỷ lệ bệnh nhân cao tuổi cũng chiếm đa số, và tuổi trung bình dao động từ 64 đến 68 tuổi. Các tác giả này còn

ghi nhận rằng bệnh nhân cao tuổi có nguy cơ rối loạn magie cao hơn, do tuổi già làm giảm khả năng điều hòa điện giải, đồng thời bệnh lý mãn tính như tim mạch và đái tháo đường phổ biến hơn.

Ngoài ra, Shekhar (2025) chỉ ra rằng bệnh nhân có magie máu thấp thường có tuổi cao hơn, và tình trạng này liên quan đến mức độ bệnh nặng hơn, thể hiện qua điểm APACHE II cao hơn. Về giới tính, các nghiên cứu trong nước và quốc tế đều cho thấy tỷ lệ nam giới cao hơn nữ giới trong nhóm bệnh nhân nặng, điều này phù hợp với sự phân bố bệnh lý và yếu tố sinh lý bệnh.

#### **Liên quan giữa magie và nguyên nhân nhập viện, bệnh lý cấp cứu**

Trong nghiên cứu của chúng tôi, nguyên nhân cấp cứu phổ biến nhất gồm tiêu hóa (28,5%), hô hấp (25%), tiếp theo là thần kinh, nhiễm khuẩn huyết, và các bệnh lý khác. Rối loạn magie phổ biến nhất trong nhóm bệnh tiêu hóa (31%) và nhóm bệnh hô hấp (khoảng 23,8%), tương tự các kết quả trong các nghiên cứu của Nguyễn Văn Tuấn (2023) và của Đỗ Ngọc Sơn (2018). Các nguyên nhân nhập viện liên quan chặt chẽ đến tình trạng mất cân bằng điện giải do mất máu, tiêu chảy, nôn mửa, hoặc do sử dụng thuốc lợi tiểu, thuốc kháng sinh.

Các nghiên cứu của tác giả nước ngoài như Jiang (2017) và Soliman (2003) cũng xác nhận rằng rối loạn magie thường hay gặp ở bệnh lý cấp cứu như nhiễm trùng nặng, sốc nhiễm trùng, suy tạng cấp, và các tình trạng cấp cứu nội tạng khác. Điều này cho thấy magie có vai trò quan trọng trong duy trì cân bằng điện giải trong các bệnh lý cấp tính.

#### **Liên quan giữa magie và đặc điểm lâm sàng**

Trong nghiên cứu của chúng tôi, điểm APACHE II và SOFA – hai chỉ số đánh giá

mức độ nặng và suy tạng – đều cao hơn có ý nghĩa thống kê ở nhóm bệnh nhân có magie bất thường so với nhóm magie bình thường. Điều này cho thấy rối loạn magie có thể liên quan đến mức độ nặng của bệnh. Nhận định này phù hợp với kết quả nghiên cứu của Nguyễn Văn Tuấn (2023), Soliman (2003), Shekhar 2025 nhưng tác giả Rubeiz (1993), Ardehali 2018 nghiên cứu trên đối tượng sau mổ thần kinh thì không nhận thấy mối tương quan này, cho thấy cần thêm các nghiên cứu đa trung tâm với cỡ mẫu lớn hơn để xác định rõ vai trò của magie trong tiên lượng bệnh nhân HSTC<sup>3,6,7,8</sup>.

Một số kết cục lâm sàng như nhu cầu thở máy, thời gian thở máy, thời gian nằm điều trị HSTC cũng còn chưa có sự chắc chắn hoàn toàn về bằng chứng giữa các nghiên cứu. Phân tích gộp 10 nghiên cứu của Jiang (2017) thống nhất rằng các kết cục lâm sàng này nặng nề hơn ở nhóm có magie hạ, ví dụ thời gian điều trị HSTC cao hơn ở nhóm magie thấp với RR 1,85; 95% CI 0.43– 3.26; P = 0.01. Shekhar (2025) nhận thấy bệnh nhân magie thấp có thời gian thở máy kéo dài hơn (6,8±2,1 vs. 5,9±1,9 ngày; p<0.05) và thời gian nằm HSTC lâu hơn nhóm không hạ magie (8,36±3,62 vs. 6,8±2,43 ngày; p<0.05). Tuy nhiên Ardehali 2018 thấy rằng thời gian thở máy, thời gian điều trị HSTC không khác biệt nhiều giữa các nhóm bệnh nhân bình thường, magie thấp và magie cao. Nghiên cứu của chúng tôi nhận thấy tỷ lệ bệnh nhân phải thở máy trong toàn bộ mẫu nghiên cứu là 50,9%, cũng cao hơn trong các nhóm magie bất thường (54,8% nhóm magie thấp, 76,9% nhóm magie cao), sự khác biệt này không đạt ý nghĩa thống kê. Sự khác biệt về nhu cầu và thời gian thở máy giữa các nhóm không đạt ý nghĩa thống kê<sup>3,6,7,8</sup>.

Tỷ lệ tử vong cao liên quan với magie máu thấp được khẳng định và khá thống nhất qua nhiều nghiên cứu. Kết quả trong nghiên

cứu của chúng tôi ở nhóm có magie bất thường cao hơn đáng kể so với nhóm magie bình thường ( $p = 0,022$ ). Phân tích hồi quy logistic cho thấy bệnh nhân có rối loạn magie có nguy cơ tử vong cao gấp khoảng 2,8 lần so với nhóm bình thường ( $OR = 2,81$ ; 95% CI: 1,20–6,57;  $p < 0,01$ ).

#### **Liên quan giữa magie và các đặc điểm xét nghiệm**

Rối loạn magie còn liên quan đến các rối loạn điện giải khác ở bệnh nhân nặng HSTC. Trong nghiên cứu này, 54,3% bệnh nhân có hạ natri, 39,7% hạ kali và 32% hạ canxi. Đặc biệt, nhóm hạ magie có tỷ lệ hạ canxi lên tới 52,8%, khác biệt có ý nghĩa thống kê so với nhóm magie bình thường ( $p = 0,003$ ). Cơ chế sinh lý bệnh có thể liên quan đến sự đề kháng hoặc giảm tiết hormone PTH trong bối cảnh hạ magie, dẫn đến hạ canxi máu không đáp ứng với điều trị canxi đơn thuần.

Trong các nghiên cứu, như của Soliman (2003) và Shekhar (2025), magie ion hoá và magie toàn phần đều được sử dụng để đánh giá tình trạng magie. Kết quả cho thấy, bệnh nhân có magie thấp thường đi kèm với các rối loạn về điện giải khác như hạ canxi, hạ kali, hạ protein máu<sup>6,7</sup>.

#### **Hạn chế của nghiên cứu**

Nghiên cứu của chúng tôi mới chỉ thực hiện tại một trung tâm Hồi sức. Số lượng mẫu nhỏ ở nhóm magie tăng chưa đủ để phân tích được liên quan với các bất thường về điện giải cũng như kết cục lâm sàng. Việc khai thác tiền sử sử dụng thuốc có khả năng ảnh hưởng đến nồng độ magie máu còn hạn chế, do bệnh nhân thường vào viện trong tình trạng cấp cứu khó ghi nhận được đầy đủ thông tin.

#### **V. KẾT LUẬN**

Magie máu ở bệnh nhân nặng HSTC có tỷ lệ rối loạn là 47,4%, trong đó hạ magie chiếm 36,2% và tăng magie chiếm 11,2%. Rối loạn này có mối liên quan chặt chẽ với

mức độ nặng của bệnh, nhu cầu hỗ trợ hô hấp, rối loạn điện giải đi kèm (đặc biệt là hạ canxi máu), và tỷ lệ tử vong.

#### **TÀI LIỆU THAM KHẢO**

1. **Tong, G. M. & Rude, R. K.** Magnesium Deficiency in Critical Illness. *J Intensive Care Med* 20, 3–17 (2005).
2. **Tuấn N. V., Hình Q. X. & Song L. H.** Liên quan giữa nồng độ magie huyết tương với bệnh cảnh lâm sàng ở bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết. *Journal of 108 - Clinical Medicine and Pharmacy* (2023) doi:10.52389/ydls.v18i2.1737.
3. **Trương Quý Hoàng.** Khảo sát rối loạn magie, phospho máu ở bệnh nhân lọc máu tĩnh mạch - tĩnh mạch liên tục. *Luận văn thạc sỹ y học* (2022).
4. **Đỗ Ngọc Sơn.** Xác định nồng độ và mối tương quan của ion magie với ion canxi trong xét nghiệm khí máu động mạch trên bệnh nhân cấp cứu. *Tạp chí Y học Việt Nam* 472;11(2018)
5. **Jiang, P., Lv, Q., Lai, T. & Xu, F.** Does Hypomagnesemia Impact on the Outcome of Patients Admitted to the Intensive Care Unit? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Shock* 47, 288 (2017).
6. **Shekhar, S. et al.** Prevalence of Hypomagnesemia in ICU Patients at a Tertiary Care Center: A Prospective Observational Study. *Cureus* 17, e81656 (2025).
7. **Soliman, H. M., Mercan, D., Lobo, S. S. M., Mélot, C. & Vincent, J.-L.** Development of ionized hypomagnesemia is associated with higher mortality rates. *Crit Care Med* 31, 1082–1087 (2003).
8. **Rubeiz, G. J., Thill-Baharozian, M., Hardie, D. & Carlson, R. W.** Association of hypomagnesemia and mortality in acutely ill medical patients. *Crit Care Med* 21, 203–209 (1993).

## NỒNG ĐỘ HBA1C, ACID URIC VÀ MỘT SỐ CHỈ SỐ LIPID MÁU Ở BỆNH NHÂN ĐÁI THÁO ĐƯỜNG TÍP 2 CÓ BIẾN CHỨNG THẬN

Nguyễn Tổng Thống<sup>1</sup>, Phạm Thiện Ngọc<sup>1</sup>

### TÓM TẮT

**Mục tiêu:** Khảo sát nồng độ HbA1c, acid uric và một số chỉ số lipid máu ở bệnh nhân đái tháo đường típ 2 có biến chứng thận. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang trên 204 bệnh nhân đái tháo đường (ĐTĐ) típ 2 gồm: 98 bệnh nhân ĐTĐ típ 2 có biến chứng thận và 106 bệnh nhân không ĐTĐ típ 2 không có biến chứng thận. **Kết quả:** Tuổi trung bình nhóm có biến chứng thận cao hơn nhóm không có biến chứng thận ( $71,93 \pm 9,19$  so với  $48,30 \pm 8,12$ ;  $p < 0,001$ ). Nồng độ acid uric, creatinin và ure máu cao hơn có ý nghĩa, nồng độ cholesterol<sub>TP</sub>, HDL-C và eGFR thấp hơn có ý nghĩa ở nhóm có biến chứng thận so với nhóm bệnh nhân không có biến chứng thận ( $p < 0,05$ ). Tỷ lệ rối loạn lipid máu 1 thành phần chiếm chủ yếu, đặc biệt là tăng triglyceride và giảm HDL-C. Nhóm có biến chứng thận có tỷ lệ HDL-C thấp lớn hơn có ý nghĩa thống kê ( $p = 0,03$ ). Có mối tương quan nghịch có ý nghĩa giữa acid uric và eGFR ( $\rho = -0,460$ ;  $p < 0,001$ ). HbA1c không có mối liên quan có ý nghĩa với eGFR và acid uric. **Kết luận:** Nồng độ acid uric tăng và HDL-C giảm có liên quan đến biến chứng thận ở bệnh nhân ĐTĐ típ 2. Mối tương quan nghịch giữa acid uric và eGFR góp phần khẳng định vai trò của acid uric trong tiến triển tổn thương thận.

Việc đánh giá và kiểm soát các yếu tố chuyển hóa này cần được thực hiện sớm nhằm giảm nguy cơ biến chứng.

**Từ khóa:** Đái tháo đường típ 2, acid uric, lipid, biến chứng thận, eGFR, HbA1c.

### SUMMARY

#### ASSESSMENT OF HBA1C, PLASMA URIC ACID AND LIPID PROFILE IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS WITH DIABETIC NEPHROPATHY

**Objective:** To investigate the levels of HbA1c, uric acid, and lipid profile in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) with diabetic kidney disease (DKD). **Subjects and Methods:** A cross-sectional descriptive study was conducted on 204 patients with T2DM, including 98 patients with DKD and 106 patients without DKD. **Results:** The mean age of the DKD group was significantly higher than that of the non-DKD group ( $71.93 \pm 9.19$  vs.  $48.30 \pm 8.12$ ;  $p < 0.001$ ). Plasma levels of uric acid, creatinine and urea were significantly higher, while total cholesterol, HDL-C, and eGFR levels were significantly lower in the DKD group compared to the non-DKD group ( $p < 0.05$ ). The majority of patients had isolated dyslipidemia, particularly hypertriglyceridemia and reduced HDL-C. The DKD group had a significantly higher proportion of patients with low HDL-C levels ( $p = 0.03$ ). A significant negative correlation was found between uric acid and eGFR ( $\rho = -0.460$ ;  $p < 0.001$ ). There was no significant correlation between HbA1c and either

<sup>1</sup>Trường Đại học Phenikaa

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Tổng Thống  
Email: thong.nguyentong@phenikaa-uni.edu.vn  
Ngày nhận bài: 28-5-2025  
Ngày phản biện: 4-6-2025  
Ngày duyệt bài: 8-6-2025

eGFR or uric acid. **Conclusion:** Elevated uric acid levels and reduced HDL-C were associated with the presence of diabetic kidney disease in T2DM patients. The negative correlation between uric acid and eGFR supports the role of uric acid in the progression of renal impairment. Early assessment and management of these metabolic risk factors are essential to reduce the risk of complications.

**Keywords:** Type 2 diabetes mellitus, Acid uric, lipid, Diabetic kidney disease (DKD), eGFR, HbA1c.

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh đái tháo đường (ĐTĐ) là bệnh rối loạn chuyển hóa đặc trưng bởi tình trạng tăng glucose máu mạn tính. Sự tăng đường huyết kéo dài gây rối loạn chuyển hóa carbohydrate, acid uric và lipid huyết tương dẫn đến tổn thương nhiều cơ quan, đặc biệt là tim, mạch máu và thận. Trong đó, bệnh thận do đái tháo đường (diabetic kidney disease – DKD) là một trong những biến chứng vi mạch nghiêm trọng và là nguyên nhân hàng đầu gây suy thận mạn giai đoạn cuối (ESRD). Tại nhiều quốc gia như Hoa Kỳ, các nước châu Âu và châu Á (bao gồm Đài Loan, Nhật Bản), DKD chiếm từ 24-45% tổng số bệnh nhân suy thận mạn giai đoạn cuối phải điều trị thay thế thận<sup>1</sup>. Việc phát hiện sớm và kiểm soát các yếu tố nguy cơ, đặc biệt là rối loạn chuyển hóa acid uric và lipid máu có vai trò quan trọng ở bệnh nhân đái tháo đường typ 2, góp phần giảm gánh nặng bệnh tật và chi phí điều trị. Đã có nhiều nghiên cứu lớn tại nước ngoài về rối loạn chuyển hóa acid uric và chuyển hóa lipid máu ở bệnh nhân ĐTĐ<sup>2</sup>. Các nghiên cứu về rối loạn lipid máu trong nước chủ yếu ở những BN ĐTĐ chưa có biến chứng thận hoặc những BN bệnh thận mạn tính không

do ĐTĐ. Nhằm góp phần đánh giá một số những yếu tố nguy cơ ở bệnh nhân ĐTĐ typ 2 có biến chứng thận chúng tôi nghiên cứu đề tài với mục tiêu: **Khảo sát nồng độ HbA1c, acid uric và một số chỉ số lipid huyết tương ở bệnh nhân đái tháo đường typ 2 có biến chứng thận.**

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 2.1. Đối tượng nghiên cứu

Nghiên cứu được thực hiện trên 204 bệnh nhân đái tháo đường typ 2 đến khám tại Đại học Phenikaa từ tháng 05/2024 đến tháng 03/2025.

#### • Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân:

- Bệnh nhân có tiền sử được chẩn đoán đái tháo đường typ 2 đang sử dụng thuốc điều trị đái tháo đường hoặc mới được chẩn đoán đái tháo đường typ 2 theo tiêu chuẩn của Hiệp hội đái tháo đường Hoa Kỳ (ADA) năm 2020.

- Bệnh nhân được chia thành 2 nhóm: nhóm bệnh nhân ĐTĐ có biến chứng thận gồm 98 bệnh nhân và nhóm bệnh nhân ĐTĐ không có biến chứng thận gồm 106 BN.

+ Tiêu chuẩn bệnh nhân đái tháo đường typ 2 có biến chứng thận: bệnh nhân đái tháo đường có bệnh thận mạn giai đoạn 3 đến giai đoạn 5 theo phân loại KDIGO 2012. Bệnh nhân đái tháo đường typ 2 không có biến chứng thận: có ACR<30mg/g và eGFR ≥ 90 ml/phút/1,73m<sup>2</sup>.

• **Tiêu chuẩn loại trừ:** Bệnh nhân đái tháo đường typ 1, ĐTĐ thứ phát, ĐTĐ thai nghén, ĐTĐ kèm bệnh lý thận riêng biệt không do ĐTĐ, đang có bệnh lý cấp tính (nhiễm khuẩn huyết, hôn mê do chuyển hoá hoặc do các nguyên nhân khác), đang có các bệnh lý nội khoa khác kèm theo (xơ gan, nghiện rượu, bệnh lý nội tiết khác), bệnh nhân lọc máu, truyền máu

**2.2. Phương pháp nghiên cứu**

- Thiết kế nghiên cứu: Mô tả cắt ngang, phương pháp chọn mẫu thuận tiện.

Các chỉ số được sử dụng: Tuổi, giới, HbA1c, acid uric, triglyceride, cholesterol<sub>TP</sub>, HDL-C, LDL-C, ure, creatinin, eGFR

- Tính độ lọc cầu thận eGFR theo CKD-EPI 2021.

- Đánh giá rối loạn lipid máu theo Hội Tim mạch Việt Nam 2015.

**2.3. Xử lý số liệu:** Dữ liệu được xử lý bằng phần mềm SPSS 26,0. Kiểm định Shapiro-Wilk được sử dụng để đánh giá phân phối chuẩn. Biến định lượng phân phối

chuẩn được trình bày dưới dạng trung bình  $\pm$  độ lệch chuẩn, biến không chuẩn dưới dạng trung vị và tứ phân vị. So sánh giữa hai nhóm bằng T-test hoặc Mann-Whitney U test. Biến định tính so sánh bằng chi-square. Tương quan giữa các chỉ số đánh giá bằng hệ số Spearman. Mức ý nghĩa thống kê được chọn là  $p < 0,05$ .

**2.4. Đạo đức nghiên cứu**

Nghiên cứu là nghiên cứu mô tả, không can thiệp nên không gây hại cho đối tượng nghiên cứu. Thông tin của bệnh nhân được bảo mật.

**III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU****3.1. Đặc điểm chung của nhóm nghiên cứu****Bảng 1. Đặc điểm đối tượng nghiên cứu**

		Có biến chứng thận (n=98)	Không có biến chứng thận (n=106)	p
<b>Tuổi</b>		71,93 $\pm$ 9,19	48,30 $\pm$ 8,12	<0,001
<b>Giới</b>	Nam: n (%)	52 (53,07%)	Nam: 60 (56,6%)	0,659
	Nữ: n (%)	46 (46,93%)	Nữ: 46 (43,4%)	

**Nhận xét:** Nhóm bệnh nhân có biến chứng thận có độ tuổi trung bình là (71,93  $\pm$  9,19), cao hơn đáng kể so với nhóm bệnh nhân không có biến chứng thận (48,30  $\pm$  8,12) với  $p < 0,001$  cho thấy sự khác biệt có

ý nghĩa thống kê về độ tuổi giữa hai nhóm. Tỷ lệ nam nữ của 2 nhóm không có sự khác biệt đáng kể với  $p = 0,659$ .

**3.2. Kết quả một số chỉ số sinh hóa máu**

**Bảng 2. Nồng độ các chỉ số hóa sinh ở nhóm bệnh nhân nghiên cứu**

Chỉ số	Có biến chứng thận (n=98)	Không có biến chứng thận (n=106)	p
HbA1c (%)	7,4 (6,8-8,3)	7,1 (6,7-8,1)	0,277
Acid uric ( $\mu$ mol/l)	416,31 $\pm$ 122,52	318,22 $\pm$ 85,16	<0,001
Triglyceride (mmol/l)	2,28 (1,58-3,17)	1,88 (1,33-3,00)	0,372
Cholesterol <sub>TP</sub> (mmol/l)	4,25 (3,58-5,20)	4,86 (4,08-5,62)	0,014
HDL-C (mmol/l)	1,10 (0,9-1,3)	1,15 (1,00-1,40)	0,023
LDL-C (mmol/l)	2,05 (1,40-2,80)	2,60 (1,68-3,20)	0,035
Ure (mmol/l)	11,31 $\pm$ 5,56	5,10 $\pm$ 1,35	<0,001
Creatinin ( $\mu$ mol/l)	130,3 (110,23 – 155,85)	59,4 (48,7 – 67,2)	<0,001
eGFR (mL/phút/1,73 m <sup>2</sup> )	44,99 (35,20 – 53,02)	110,95 (107,9 – 114,9)	<0,001

**Nhận xét:** Các chỉ số acid uric, ure, Creatinin và eGFR của nhóm ĐTĐ tip 2 có biến chứng thận cao hơn so nhóm ĐTĐ tip 2 không có biến chứng thận, có sự khác biệt giữa 2 nhóm nghiên cứu ( $p<0,001$ ). Chỉ số

cholesterol<sub>TP</sub> và HDL-C của nhóm ĐTĐ tip 2 có biến chứng thận thấp hơn so với nhóm ĐTĐ tip 2 không có biến chứng thận, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p<0,05$ ).

### 3.3. Đặc điểm kết quả Lipid máu

**Bảng 3. Tỷ lệ rối loạn lipid máu**

Thành phần	Phân loại	Có biến chứng thận (n=98)	Không có biến chứng thận (n=106)	p
Cholesterol <sub>TP</sub>	Tăng	25 (25,5%)	38 (35,8%)	0,110
	Bình thường	73 (74,5%)	68 (64,2%)	
Triglyceride	Tăng	68 (69,4%)	63 (59,4%)	0,138
	Bình thường	30 (30,6%)	43 (40,6%)	
HDL-C	Giảm	45 (45,9%)	33 (31,1%)	0,03
	Bình thường	53 (54,1%)	73 (68,9%)	
LDL-C	Tăng	17 (17,3%)	18 (17%)	0,945
	Bình thường	81 (82,7%)	88 (83%)	

**Nhận xét:** Tỷ lệ giảm HDL-C của nhóm ĐTĐ có biến chứng thận có sự khác biệt với nhóm ĐTĐ không có biến chứng thận ( $p<0,05$ ). Tỷ lệ tăng cholesterol<sub>TP</sub>, triglyceride và LDL-C không có sự khác biệt giữa 2 nhóm này.

**Bảng 4. Đặc điểm rối loạn lipid**

Đặc điểm rối loạn	Có biến chứng thận (n=98)	Không có biến chứng thận (n=106)	p
Không có rối loạn lipid máu	27 (27,6%)	33 (31,1%)	0,684
Rối loạn ít nhất 1 thành phần lipid máu	47 (48,0%)	39 (36,8%)	0,141
Rối loạn 2 thành phần lipid máu	9 (9,1%)	22 (20,8%)	0,116
Rối loạn 3 thành phần lipid máu	15 (15,3%)	12 (11,3%)	0,527

**Nhận xét:** Tỷ lệ rối loạn 1 thành phần lipid máu chiếm tỷ lệ cao nhất của cả 2 nhóm, tỷ lệ đặc điểm rối loạn lipid máu không có sự khác biệt của 2 nhóm nghiên cứu.

### 3.4. Mối tương quan hồi quy tuyến tính của chỉ số HbA1c, Acid uric và eGFR

**Bảng 5. Phân tích tương quan hồi quy tuyến tính**

Biến số liên quan	n	Hệ số tương quan Spearman ( $\rho$ )	p
HbA1c và acid uric	206	0,078	0,267
HbA1c và eGFR	206	0,061	0,387
Acid uric và eGFR	206	-0,460	<0,001

**Nhận xét:** Acid Uric và eGFR có mối tương quan nghịch có ý nghĩa thống kê, cho thấy khi nồng độ acid uric tăng thì eGFR có xu hướng giảm.

## IV. BÀN LUẬN

### 4.1. Đặc điểm chung nhóm nghiên cứu

Nghiên cứu trên 206 bệnh nhân của chúng tôi cho thấy tuổi có liên quan tới sự phát triển biến chứng thận của bệnh nhân đái tháo đường típ 2. Đối tượng đái tháo đường típ 2 có biến chứng thận có độ tuổi trung bình là  $71,93 \pm 9,19$  tuổi cao hơn so với đối tượng đái tháo đường không có biến chứng thận  $48,30 \pm 8,12$  tuổi (bảng 1). Kết quả của chúng tôi phù hợp với y văn và các nghiên cứu dịch tễ lâm sàng, tuổi càng cao (thường trên 60 tuổi) càng tăng yếu tố nguy cơ bệnh thận<sup>1</sup>. Kết quả này tương đồng với nghiên cứu của tác giả Randa I. Farah khi nghiên cứu trên 701 bệnh nhân mắc DKD, với độ tuổi trung bình là  $59,71 \pm 11,36$  tuổi<sup>2</sup>. Tỷ lệ giới tính nam/nữ ở bệnh nhân mắc DKD cũng tương đồng với nghiên cứu Yusof Khan và cộng sự (2021) khi nghiên cứu 150 bệnh nhân với tỷ lệ bệnh nhân nam (56,0%) cao hơn tỷ lệ bệnh nhân nữ (44,0%)<sup>3</sup>.

### 4.2. Kết quả một số chỉ số sinh hóa máu

Trong nghiên cứu của chúng tôi cho thấy không có sự khác biệt về kết quả chỉ số HbA1c của 2 nhóm ĐTĐ có và không có biến chứng thận ( $p > 0,05$ ). Ở những bệnh nhân đái tháo đường trong nghiên cứu này có thể có sự kiểm soát tốt glucose máu nên kết quả không có sự khác biệt giữa 2 nhóm. Một số nghiên cứu dịch tễ học đã báo cáo mối liên quan chặt chẽ giữa nồng độ acid uric huyết thanh và nguy cơ mắc bệnh thận do đái tháo đường (DKD)<sup>4</sup>. Tại nghiên cứu này, nồng độ acid uric của bệnh nhân DKD trung bình

$416,31 \pm 122,52$   $\mu\text{mol/l}$  cao hơn so với bệnh nhân ĐTĐ không có biến chứng thận  $318,22 \pm 85,16$   $\mu\text{mol/l}$ , sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,001$ . Nguyên nhân do chức năng lọc cầu thận giảm, khả năng đào thải acid uric của thận cũng giảm theo, làm acid uric máu tăng cao. Trong nghiên cứu của chúng tôi, nhóm bệnh nhân đái tháo đường típ 2 có biến chứng thận cho thấy nồng độ ure và creatinin huyết thanh cao hơn rõ rệt so với nhóm không có biến chứng (bảng 2). Đây là kết quả phù hợp với sinh lý bệnh của bệnh thận do đái tháo đường, khi chức năng lọc của cầu thận suy giảm làm tích tụ các sản phẩm chuyển hóa ni-tơ như ure và creatinin. Chỉ số eGFR ở nhóm có biến chứng thận giảm đáng kể, phản ánh mức độ suy giảm chức năng thận. Kết quả nghiên cứu cho thấy có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa hai nhóm bệnh nhân về các thành phần lipid máu cholesterol toàn phần ( $p = 0,014$ ), HDL-C ( $p = 0,023$ ) và LDL-C ( $p = 0,035$ ), trong khi sự khác biệt về triglyceride không có ý nghĩa thống kê ( $p = 0,372$ ). Cholesterol<sub>TP</sub> và LDL-C ở nhóm không có biến chứng thận cao hơn có thể phản ánh tình trạng rối loạn chuyển hóa lipid sớm ở giai đoạn chưa có tổn thương thận. Kết quả nồng độ trung bình của các chỉ số lipid máu của nhóm đái tháo đường không có biến chứng thận cũng tương tự như các tác giả Nguyễn Mỹ Huyền<sup>5</sup> và tác giả Đặng Thị Việt Hà có cùng đối tượng nghiên cứu trên bệnh nhân đái tháo đường có biến chứng thận<sup>6</sup>. HDL-C được biết đến là cholesterol “tốt” thấp hơn có ý nghĩa thống kê ở nhóm có biến chứng thận. Điều này phù hợp với

các bằng chứng trước đây do HDL-C đóng vai trò chống viêm và bảo vệ nội mô mạch máu.

#### 4.3. Đặc điểm kết quả Lipid máu

ĐTĐ típ 2 là bệnh rối loạn chuyển hóa glucose nhưng kéo theo đó người bệnh có thể mắc các hội chứng khác trong đó hay gặp nhất là rối loạn chuyển hóa lipid máu do đề kháng insulin. Kết quả bảng 3 cho thấy tỷ lệ tăng cholesterol<sub>TP</sub>, tăng triglyceride và tăng LDL-C không có sự khác biệt giữa 2 nhóm ĐTĐ típ 2 có biến chứng thận và không có biến chứng. 45,9% BN có HDL-C giảm của nhóm ĐTĐ típ 2 có biến chứng thận lớn hơn 31,1% BN có HDL-C giảm của nhóm ĐTĐ típ 2 không có biến chứng thận, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê  $p < 0,05$ . Đặc điểm rối loạn lipid máu trong đó có tỷ lệ rối loạn 1 thành phần lipid máu, tỷ lệ rối loạn 2 thành phần lipid máu và tỷ lệ rối loạn cả 3 thành phần lipid máu không có sự khác biệt giữa 2 nhóm này. Ở bảng 2 và bảng 3 có thể thấy rằng nồng độ LDL-C của nhóm biến chứng thận thấp hơn so với nhóm không có biến chứng thận và tỷ lệ tăng LDL-C của cả 2 nhóm không có sự khác biệt (17,3% và 17%). Kết quả này phù hợp với kết luận tác giả Tsutomu Hirano cho rằng LDL-C giảm có thể gặp trong suy thận nặng nguyên nhân kích thước LDL trở nên nhỏ hơn ở giai đoạn tiến triển của bệnh thận do tiểu đường và trong giai đoạn muộn của suy thận, đặc biệt là bệnh thận giai đoạn cuối (ESRD), tình trạng giảm protein máu có thể làm giảm tổng hợp LDL-C<sup>7</sup>.

#### 4.4. Mối tương quan hồi quy tuyến tính của chỉ số HbA1c, acid uric và eGFR

Ở nghiên cứu chúng tôi kết quả phân tích tương quan cho thấy không có mối tương quan có ý nghĩa thống kê giữa HbA1c với eGFR và acid uric ( $p > 0,05$ ). Kết quả trên phù hợp với nghiên cứu của tác giả Nguyễn Long Hải ghi nhận không có mối tương quan giữa acid uric máu và các yếu tố HbA1c<sup>8</sup>. Nồng độ acid uric có mối tương quan nghịch có ý nghĩa thống kê với eGFR ( $\rho = -0,460$ ,  $p < 0,001$ ). Trong nghiên cứu của chúng tôi, cho thấy acid uric tăng cao có thể liên quan đến sự suy giảm chức năng thận ở bệnh nhân đái tháo đường típ 2. Kết quả này phù hợp với các nghiên cứu trước đó, trong đó acid uric được xem là yếu tố nguy cơ độc lập thúc đẩy tiến triển bệnh thận mạn thông qua các cơ chế như stress oxy hóa, viêm mạn tính, hoạt hóa hệ renin-angiotensin và xơ hóa mô thận. Ngoài ra, tăng acid uric cũng làm tăng áp lực trong cầu thận, dẫn đến tổn thương vi mạch và giảm mức lọc cầu thận. Do đó, theo dõi và kiểm soát acid uric máu có thể đóng vai trò quan trọng trong việc làm chậm tiến triển biến chứng thận ở bệnh nhân đái tháo đường<sup>8,9</sup>.

#### V. KẾT LUẬN

Nồng độ HbA1c, acid uric, ure, creatinin tăng cao, HDL-C giảm và eGFR giảm có ý nghĩa thống kê ở nhóm bệnh nhân ĐTĐ típ 2 có biến chứng thận so với nhóm không có biến chứng.

Nồng độ acid uric tương quan nghịch có ý nghĩa với eGFR ở đối tượng đái tháo

đường tít 2. Kết quả này gợi ý vai trò của acid uric như một yếu tố nguy cơ tiềm tàng góp phần vào sự tiến triển của biến chứng thận ở bệnh nhân đái tháo đường tít 2.

#### TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Quyết định số 2388/QĐ-BYT** ngày 12/8/2024 Về việc ban hành tài liệu chuyên môn “Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị bệnh thận mạn và một số bệnh lý thận.
2. **Farah RI, Al-Sabbagh MQ, Momani MS, et al.** Diabetic kidney disease in patients with type 2 diabetes mellitus: a cross-sectional study. *BMC Nephrol.* 2021;22(1):223. doi:10.1186/s12882-021-02429-4
3. **Yusof Khan AHK, Zakaria NF, Zainal Abidin MA, Kamaruddin NA.** Prevalence of glycemic variability and factors associated with the glycemic arrays among end-stage kidney disease patients on chronic hemodialysis. *Medicine (Baltimore).* 2021; 100(30): e26729. doi:10.1097/MD.00000000000026729
4. **Mauer M, Doria A.** Uric acid and risk of diabetic kidney disease. *J Nephrol.* 2020;33(5):995-999. doi:10.1007/s40620-020-00796-z
5. **Huyền NM, Hòa NTM.** Tình trạng rối loạn lipid máu ở bệnh nhân đái tháo đường tuýp 2 đang điều trị tại bệnh viện đa khoa tỉnh trà vinh. *vmj.* 2024;538(2). doi:10,51298/vmj.v538i2,9426
6. **Hà ĐTV, Thanh NV, Tuyển ĐG, Nghị TH.** Rối loạn lipid máu ở bệnh nhân đái tháo đường typ 2 có biến chứng thận. *Journal of 108 - Clinical Medicine and Pharmacy.* Published online January 30, 2017. Accessed May 28, 2025. <https://tcydl108.benhvien108.vn/index.php/YDLS/article/view/1669>
7. **Hirano T.** Abnormal lipoprotein metabolism in diabetic nephropathy. *Clin Exp Nephrol.* 2014;18(2): 206-209. doi:10.1007/s10157-013-0880-y
8. **Hải NL, Quyền ĐV, Tính HV.** Nghiên cứu tình hình và một số yếu tố liên quan đến tăng acid uric máu ở bệnh nhân đái tháo đường tít 2 tại bệnh viện đa khoa kiên giang năm 2021-2022. *ctump.* 2022;(52):185-190. doi: 10.58490/ctump.2022i52.296
9. **Ceriello A, De Cosmo S, Rossi MC, et al.** Variability in HbA1c, blood pressure, lipid parameters and serum uric acid, and risk of development of chronic kidney disease in type 2 diabetes. *Diabetes, Obesity and Metabolism.* 2017;19(11):1570-1578. doi:10.1111/dom.12976

## LIÊN QUAN GIỮA NỒNG ĐỘ MDA HUYẾT TƯƠNG VỚI MỨC ĐỘ TỔN THƯƠNG ĐỘNG MẠCH VÀNH TẠI BỆNH VIỆN TRUNG ƯƠNG THÁI NGUYÊN

Đỗ Tiến Anh<sup>1,2</sup>, Nguyễn Tiến Dũng<sup>1</sup>, Bùi Thị Thu Hương<sup>1</sup>,  
Nguyễn Thị Thu Phương<sup>3</sup>, Hoàng Hải Yến<sup>4</sup>,  
Hoàng Văn<sup>5</sup>, Nguyễn Thị Diệp Anh<sup>6</sup>

### TÓM TẮT

**Đặt vấn đề:** Bệnh động mạch vành (CAD) xảy ra khi cơ tim không được cung cấp đủ máu và oxy, có thể đánh giá mức độ nghiêm trọng của CAD bằng điểm số SYNTAX. Nồng độ MDA một dấu hiệu đánh giá mức độ tổn thương tế bào do stress oxy hóa gây ra, góp phần vào sự phát triển của CVD.

**Mục tiêu:** Phân tích mối liên quan với mức độ nặng CAD được đánh giá bằng thang điểm SYNTAX chia 3 nhóm nguy cơ thấp, nguy cơ trung bình, nguy cơ cao.

**Đối tượng và phương pháp:** Phương pháp nghiên cứu mô tả cắt ngang trên 64 người bệnh đã chụp động mạch vành để chẩn đoán CAD từ 8/2024 đến 5/2025 tại Trung tâm tim mạch, Bệnh viện Trung ương Thái Nguyên.

**Kết quả:** Điểm cắt MDA tối ưu để phân biệt giữa nguy cơ thấp và trung bình là >230,59 ng/ml, với độ nhạy là 96,0% và độ đặc hiệu là

41,9%. Diện tích dưới đường cong (AUC) là 0,722, có ý nghĩa thống kê ( $p = 0,005$ ). Để phân biệt giữa nguy cơ trung bình và cao, điểm cắt MDA tốt nhất là >319,09 ng/ml, với độ nhạy là 87,5% và độ đặc hiệu là 92,0%. AUC là 0,895, có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,001$ ).

**Kết luận:** Nồng độ MDA trong huyết tương có thể là dấu ấn sinh học không xâm lấn để đánh giá mức độ nghiêm trọng của CAD, phù hợp với kết quả chụp động mạch vành.

**Từ khóa:** MDA, bệnh động mạch vành, điểm SYNTAX.

### SUMMARY

#### RELATIONSHIP BETWEEN PLASMA MDA CONCENTRATION AND THE DEGREE OF CORONARY ARTERY DAMAGE AT THAI NGUYEN NATIONAL HOSPITAL

**Background:** Coronary artery disease (CAD) occurs when the heart muscle is not supplied with enough blood and oxygen, the severity of CAD can be assessed by the SYNTAX score. MDA levels are a marker of the degree of cellular damage caused by oxidative stress, which contributes to the development of CVD.

**Objectives:** This study aimed to quantify the concentration of malondialdehyde (MDA) in the plasma of CAD patients and to analyze its association with CAD severity assessed by the

<sup>1</sup>Trường Đại học Y Dược Thái Nguyên

<sup>2</sup>Bệnh viện Đa khoa Tỉnh Cao Bằng

<sup>3</sup>Bệnh viện Trung ương Thái Nguyên

<sup>4</sup>Bệnh viện Đại học Phenikaa

<sup>5</sup>Bệnh viện Tim Hà Nội

<sup>6</sup>Viện Dinh dưỡng Quốc gia

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thị Diệp Anh

Email: diepanhnin@gmail.com

Ngày nhận bài: 1-6-2025

Ngày phản biện: 6-6-2025

Ngày duyệt bài: 8-6-2025

SYNTAX score divided into 3 groups: low risk, intermediate risk, and high risk.

**Subjects and methods:** The study method was cross-sectional on 64 patients who underwent coronary angiography to diagnose CAD from 8/2024 to 5/2025 at the Cardiovascular Center, Thai Nguyen National Hospital. Results: The optimal MDA cutoff point to distinguish between low and intermediate risk was  $>230.59$  ng/ml, with a sensitivity of 96.0% and a specificity of 41.9%. The area under the curve (AUC) was 0.722, which was statistically significant ( $p = 0.005$ ). To differentiate between intermediate and high risk, the best cut-off point for MDA was  $>319.09$  ng/ml, with a sensitivity of 87.5% and a specificity of 92.0%. The AUC was 0.895, which was statistically significant ( $p < 0.001$ ). Conclusion: Serum MDA concentration may be a noninvasive biomarker for assessing the severity of CAD, consistent with coronary angiography results.

**Keywords:** MDA, coronary artery disease, SYNTAX score.

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh động mạch vành (CAD) được đặc trưng bởi tình trạng cung cấp máu và oxy không đủ cho cơ tim do tắc nghẽn động mạch vành, dẫn đến mất cân bằng giữa nhu cầu và cung cấp oxy, là nguyên nhân gây tử vong đứng thứ ba, gây ra 17,8 triệu ca tử vong mỗi năm. Sự phát triển của CAD là do sự tích tụ mảng bám bên trong thành động mạch cung cấp máu cho tim, một quá trình được gọi là xơ vữa động mạch, dần dần làm hẹp các động mạch. Để đánh giá mức độ nghiêm trọng của CAD các bác sĩ lâm sàng sử dụng điểm số SYNTAX, cung cấp thông tin chi tiết mang tính dự đoán về kết quả của bệnh nhân và hướng dẫn điều trị [5].

MDA (Malondialdehyde) là một sản phẩm cuối cùng của quá trình peroxy hóa lipid, là quá trình oxy hóa các chất béo trong cơ thể. Khi các tế bào bị tổn thương bởi các gốc tự do, quá trình này sẽ xảy ra và sản sinh ra MDA. Do đó, nồng độ MDA trong cơ thể thường được xem như một dấu hiệu đánh giá mức độ tổn thương tế bào do stress oxy hóa gây ra. Tất cả các cơ chế đã đề cập ở trên đều góp phần vào sự phát triển của CVD [6]. Ở Việt Nam, chưa có nghiên cứu nào đánh giá trạng thái chống oxy hóa máu ở bệnh nhân có bệnh ĐMV. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm mục tiêu: **Phân tích mối liên quan giữa nồng độ MDA huyết tương với mức độ tổn thương động mạch vành ở người bệnh mạch vành tại Bệnh viện Trung ương Thái Nguyên.**

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

**2.1. Đối tượng nghiên cứu:** Bệnh nhân được chẩn đoán bệnh ĐMV bằng chụp ĐMV qua da tại Trung tâm Tim mạch, Bệnh viện Trung ương Thái Nguyên.

Tiêu chuẩn lựa chọn: Bệnh nhân chụp động mạch vành (ĐMV) có hẹp một trong các nhánh ĐMV chính, mức độ hẹp có ý nghĩa trên lâm sàng  $\geq 50\%$  và đồng ý tham gia nghiên cứu.

### 2.2. Thời gian và địa điểm nghiên cứu

**2.2.1. Thời gian:** Từ tháng 8/2024 đến tháng 5/2025

**2.2.2. Địa điểm:** Tại Trung tâm Tim mạch, Bệnh viện Trung ương Thái Nguyên; Phân tích chất chống oxy hóa máu MDA tại khoa Hóa sinh và Chuyển hóa dinh dưỡng - Viện Dinh dưỡng Quốc gia.

### 2.3. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: Mô tả cắt ngang  
Cỡ mẫu:

Áp dụng công thức tính cỡ mẫu nghiên cứu ước lượng giá trị trung bình sử dụng sai số tuyệt đối [1]:

$$n = Z^2_{(1-\alpha/2)} \frac{\sigma^2}{(\bar{X})^2 \cdot \epsilon^2}$$

Trong đó:

n: là số mẫu nghiên cứu;  $Z^2_{(1-\alpha/2)}$ : là hệ số giới hạn tin cậy với 95% -> Z = 1,96;  $\bar{X}$ : là giá trị trung bình của nồng độ MDA của bệnh nhân mắc bệnh ĐMV từ các nghiên cứu đây [5];  $\epsilon$ : là sai số tương đối ước tính là 2,3%;  $\delta$ : là độ lệch chuẩn; Vây cỡ mẫu cần cho nghiên cứu là: 60, chúng tôi thu thập được 64 bệnh nhân.

#### 2.4. Biến số, chỉ số và các kỹ thuật được sử dụng

Kết quả chụp động mạch vành: Số lượng nhánh hẹp ĐMV: 1 nhánh; 2 nhánh,  $\geq 3$  nhánh; Mức độ hẹp ĐMV: Hẹp vừa: 50 - 70%; Hẹp nhiều: 71 - 94%; Tắc gần hoàn toàn và hoàn toàn: 95 -100%; Điểm SYNTAX: Tính thang điểm SYNTAX theo phần mềm thiết kế sẵn ở địa chỉ: www.syntaxscore.com. Nguy cơ thấp  $\leq 22$ , nguy cơ trung bình từ 23 đến 32, nguy cơ cao  $\geq 33$  [4].

- Nồng độ MDA huyết tương (đơn vị ng/ml): giá trị trung bình, độ lệch chuẩn, giá

trị lớn nhất, nhỏ nhất theo phân loại bệnh nhân bệnh ĐMV, tuổi, giới, yếu tố nguy cơ, vị trí, số lượng và mức độ hẹp ĐMV. Đo nồng độ malondialdehyde (MDA) trong huyết tương bằng phương pháp quang phổ hấp thụ phân tử trên máy UV-VIS, hoá chất của Mecrk.

#### 2.5. Phương pháp thu thập số liệu

Phòng vấn trực tiếp bệnh nhân bệnh ĐMV, khai thác tiền sử (các yếu tố nguy cơ) kết hợp với tham khảo hồ sơ bệnh án đã xây dựng sẵn; Khám lâm sàng toàn diện.

Cận lâm sàng: Thu thập mẫu máu, các kết quả xét nghiệm huyết học và hóa sinh cơ bản (Cholesterol, Triglycerid, LDL-C, HDL-C, MDA), kết quả chụp động mạch vành qua da, điện tâm đồ và các thông tin liên quan.

#### 2.6. Phương pháp thống kê và phân tích số liệu

Số liệu được thống kê và phân tích bằng phần mềm SPSS 25.0 (SPSS Inc, Chicago, IL, USA).

#### 2.7. Đạo đức trong nghiên cứu

Nghiên cứu đã được Hội đồng khoa học Trường Đại học Y Dược Thái Nguyên và Hội đồng đạo đức thông qua theo quyết định số 1806/QĐ-BV ngày 17/10/2024 của Bệnh viện Trung ương Thái Nguyên.

### III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

**Bảng 1. Đặc điểm chung của các đối tượng nghiên cứu**

Biến số		Các trường hợp nghiên cứu n=64	
Tuổi (năm)		TB $\pm$ SD	
		66,08 $\pm$ 12,87	
Tiền sử/ các yếu tố nguy cơ		n	%
Giới tính	Nam	44	68,8
	Nữ	20	31,2
Tăng huyết áp		44	68,8
Đái tháo đường		13	20,3

Rối loạn lipid máu	13	20,3
Hút thuốc	11	17,2
Nghiện rượu	2	3,1
Béo phì	10	15,6

Tuổi trung bình của các đối tượng nghiên cứu là  $66,08 \pm 12,87$ . Giới nam chiếm tỷ lệ cao hơn giới nữ (68,8% so với 31,2%).

Người bệnh có tiền sử tăng huyết áp chiếm tỷ lệ cao nhất 68,8%, đái tháo đường và rối loạn lipid máu 20,3%, hút thuốc lá 17,2%, béo phì 15,6% và thấp nhất là nghiện rượu 3,1%.

**Bảng 2. Đặc điểm cận lâm sàng và kết quả chụp mạch vành của các đối tượng nghiên cứu**

Biến số	n	TB $\pm$ SD
Triglycerid (mmol/l)	64	2,11 $\pm$ 1,97
Cholesterol toàn phần (mmol/l)	64	5,05 $\pm$ 1,22
HDL-C (mmol/l)	64	1,27 $\pm$ 0,60
LDL-C (mmol/l)	64	3,18 $\pm$ 1,07
Acid uric ( $\mu$ mol/l)	64	308,72 $\pm$ 110,86
MDA (ng/ml)	64	271,87 $\pm$ 67,83
<b>Kết quả chụp mạch vành</b>		
<b>Số nhánh ĐMV hẹp</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
1 nhánh	35	54,7
2 nhánh	21	32,8
3 nhánh	8	12,5
<b>Vị trí ĐMV hẹp</b>		
Nhánh trái	33	51,6
Nhánh phải	5	7,8
Cả 2 bên	26	40,6

Hẹp 1 nhánh ĐMV chiếm tỷ lệ cao nhất 54,7%, hẹp 2 nhánh 32,8%, tỷ lệ thấp nhất là hẹp 3 nhánh 12,5%.

Vị trí hẹp nhánh trái là 51,6%, nhánh phải 7,8%, cả hai bên là 40,6%.

**Bảng 3. Kết quả đánh giá mức độ nặng CAD của các đối tượng nghiên cứu (điểm SYNTAX và số mạch máu bị ảnh hưởng)**

Biến số	Các trường hợp nghiên cứu n = 64	
Số lượng đoạn bị ảnh hưởng (TB $\pm$ SD)	1,64 $\pm$ 0,70	
<b>Số đoạn ĐMV hẹp</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
1 đoạn	31	48,4
2 - 3 đoạn	25	39,1
$\geq$ 3 đoạn	8	12,5
Điểm số SYNTAX (TB $\pm$ SD)	22,91 $\pm$ 4,91	
<b>Phân loại điểm SYNTAX</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Nguy cơ thấp ( $\leq$ 22)	31	48,4
Nguy cơ trung bình (23-32)	25	39,1
Nguy cơ cao ( $\geq$ 33)	8	12,5

Số lượng đoạn ĐMV bị ảnh hưởng trung bình là  $1,64 \pm 0,7$ ; trong đó hẹp 1 đoạn chiếm tỷ lệ cao nhất (48,4%), tiếp đó là hẹp 2-3 đoạn (39,1%), hẹp  $\geq 3$  đoạn chiếm tỷ lệ thấp nhất 12,5%.

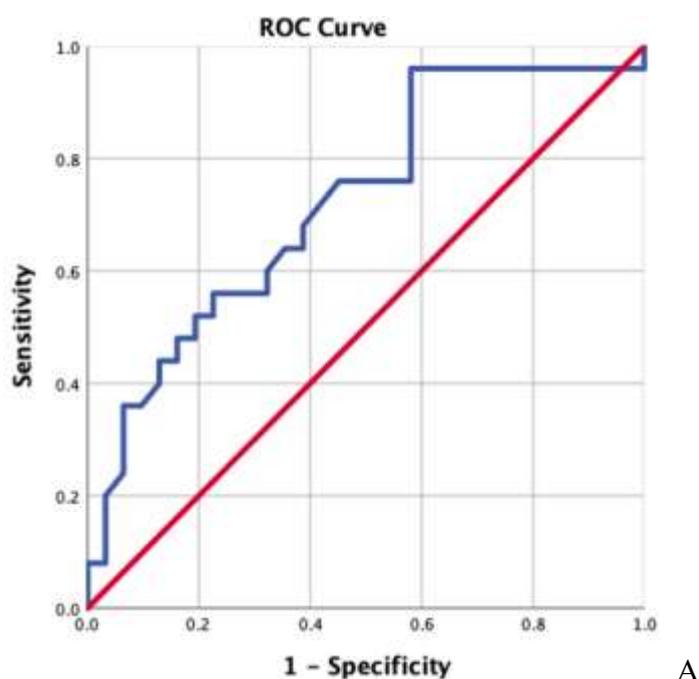
Điểm số SYNTAX trung bình  $22,91 \pm 4,91$ ; Nguy cơ thấp hiếm tỷ lệ cao nhất 48,4%, nguy cơ trung bình 9,1%, nguy cơ cao chiếm tỷ lệ 12,5%.

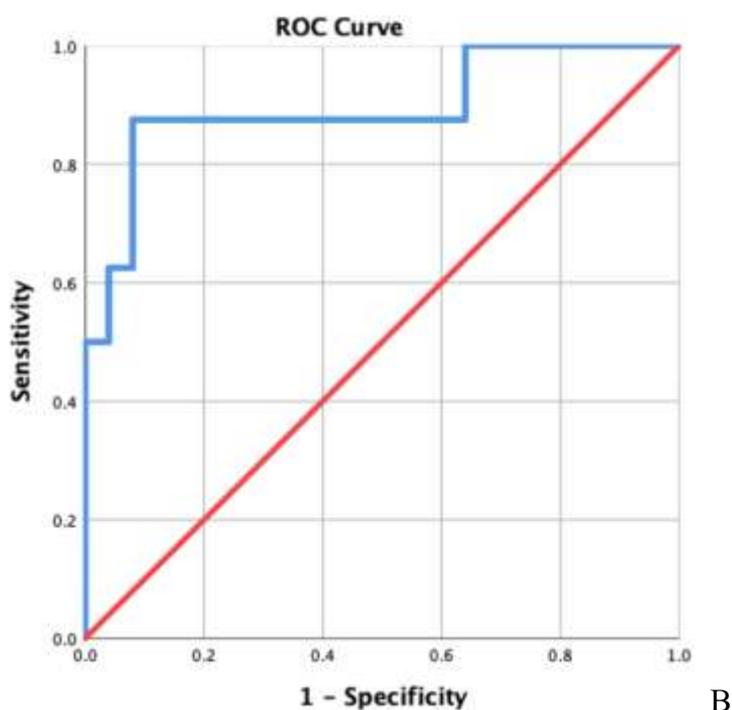
**Bảng 4. Phân bố nồng độ MDA theo mức độ nặng của CAD (điểm SYNTAX và số mạch máu bị ảnh hưởng)**

Điểm SYNTAX	Nguy cơ thấp ( $\leq 22$ ) (n=31)	Nguy cơ trung bình (23-32) (n=25)	Nguy cơ cao ( $\geq 33$ ) (n=8)	p
MDA (ng/ml)	$239,98 \pm 40,96$	$271,49 \pm 46,53$	$392,62 \pm 90,85$	<0,001
Số đoạn ĐMV hẹp	Một đoạn (n=31)	Hai đoạn (n=25)	Ba đoạn (n=8)	p
MDA (ng/ml)	$241,90 \pm 44,50$	$273,59 \pm 42,20$	$382,62 \pm 93,89$	<0,001

Có sự khác biệt về nồng độ MDA giữa các trường hợp có nguy cơ thấp, trung bình và cao (theo điểm SYNTAX) tương ứng:  $239,98 \pm 40,96$  ng/ml;  $271,49 \pm 46,53$  ng/ml và  $392,62 \pm 90,85$  ng/ml, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,001$ ).

Có sự khác biệt về nồng độ MDA theo số đoạn ĐMV hẹp (1 đoạn, 2 đoạn, 3 đoạn) tương ứng:  $241,90 \pm 44,50$  ng/ml;  $273,59 \pm 42,20$  ng/ml và  $382,62 \pm 93,89$  ng/ml, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,001$ ).





**Biểu đồ 1. Diện tích dưới đường cong ROC của MDA trong phân biệt**

A. Các trường hợp có nguy cơ thấp và nguy cơ trung bình; B. Các trường hợp có nguy cơ trung bình và nguy cơ cao

Ngưỡng phân biệt tối ưu của chỉ số MDA để phân biệt các trường hợp có nguy cơ thấp và nguy cơ trung gian là 230,59 ng/mL, với độ nhạy là 96,0%, độ đặc hiệu 41,9%, AUC là 0,722, có ý nghĩa thống kê với  $p = 0,005$ . Ngưỡng cắt tối ưu của MDA để phân biệt các trường hợp có nguy cơ trung bình và nguy cơ cao là 319,09 ng/mL, với độ nhạy 87,5%, độ đặc hiệu 92,0%, AUC là 0,895, có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,001$ .

#### IV. BÀN LUẬN

Độ tuổi trung bình của những người tham gia nghiên cứu của chúng tôi khá cao ( $66,08 \pm 12,87$  tuổi), kết quả này tương tự với đa số các nghiên cứu tại Việt Nam. Tuy nhiên lại cao hơn một số tác giả nước ngoài [5]. Nghiên cứu phát hiện 68,8% các trường hợp là nam giới. Điều này phù hợp với phát

hiện của Al-Shorbagy và cộng sự, đã quan sát thấy tỷ lệ mắc CAD cao hơn ở nam giới, với nam giới chiếm 74% trong số tất cả các trường hợp [2].

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy người bệnh có tiền sử tăng huyết áp chiếm tỷ lệ cao nhất 68,8%, đái tháo đường và rối loạn lipid máu 20,3%, hút thuốc lá 17,2%, béo phì 15,6% và thấp nhất là nghiện rượu 3,1%. Trong khi đó nghiên cứu của M.E.ELSetiha và cộng sự (2024) lại cho thấy 61,3% các trường hợp là hút thuốc lá. Tuy nhiên trong nghiên cứu này thì tiền sử tăng huyết áp được báo cáo với tỷ lệ cũng khá cao 41,3%. Schnohr và cộng sự quan sát thấy rằng nguy cơ tương đối (RR) của tăng huyết áp đối với sự xuất hiện của CAD là 1,46 (95% CI: 1,3-1,64) ở nam giới và 2,02 (95% CI: 1,75-2,33) ở phụ nữ [5], [8].

Nghiên cứu của chúng tôi cũng cho kết quả tương tự như chúng tôi điểm Syntax trung bình  $24,5 \pm 3,6$ . Kết quả nghiên cứu của chúng tôi:

điểm số SYNTAX trung bình  $22,91 \pm 4,91$ ; Nguy cơ thấp hiểm tỷ lệ cao nhất 48,4%, nguy cơ trung bình 9,1%, nguy cơ cao chiếm tỷ lệ 12,5%.

Về số lượng đoạn ĐMV bị ảnh hưởng trung bình là  $1,64 \pm 0,7$ ; trong đó hẹp 1 đoạn chiếm tỷ lệ cao nhất (48,4%), tiếp đó là hẹp 2-3 đoạn (39,1%), hẹp  $\geq 3$  đoạn chiếm tỷ lệ thấp nhất 12,5%.

MDA (Malondialdehyde) là một sản phẩm của quá trình peroxy hóa lipid, một quá trình oxy hóa các chất béo trong cơ thể. Khi các tế bào bị tổn thương bởi các gốc tự do, quá trình này sẽ xảy ra và sản sinh ra MDA. Do đó, nồng độ MDA trong cơ thể thường được xem như một dấu hiệu đánh giá mức độ tổn thương tế bào do stress oxy hóa gây ra [3], [4].

Trong nghiên cứu hiện tại của chúng tôi, có một sự khác biệt có ý nghĩa thống kê cao về nồng độ malondialdehyde (MDA) giữa những bệnh nhân được phân loại thành nhóm nguy cơ thấp, trung bình và cao theo điểm SYNTAX ( $p < 0,001$ ). Nồng độ MDA cao nhất được quan sát thấy ở nhóm nguy cơ cao, tiếp theo là nhóm nguy cơ trung bình và sau đó là nhóm nguy cơ thấp. Tương tự như vậy, một sự khác biệt có ý nghĩa về nồng độ MDA đã được ghi nhận ở những bệnh nhân bị tổn thương một, hai và nhiều mạch máu ( $p < 0,001$ ). Nồng độ MDA cao nhất được ghi nhận ở những bệnh nhân bị tổn thương ba mạch máu, tiếp theo là những bệnh nhân bị tổn thương hai mạch máu và cuối cùng là những bệnh nhân bị tổn thương một mạch máu (Bảng 4).

Kết quả của chúng tôi phù hợp với kết quả của M.E.ELSetiha và cộng sự (2024), đã nghiên cứu 75 đối tượng bệnh nhân được xác nhận mắc CAD bằng chụp mạch. Phát hiện của họ chỉ ra rằng cao hơn đáng kể ở nhóm

bệnh nhân so với nhóm đối chứng ( $p < 0,05$ ). Cụ thể, nồng độ MDA trung bình giữa nhóm mạch đơn và nhóm mạch ba cho thấy sự khác biệt đáng kể ( $p = 0,01$ ). Ngoài ra, mức MDA trung bình giữa nhóm mạch đôi và nhóm đối chứng, cũng như nhóm bình thường, cho thấy sự khác biệt đáng kể ( $p < 0,001$ ). Sự khác biệt về mức MDA giữa nhóm mạch ba và nhóm bình thường, và nhóm mạch đơn và nhóm đối chứng, cũng có ý nghĩa ( $p < 0,001$ ) [5].

Trong nghiên cứu này, chúng tôi tìm cách thiết lập, điểm cắt tối ưu cho MDA như một dấu ấn sinh học không xâm lấn để đánh giá mức độ nghiêm trọng của CAD. Phát hiện của chúng tôi chỉ ra rằng điểm cắt MDA tối ưu để phân biệt giữa nguy cơ thấp và trung bình là  $>230,59$  ng/ml, với độ nhạy là 96,0% và độ đặc hiệu là 41,9%. Diện tích dưới đường cong (AUC) là 0,722, có ý nghĩa thống kê ( $p = 0,005$ ). Để phân biệt giữa nguy cơ trung bình và cao, điểm cắt MDA tốt nhất là  $>319,09$  ng/ml, với độ nhạy là 87,5% và độ đặc hiệu là 92,0%. AUC là 0,895, có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,001$ ). Kết quả của chúng tôi tương tự với M.E.ELSetiha và cộng sự (2024) [5]. Tuy nhiên cần nghiên cứu trên cỡ mẫu lớn hơn để xác nhận các giá trị này trước khi chúng có thể được coi là chuẩn mực đáng tin cậy để đánh giá mức độ nghiêm trọng của CAD.

## V. KẾT LUẬN

Điểm cắt MDA tối ưu để phân biệt giữa nguy cơ thấp và trung bình là  $>230,59$  ng/ml, với độ nhạy là 96,0% và độ đặc hiệu là 41,9%. Diện tích dưới đường cong (AUC) là 0,722, có ý nghĩa thống kê ( $p = 0,005$ ). Để phân biệt giữa nguy cơ trung bình và cao, điểm cắt MDA tốt nhất là  $>319,09$  ng/ml, với độ nhạy là 87,5% và độ đặc hiệu là 92,0%.

AUC là 0,895, có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,001$ ).

Malondialdehyde (MDA) huyết tương có khả năng đóng vai trò là một dấu ấn sinh học không xâm lấn để xác định mức độ nghiêm trọng của bệnh động mạch vành. Nồng độ MDA tương quan tốt với điểm SYNTAX và số đoạn động mạch vành bị ảnh hưởng.

### TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Trường Đại học Y Dược Thái Nguyên**, Giáo trình phương pháp nghiên cứu khoa học trong lĩnh vực sức khỏe, NXB Đại học Thái Nguyên, 2024, 15-23.
2. **Al-Shorbagy A, Al-Cekelly M, Dwedar A et al.**, The predictive value of newly defined CHA2DS2-VASC-HSF score for severity of coronary artery disease in non ST segment elevation myocardial infarction. Zagazig University Medical Journal, 2018, 24:289-96.
3. **Bergin P, Leggett A, Cardwell C et al.**, The effects of vitamin E supplementation on malondialdehyde as a biomarker of oxidative stress in haemodialysis patients: a systematic review and meta-analysis. BMC nephrology, 2021, 22:1-10.
4. **Cherian D, Peter T, Narayanan A et al.**, Malondialdehyde as a marker of oxidative stress in periodontitis patients, Journal of Pharmacy & Bioallied Sciences, 2019, 11:S297.
5. **M.E.ELSetiha et al.**, Serum Malondialdehyde (MDA) as Predictor for Severity of Coronary Artery Disease (CAD), The Egyptian Journal of Hospital Medicine, 2024, 95: 2206- 2211.
6. **Mehri H, Aslanabadi N, Nourazarian A et al.**, Evaluation of the serum levels of Mannose binding lectin-2, tenascin-C, and total antioxidant capacity in patients with coronary artery disease, Journal of Clinical Laboratory Analysis, 2021, 35:e23967.
7. **Ryan N, Nombela-Franco L, Jiménez-Quevedo P et al.**, The value of the SYNTAX Score II in predicting clinical outcomes in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation, Revista Española de Cardiología (English Edition), 2018, 71:628-37.
8. **Schnohr P, Jensen J, Scharling H et al.**, Coronary heart disease risk factors ranked by importance for the individual and community. A 21 year follow-up of 12000 men and women from The Copenhagen City Heart Study. European heart journal, 2002, 23:620-6.

## RỐI LOẠN LIPID MÁU VÀ MỘT SỐ YẾU TỐ NGUY CƠ Ở NGƯỜI BỆNH ĐÁI THÁO ĐƯỜNG TYPE 2 ĐIỀU TRỊ NGOẠI TRÚ TẠI TRUNG TÂM Y TẾ THÀNH PHỐ THÁI NGUYÊN NĂM 2024

Nguyễn Thị Diệp Anh<sup>1</sup>, Nguyễn Thị Trinh<sup>2</sup>,  
Đoàn Thị Hoa<sup>2</sup>, Trần Khánh Chi<sup>2</sup>

### TÓM TẮT

**Mục tiêu:** Mô tả tình trạng rối loạn lipid máu và một số yếu tố nguy cơ ở người bệnh đái tháo đường type 2 điều trị ngoại trú. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang trên 140 người bệnh đái tháo đường type 2 tuổi từ 40-79 điều trị ngoại trú tại trung tâm y tế thành phố Thái Nguyên, tỉnh Thái Nguyên. Nghiên cứu được thực hiện từ tháng 11 năm 2024 đến tháng 4 năm 2025. **Kết quả:** Tỷ lệ rối loạn lipid máu là 95%. Nồng độ trung bình và tỷ lệ bệnh nhân có rối loạn các thành phần lipid máu lần lượt là: triglycerid ( $2,7 \pm 2,6$  mmol/L, tăng là 63,6%); cholesterol ( $4,7 \pm 1,1$  mmol/L, tăng là 27,9%); LDL-C ( $3,3 \pm 0,9$  mmol/L, tăng là 80,1%); HDL-C ( $1,2 \pm 0,3$  mmol/L, giảm 30,7%). Tỷ lệ rối loạn lipid máu ở nhóm có các yếu tố nguy cơ bao gồm hoạt động thể lực không đạt, hút thuốc lá, sử dụng rượu bia ở mức nguy cơ cao và không tuân thủ điều trị đái tháo đường đều rất cao. Nồng độ triglycerid trung bình trong nhóm tăng huyết áp ( $2,97 \pm 2,85$  mmol/L) cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm không tăng huyết áp ( $2,06 \pm 1,41$  mmol/L) với  $p < 0,05$ . **Kết luận:** Nhóm bệnh nhân đái tháo đường type 2 điều trị ngoại trú có tỷ lệ

rối loạn lipid máu ở mức cao 95%, chủ yếu tăng LDL-C (80,1%); tăng triglycerid (63,6%). Rối loạn lipid máu thường gặp hơn ở những người có các yếu tố nguy cơ kèm theo. Kết quả nghiên cứu ghi nhận mối liên quan giữa tình trạng tăng huyết áp và nồng độ triglycerid máu ở bệnh nhân đái tháo đường type 2.

**Từ khóa:** Đái tháo đường type 2, rối loạn lipid máu, yếu tố nguy cơ.

### SUMMARY

#### DYSLIPIDEMIA AND ASSOCIATED RISK FACTORS IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS RECEIVING OUTPATIENT TREATMENT AT THAI NGUYEN CITY MEDICAL CENTER IN 2024

**Objective:** To describe the status of dyslipidemia and certain risk factors in patients with type 2 diabetes mellitus receiving outpatient treatment at Thai Nguyen city medical center, Thai Nguyen province, in 2024. **Subjects and Methods:** A cross-sectional descriptive study was conducted on 140 patients with type 2 diabetes mellitus aged 40–79 receiving outpatient treatment at Thai Nguyen city medical center. The study was conducted from January to December 2024. **Results:** The overall prevalence of dyslipidemia was 95%. The mean concentrations and proportion of patients with abnormal lipid parameters were as follows: triglycerides ( $2,7 \pm 2,6$  mmol/L, elevated in 63,6%), total cholesterol ( $4,7 \pm 1,1$  mmol/L,

<sup>1</sup>Viện Dinh dưỡng Quốc Gia

<sup>2</sup>Đại học Y Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Trần Khánh Chi

Email: Trankhanhchi@hmu.edu.vn

Ngày nhận bài: 1-6-2025

Ngày phản biện: 6-6-2025

Ngày duyệt bài: 8-6-2025

elevated in 27,9%), LDL-C ( $3,3 \pm 0,9$  mmol/L, elevated in 80,1%), and HDL-C ( $1,2 \pm 0,3$  mmol/L, decreased in 30,7%). The prevalence of dyslipidemia is very high among individuals with risk factors such as inadequate physical activity, smoking, high-risk alcohol consumption, and non-adherence to diabetes treatment. The mean triglyceride level in the hypertensive group ( $2,97 \pm 2,85$  mmol/L) was significantly higher than that in the non-hypertensive group ( $2,06 \pm 1,41$  mmol/L) ( $p < 0,05$ ). **Conclusion:** Outpatients with type 2 diabetes exhibited a high prevalence of dyslipidemia (95%), primarily characterized by elevated LDL-C (80,1%) and triglycerides (63,6%). A higher rate of dyslipidemia among those with associated risk factors. Additionally, a significant association between hypertension and triglyceride levels was observed in this population.

**Keywords:** Type 2 diabetes mellitus, dyslipidemia, risk factors.

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Đái tháo đường (ĐTĐ) type 2 là một bệnh chuyển hóa mạn tính ngày càng phổ biến, không chỉ gây tăng glucose máu mà còn ảnh hưởng đến nhiều hệ cơ quan, trong đó có hệ tim mạch. Một trong những yếu tố góp phần làm tăng nguy cơ biến chứng tim mạch ở bệnh nhân ĐTĐ là rối loạn lipid máu. Tình trạng này không chỉ làm gia tăng nguy cơ xơ vữa động mạch mà còn liên quan chặt chẽ đến các biến cố tim mạch như nhồi máu cơ tim, đột quy và tử vong sớm. Nhiều nghiên cứu đã chỉ ra rằng kiểm soát tốt lipid máu ở bệnh nhân ĐTĐ có thể làm giảm đáng kể các biến chứng mạch máu lớn và nhỏ. Tuy nhiên, thực tế lâm sàng cho thấy tỷ lệ rối loạn lipid máu ở bệnh nhân ĐTĐ type 2 vẫn còn cao, đặc biệt tại các tuyến điều trị ngoại trú, nơi bệnh nhân thường có thời gian điều

trị kéo dài và nguy cơ không tuân thủ cao. Việc tập trung vào các yếu tố nguy cơ (YTNC) có thể thay đổi được là những cách để ngăn ngừa và kiểm soát bệnh ĐTĐ nói chung và tình trạng rối loạn lipid máu nói riêng. Sự hiện diện của các yếu tố nguy cơ có thể thay đổi được như ít hoạt động thể lực, hút thuốc lá, sử dụng rượu bia, không tuân thủ điều trị, tăng huyết áp (THA) có mối liên quan chặt chẽ đến tình trạng rối loạn lipid. Việc thiếu vận động làm suy giảm khả năng chuyển hóa lipid, dẫn đến tăng triglycerid và giảm HDL-C. Hút thuốc lá làm tăng stress oxy hóa và ảnh hưởng tiêu cực đến cấu trúc lipid huyết tương. Bên cạnh đó, uống rượu bia với liều lượng cao có thể gây rối loạn điều hòa lipid tại gan. Người ta đã chứng minh rằng cứ mỗi 10 mmHg giảm huyết áp tâm thu dẫn đến giảm 15% tỷ lệ tử vong liên quan đến bệnh ĐTĐ, 12% các biến chứng liên quan đến bệnh ĐTĐ trong đó có RLLM và 11% nhồi máu cơ tim [1]. Việc tập trung vào các yếu tố nguy cơ có thể thay đổi được là những cách để ngăn ngừa và kiểm soát bệnh ĐTĐ. Vì vậy chúng tôi tiến hành đề tài này với mục tiêu: **Khảo sát tình trạng rối loạn lipid máu và một số yếu tố nguy cơ ở người bệnh đái tháo đường type 2 điều trị ngoại trú tại Trung tâm Y tế Thành phố Thái Nguyên, tỉnh Thái Nguyên năm 2024.**

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 2.1. Thiết kế và đối tượng nghiên cứu

- Thiết kế nghiên cứu: cắt ngang mô tả.
- Thời gian thực hiện: từ tháng 11/2024 đến tháng 4/2025.
- Địa điểm nghiên cứu: Trung tâm Y tế thành phố Thái Nguyên, tỉnh Thái Nguyên.

### 2.2. Cỡ mẫu và chọn mẫu

- Lựa chọn bệnh nhân ĐTĐ (glucose huyết tương lúc đói  $\geq 7$  mmol/L hoặc HbA1c

≥ 6,5% hoặc có glucose huyết tương bất kỳ ≥ 11,1 mmol/L) đang điều trị ngoại trú tại trung tâm YTTP Thái Nguyên, có độ tuổi 40 – 79.. Loại trừ người có bệnh lý suy tim, suy thận, ung thư, người có dị tật hình dáng cơ thể như gù vẹo, các dị tật bẩm sinh, câm, điếc, lú lẫn, rối loạn tâm thần.

- Cỡ mẫu: Công thức tính cỡ mẫu cho nghiên cứu cắt ngang mô tả, sử dụng sai số tương đối:

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

Trong đó:

- n: là cỡ mẫu tối thiểu cần điều tra

-  $Z_{(1-\alpha/2)}$ : Hệ số tin cậy. Với độ tin cậy

95% ( $\alpha=0,05$ )  $\Rightarrow Z_{(1-\alpha/2)} = 1,96$

-  $P$ : Là ước đoán tỷ lệ đối tượng mắc RLLM. Lấy  $P = 0,90$  theo nghiên cứu của Ullasini Kolhar và cộng sự (2017) về thành phần lipid huyết thanh ở bệnh nhân ĐTĐ type 2 và mối liên quan với bệnh nhân ĐTĐ có tỷ lệ RLLM ở bệnh nhân ĐTĐ là 90% [2].

-  $d$ : Sai số tuyệt đối so với  $P$ , lấy  $d = 0,05$

Thay số vào công thức, cỡ mẫu cần có là 138 đối tượng. Thực tế chúng tôi lựa chọn lấy 140 đối tượng tham gia nghiên cứu.

### 2.3. Phương pháp thu thập số liệu

- Sử dụng bộ câu hỏi để phỏng vấn thông tin chung và các yếu tố nguy cơ ĐTĐ trên các đối tượng tham gia nghiên cứu.

- Đánh giá hoạt động thể lực, dựa vào bảng câu hỏi hoạt động thể chất (IPAQ: International physical activity questionnaire). Đối tượng được coi là ít hoạt động thể lực khi trong một tuần, có một trong các điều kiện sau: Tổng thời gian của tất cả các hoạt động lao động (mức độ vừa phải) + thời gian đi lại bằng xe đạp/đi bộ + thời gian giải

trí/choi thể thao cường độ vừa phải < 150 phút/tuần hoặc tổng thời gian lao động nặng và thời gian giải trí/choi thể thao cường độ nặng trong tuần < 75 phút/tuần hoặc hoạt động thể lực đạt < 600 MET/tuần, trong đó: mỗi 1 phút lao động nặng/ hoạt động thể thao nặng tương đương 8 MET; mỗi 1 phút đi bộ/đạp xe hoặc hoạt động thể thao trung bình tương đương 4 MET.

- Đánh giá mức độ sử dụng rượu bia dựa theo bộ dụng cụ sàng lọc AUDIT (Alcohol Use Disorder Identification Test - Công cụ xác định rối loạn do sử dụng rượu, bia) của Tổ chức Y tế thế giới. Tổng điểm từ 0 đến tối đa là 40, phân loại: mức nguy cơ thấp: 0-7 điểm; mức nguy cơ cao: trên 8 điểm.

- Đánh giá tình trạng THA: Theo NCEP ATPIII, THA được định nghĩa là huyết áp tâm thu ≥ 140mmHg và/hoặc huyết áp tâm trương ≥ 90mmHg hoặc đang dùng thuốc điều trị THA.

- Đánh giá tuân thủ điều trị: Theo “Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị ĐTĐ type 2” của Bộ y tế, việc điều trị ĐTĐ và các bệnh lý kèm theo (THA, RLLM) có dựa vào sử dụng thuốc. Ở đây, tiêu chí hiện đang dùng thuốc điều trị ĐTĐ được chúng tôi chọn làm tiêu chuẩn đánh giá việc tuân thủ điều trị hay không.

- Các thành phần: Cholesterol toàn phần; triglycerid; LDL-C; HDL-C định lượng trên máy hóa sinh tự động Beckman Coulter AU480 bằng phương pháp enzym so màu.

- Phân loại rối loạn lipid máu theo khuyến cáo NCEP ATPIII năm 2001: Tăng cholesterol khi ≥ 5,2 mmol/L; tăng triglycerid khi ≥ 1,7 mmol/L; tăng LDL-C khi ≥ 2,58 mmol/L; giảm HDL-C khi ≤ 1,03 mmol/L. RLLM được xác định khi có rối loạn 1 trong 4 thành phần lipid máu: Cholesterol toàn phần; triglycerid; LDL-C;

HDL-C.

#### 2.4. Xử lý và phân tích số liệu

Số liệu được làm sạch, xử lý và phân tích bằng phần mềm SPSS 26.0.

#### 2.5. Đạo đức trong nghiên cứu

Nghiên cứu đã được Hội đồng Đạo đức - Viện Dinh dưỡng thông qua số 546/QLKH-

VDD ngày 18 tháng 6 năm 2024. Được sự phối hợp của trường Đại học Y Dược – Đại học Thái Nguyên và Trung tâm Y tế thành phố Thái Nguyên. Người tham gia nghiên cứu được giải thích rõ về mục đích, nội dung, quyền lợi khi tham gia và có quyền rút khỏi nghiên cứu bất kỳ lúc nào.

### III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

**Bảng 1: Một số đặc điểm nhân trắc của đối tượng tham gia nghiên cứu**

Đặc điểm chung		n	TB ± SD
Tuổi trung bình		140	60,6 ± 7,7
Giới tính	Nam	69	69 (49,3%)
	Nữ	71	71 (50,7%)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	Nam	69	24,3 ± 2,5
	Nữ	71	23,9 ± 3,4
Vòng eo (cm)	Nam	69	89,4 ± 7,3
	Nữ	71	83,9 ± 10,2
Huyết áp tâm thu (mmHg)		140	135,7 ± 11,7
Huyết áp tâm trương (mmHg)		140	79,9 ± 7,2

Kết quả nghiên cứu ghi nhận tuổi trung bình của nhóm đối tượng này là 60,6 ± 7,7 với tỉ lệ giới tính giữa nam và nữ khá cân bằng; BMI trung bình tính được ở nam và nữ là 24,3 ± 2,5 và 23,9 ± 3,4. Số đo vòng eo trung bình ở nam và nữ là 89,4 ± 7,3 và 83,9 ± 10,2 cm. Các chỉ số huyết áp tâm thu và tâm trương trung bình đo được là 135,7 ± 11,7, 79,9 ± 7,2 mmHg.

**Bảng 2: Phân bố tình trạng RLLM theo các yếu tố nguy cơ**

YTNC		n (%)	Tình trạng RLLM	
			Có n (%)	Không n (%)
Hoạt động thể lực	Đạt	83 (59,3%)	76 (91,6%)	7 (8,4%)
	Không đạt	57 (40,7%)	54 (94,7%)	3 (5,3%)
Hút thuốc lá	Có	71 (50,7%)	67 (94,4%)	4 (5,6%)
	Không	69 (49,3%)	63 (91,3%)	6 (8,7%)
Sử dụng rượu bia	Nguy cơ cao	35 (25%)	34 (97,1%)	1 (2,9%)
	Nguy cơ thấp	105 (75%)	97 (92,4%)	12 (12,4%)
Tuân thủ điều trị	Có	119 (85%)	112 (94,1%)	7 (5,9%)
	Không	21 (15%)	21 (100%)	0 (0%)

Kết quả cho thấy các YTNC như hút thuốc và hoạt động thể lực không đạt vẫn còn phổ biến. Tỷ lệ RLLM ở các nhóm có YTNC đều rất cao. Đáng chú ý, những người không tuân thủ điều trị ĐTD có tỷ lệ RLLM tuyệt đối (100%).

**Bảng 3: Đặc điểm RRLM và chỉ số đường huyết trung bình trong máu của đối tượng nghiên cứu**

Chỉ số	Phân loại	n (%)	Mean ± SD (n=140)
Cholesterol (mmol/L)	< 5,2	101 (72,1%)	4,7 ± 1,1
	≥ 5,2	39 (27,9%)	
Triglycerid (mmol/L)	< 1,7	51 (36,4%)	2,7 ± 2,6
	≥ 1,7	89 (63,6%)	
LDL-C (mmol/L)	< 2,58	25 (19,9%)	3,3 ± 0,9
	≥ 2,58	115 (80,1%)	
HDL-C (mmol/L)	≥ 1,03	97 (63,3%)	1,2 ± 0,3
	< 1,03	43 (30,7%)	
Glucose (mmol/L)			7,5 ± 2,4

Kết quả nghiên cứu cho thấy, tỉ lệ tăng LDL-C, triglycerid được ghi nhận với 80,1% và 63,6% là hai loại bất thường phổ biến nhất ở nhóm tham gia nghiên cứu. Giảm HDL-C chiếm 30,7% ở nhóm đối tượng và tăng cholesterol toàn phần (27,9%) có tỉ lệ thấp nhất trong các chỉ số đánh giá rối loạn lipid máu.

**Bảng 4: Nồng độ Glucose máu của nhóm bệnh nhân RLLM**

Đặc điểm	n(%)	Glucose (mmol/L)	p
Có RLLM	133(95%)	7,43 ± 2,38	0,633
Không RLLM	7(5%)	6,80 ± 1,16	

Bảng kết quả cho thấy tỷ lệ có RLLM ở bệnh nhân ĐTĐ type 2 rất cao, chiếm tới 95%. Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê về nồng độ glucose máu giữa nhóm bệnh nhân không RLLM và nhóm có RLLM ( $p>0,05$ ).

**Bảng 5: Nồng độ các chỉ số lipid máu của nhóm THA và không THA**

Chỉ số	THA (n=100)	Không THA (n=40)	p
	TB ± SD	TB ± SD	
Cholesterol(mmol/L)	4,78 ± 1,10	4,50 ± 0,73	0,09
Triglycerid(mmol/L)	2,97 ± 2,85	2,06 ± 1,41	0,036
LDL-C(mmol/L)	3,31 ± 0,90	3,16 ± 0,67	0,296
HDL-C(mmol/L)	1,16 ± 0,25	1,24 ± 0,48	0,711

Nồng độ triglycerid trung bình ở nhóm bệnh nhân có THA cao hơn có ý nghĩa thống kê (YNTK) so với nhóm không THA ( $p<0,05$ ). Không thấy sự khác biệt có YNTK về nồng độ trung bình của các chỉ số cholesterol, LDL-C và HDL-C giữa nhóm THA và không THA.

#### IV. BÀN LUẬN

Trong nghiên cứu của chúng tôi, các đối tượng nghiên cứu được lựa chọn từ 40 đến 79 tuổi với trung bình tuổi là  $60,6 \pm 7,7$ ; tỉ lệ giới tính giữa nam và nữ lần lượt là 49,3%; 50,7%, giúp giảm sai số khi so sánh các chỉ số giữa hai giới trong phân tích. Kết quả có sự tương đồng với nghiên cứu của Trịnh Thị Ngọc Huyền (thực hiện tại Bệnh viện nội tiết Trung ương năm 2020 với tuổi trung bình  $57,9 \pm 8,2$ ; 55,3% nữ và 44,7% nam [3]. Số đo vòng eo trung bình của nam và nữ tham gia lần lượt là  $89,4 \pm 7,3$  cm và  $83,9 \pm 10,2$  cm. Với ngưỡng đánh giá béo bụng theo tiêu chuẩn dinh dưỡng của WHO áp dụng cho người châu Á ( $\geq 90$  cm ở nam,  $\geq 80$  cm ở nữ), các giá trị trung bình này cho thấy nam giới gần chạm ngưỡng trong khi nữ giới vượt ngưỡng, gợi ý nguy cơ béo bụng ở cả hai giới. Chỉ số BMI trung bình của nam và nữ lần lượt là  $24,3 \pm 2,5$  kg/m<sup>2</sup> và  $23,9 \pm 3,4$  kg/m<sup>2</sup>. Căn cứ theo phân loại tình trạng dinh dưỡng của WHO dành cho người châu Á, cả nam và nữ đều có giá trị BMI trung bình nằm trong ngưỡng thừa cân ( $23 - 24,9$  kg/m<sup>2</sup>), ngoài ra, với độ lệch chuẩn khá lớn, một tỷ lệ đáng kể người tham gia có thể đã rơi vào nhóm béo phì độ I ( $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup>), cho thấy nguy cơ về tình trạng thừa cân béo phì trong nhóm nghiên cứu là đáng lưu ý. Các chỉ số huyết áp tâm thu và huyết áp tâm trương trung bình đo được là  $135,7 \pm 11,7$ ;  $79,9 \pm 7,2$  mmHg, nhìn chung đáp ứng với mục tiêu huyết áp khuyến nghị trong quản lý điều trị cho người ĐTĐ của Hiệp hội Đái tháo đường Hoa Kỳ (ADA) 2024 [4].

Theo Hiệp hội Đái tháo đường Hoa Kỳ (ADA) năm 2024, một trong những mục tiêu điều trị cho người mắc ĐTĐ là duy trì đường huyết trong giới hạn mục tiêu: trước bữa ăn (lúc đói): 80–130 mg/dL (4.4–7.2 mmol/L) [4]. Kết quả trong nghiên cứu cho thấy, trên nhóm đối tượng nghiên cứu, mức trung bình đường huyết là  $7,5 \pm 2,4$  mmol/L cao hơn mức kiểm soát mà ADA 2024 đưa ra.

Kiểm soát mỡ máu ở bệnh nhân ĐTĐ là một trong những mục tiêu quan trọng để giảm nguy cơ biến chứng tim mạch – nguyên nhân tử vong hàng đầu ở bệnh nhân. ADA 2024 đưa ra mục tiêu kiểm soát xét nghiệm liên quan đến mỡ máu đối với nhóm đối tượng ĐTĐ như sau LDL-C  $< 2,6$  mmol/L (hoặc 1,8 mmol/L nếu có nguy cơ cao); triglycerid  $< 1,7$  mmol/L; HDL-C  $> 1$  mmol/L(nam),  $> 1,3$  mmol/L(nữ) nhằm giảm nguy cơ hoặc trì hoãn các biến chứng liên quan đến ĐTĐ [4]. Kết quả tỉ lệ tăng cholesterol toàn phần là 27,9%, nhìn chung thấp hơn các nghiên cứu khảo sát đặc điểm rối loạn chuyển hóa lipid ở Việt Nam như ở nghiên cứu của Hoàng Đại Xuân và cs (2023) tại Bệnh viện đa khoa Vị Xuyên tỉnh Hà Giang là 63,3% [5]. Có lẽ chỉ số cholesterol toàn phần ảnh hưởng bởi của việc điều trị thuốc hạ lipid máu ở nhóm bệnh nhân ĐTĐ. Kết quả LDL-C trung bình là  $3,3 \pm 0,9$  mmol/L, cao hơn mức mục tiêu ADA 2024 khuyến cáo đối với nhóm đối tượng ĐTĐ. Tỷ lệ tăng LDL-C được ghi nhận là 80,1% cao hơn rất nhiều so với các nghiên cứu khác ở Việt Nam như nghiên cứu của Nguyễn Văn Tuấn và cs (2021) tại Bệnh viện

Nội tiết Nghệ An: 31,7% [6], nghiên cứu của Hoàng Đại Xuân và cs (2023) [5] 57,7%. Sở dĩ có sự chênh lệch trên là do nghiên cứu của chúng tôi áp dụng theo khuyến cáo NCEP ATPIII năm 2001:  $\geq 2,58$  mmol/L là mức tăng LDL-C, còn các nghiên cứu khác lấy ngưỡng đánh giá cao hơn (3,4 mmol/L). Chỉ số xét nghiệm triglycerid trung bình ( $2,7 \pm 2,6$  mmol/L) cao hơn mức kiểm soát mà ADA 2024; với tỉ lệ tăng là 64%, kết quả này đồng thuận với nghiên cứu của Hoàng Đại Xuân và cs: 76,6% [5]. Khi phân tích chúng tôi nhận thấy tỷ lệ giảm HDL-C ở nhóm bệnh nhân ĐTĐ (30,9%) tương đồng với nghiên cứu của Nguyễn Văn Tuấn và cs (2022): 22,5%[6].

Tỉ lệ bệnh nhân RLLM trong nghiên cứu của chúng tôi là 95% cao hơn rất nhiều so với các nghiên cứu khác ở Việt Nam như nghiên cứu của Nguyễn Văn Tuấn và cs [6]; nghiên cứu của Hoàng Đại Xuân và cs[5] với chỉ số tương ứng là 75,8% và 83,3%. Sự khác biệt này có thể do sự khác nhau trong mức độ quản lý tuân thủ điều trị; chế độ dinh dưỡng của từng vùng và sự khác biệt về đặc điểm của bệnh nhân.

Việc xác định các YTNC có vai trò quan trọng trong công tác phòng ngừa và kiểm soát bệnh ĐTĐ, đặc biệt là type 2, là bệnh mạn tính tiến triển, liên quan chặt chẽ đến nhiều YTNC như ít hoạt động thể lực, sử dụng rượu quá mức và không tuân thủ điều trị. Những yếu tố này không chỉ góp phần vào sự khởi phát bệnh mà còn ảnh hưởng đến mức độ kiểm soát đường huyết và nguy cơ xuất hiện biến chứng tim mạch, thận, thần

kinh. Kết quả nghiên cứu cho thấy tỷ lệ RLLM ở nhóm có các YTNC đều rất cao, từ đó làm nổi bật vai trò việc kiểm soát các YTNC này trong phòng ngừa và kiểm soát RLLM. Điều này gợi ý cần có các chương trình can thiệp hành vi và theo dõi lâm sàng tích cực nhằm giảm gánh nặng bệnh ĐTĐ trong cộng đồng.

Khi đánh giá mối liên quan của tình trạng THA và RLLM, chúng tôi nhận thấy nồng độ triglycerid trung bình trong nhóm tăng huyết áp cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm không tăng huyết áp với  $p < 0,05$ . Kết quả này tương đồng với nghiên cứu của Anwar Ul Haq và cs (2003) tại Pakistan [7]. Nồng độ trung bình HDL-C, LDL-C, cholesterol có sự khác biệt nhưng không có ý nghĩa thống kê giữa nhóm tăng huyết áp và không tăng huyết áp, tương đồng với kết quả nghiên cứu của Anwar Ul Haq và cs (2003) [7] và Neelum Zaka và cs (2019) tại Pakistan [8].

Nghiên cứu của chúng tôi đóng góp 1 phần vào việc khảo sát thực trạng rối loạn lipid máu và các yếu tố nguy cơ trên bệnh nhân ĐTĐ type 2. Từ đó hỗ trợ tốt hơn cho việc quản lý và điều trị bệnh ĐTĐ, góp phần giảm thiểu nguy cơ biến chứng cho bệnh nhân. Điều này là đặc biệt quan trọng trong bối cảnh tỉ lệ kiểm soát bệnh ĐTĐ ở Việt Nam vẫn còn thấp so với các nước phát triển.

## V. KẾT LUẬN

Nhóm bệnh nhân đái tháo đường type 2 điều trị ngoại trú có tỷ lệ rối loạn lipid máu ở mức cao 95%, chủ yếu tăng LDL-C (80,1%); tăng triglycerid (63,6%). Rối loạn lipid máu

thường gặp hơn ở những người có các yếu tố nguy cơ kèm theo. Kết quả nghiên cứu ghi nhận mối liên quan giữa tình trạng tăng huyết áp và nồng độ triglycerid máu ở bệnh nhân đái tháo đường type 2.

### TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Hanna, M.A., et al.**, Screening the risk factors of diabetes mellitus in 1st year MBBS and BDS students of a Medical College in Bangladesh. *J Endocrinol Reprod*, 2022. 26(2): p. 119-126.
2. **Al Ghadeer, H.A., et al.**, Prevalence of Dyslipidemia in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: A Cross-Sectional Study. *Cureus*, 2021. 13(12): p. e20222.
3. **Huyền., T.T.N., et al.**, Tình trạng dinh dưỡng của người bệnh đái tháo đường type 2 điều trị nội trú tại Bệnh viện Nội tiết Trung ương năm 2020. *Tạp chí Dinh dưỡng và Thực phẩm* 2022. 17(1): p. 40-48.
4. **Association., A.D.** American Diabetes Association Releases Standards of Care in Diabetes—2024. 2023 [cited 2025 May 25].
5. **Xuân., H.Đ.** Khảo sát đặc điểm rối loạn chuyển hoá Lipid ở bệnh nhân Đái tháo đường tuýp 2 điều trị tại Bệnh viện đa khoa huyện Vị Xuyên, tỉnh Hà Giang. 2023.
6. **Tuấn., N.V. and H.L.T. Phan.,** Rối loạn lipid máu và nguy cơ tim mạch ở bệnh nhân đái tháo đường type 2. *Tạp chí Y học Việt Nam* 2022. 513(1).
7. **A. S. S. Al-Azzam,** "Comparison of lipid profiles and hypertension in type 02 diabetes mellitus patients," *International Journal of Health Sciences*, vol. 6, no. 1, pp. 1–5, 2023.
8. **Sattar N, et al.** Association of Hypertension with Non-HDL Cholesterol in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Pak J Med Sci*. 2020;36(5): 1234–1239. doi:10.12669/pjms.36.5.2476

## KHẢO SÁT NỒNG ĐỘ BETA-2-MICROGLOBULIN TRÊN BỆNH NHÂN SUY THẬN MẠN GIAI ĐOẠN CUỐI ĐANG LỌC MÁU CHU KỲ

Trần Quốc Huy<sup>1</sup>, Phan Trần Kỳ Duyên<sup>1</sup>,  
Lê Văn Chương<sup>1</sup>, Trần Quý Phương Linh<sup>2</sup>

### TÓM TẮT

**Đặt vấn đề:** Bệnh thận mạn (CKD) đang trở thành mối quan tâm trên y tế toàn cầu do tỉ lệ mắc cao và cần sự can thiệp kịp thời nhằm ngăn ngừa những biến chứng nghiêm trọng. Việc tầm soát  $\beta 2$  microglobulin (B2M) trong CKD nhằm theo dõi sự lắng đọng ở các mô, dẫn đến những biến chứng ở mạch máu, xương khớp khi nồng độ B2M tăng cao. **Mục tiêu:** Khảo sát nồng độ  $\beta 2$  microglobulin trên bệnh nhân suy thận mạn ở giai đoạn cuối hiện đang tiến hành lọc máu chu kỳ. Phân tích mối liên quan giữa  $\beta 2$  microglobulin với tuổi, thời gian lọc máu, Canxi toàn phần được hiệu chỉnh, phospho, PTH, sắt, ferritin, albumin. **Phương pháp nghiên cứu:** mô tả cắt ngang trên 133 bệnh nhân suy thận mạn giai đoạn cuối đang lọc máu chu kỳ tại bệnh viện Lê Văn Thịnh. **Kết quả:** Trung vị và khoảng tứ phân vị nồng độ  $\beta 2$  microglobulin là 26500 [24300 – 27600]  $\mu\text{g/L}$ . 100% bệnh nhân có nồng độ  $\beta 2$  microglobulin cao hơn so với khoảng giá trị tham chiếu. Nồng độ  $\beta 2$  microglobulin có sự tương quan nghịch mức độ yếu với độ tuổi ( $r = -0,24$ ;  $p = 0,006$ ), tương quan thuận mức độ yếu với nồng độ phospho ( $r = 0,292$ ;  $p < 0,001$ ) và với nồng độ ferritin ( $r = 0,189$ ;  $p = 0,029$ ). **Kết luận:**

Tỉ lệ bệnh nhân có  $\beta 2$  microglobulin lớn hơn khoảng tham chiếu là 100%. Nồng độ  $\beta 2$  microglobulin có sự tương quan nghịch mức độ yếu với độ tuổi và tương quan thuận mức độ yếu với nồng độ phospho, ferritin.

**Từ khóa:** suy thận mạn giai đoạn cuối, lọc máu chu kỳ, beta-2-microglobulin, bệnh viện Lê Văn Thịnh

### SUMMARY

#### SURVEY OF BETA-2-MICROGLOBULIN LEVELS IN END-STAGE RENAL DISEASE PATIENTS UNDERGOING PERIODIC HEMODIALYSIS

**Introduction:** Chronic kidney disease (CKD) is becoming a global health concern due to its high prevalence and the need for timely intervention to prevent severe complications. Screening for  $\beta 2$ -microglobulin (B2M) in CKD patients is important for monitoring tissue deposition, which may lead to vascular and osteoarticular complications when B2M levels are elevated. **Objective:** To investigate the serum levels of  $\beta 2$ -microglobulin in patients with end-stage chronic kidney disease undergoing maintenance hemodialysis. To analyze the correlation between  $\beta 2$ -microglobulin levels and age, duration of dialysis, corrected total calcium, phosphorus, parathyroid hormone (PTH), iron, ferritin, and serum albumin. **Methods:** A cross-sectional descriptive study was conducted on 133 end-stage chronic kidney disease patients undergoing maintenance hemodialysis at Le Van

<sup>1</sup>Trường Đại học Văn Lang

<sup>2</sup>Bệnh viện Lê Văn Thịnh

Chịu trách nhiệm chính: Trần Quốc Huy

Email: huy.tq@vlu.edu.vn

Ngày nhận bài: 24-5-2025

Ngày phản biện: 30-5-2025

Ngày duyệt bài: 8-6-2025

Thinh Hospital. **Results:** The median of  $\beta 2$  microglobulin concentrations was 26500 [IQR: 24300 – 27600]  $\mu\text{g/L}$ . All patients had values exceeding the reference range. Serum  $\beta 2$ -microglobulin levels demonstrated a weak negative correlation with age ( $r = -0,24$ ;  $p = 0,006$ ), and weak positive correlations with serum phosphate ( $r = 0,292$ ;  $p < 0,001$ ) and ferritin levels ( $r = 0,189$ ;  $p = 0,029$ ). **Conclusions:** The proportion of patients with  $\beta 2$ -microglobulin levels exceeding the reference range was 100%.  $\beta 2$ -microglobulin levels showed a weak negative correlation with age and a weak positive correlation with serum phosphate and ferritin levels.

**Keywords:** end-stage renal disease, periodic hemodialysis, beta-2-microglobulin,

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh thận mạn (CKD) được định nghĩa là tình trạng bất thường về cấu trúc hoặc chức năng thận, kéo dài trên 3 tháng và ảnh hưởng lên sức khỏe người bệnh. Khi CKD tiến triển, chức năng lọc của cầu thận bị suy giảm, dẫn đến sự tích tụ một số chất trong huyết thanh, điển hình là B2M. Khi không được đào thải hiệu quả, B2M sẽ tích tụ trong hệ tuần hoàn, gây lắng đọng tại các mô. Hiện tượng này có thể dẫn đến bệnh amyloid liên quan đến B2M, với các biến chứng như vôi hóa mạch máu, hội chứng ống cổ tay, và lắng đọng tại cột sống cũng như các khớp lớn như khớp vai [5].

Việc loại bỏ B2M bằng các liệu pháp lọc máu đối lưu trực tuyến như chạy thận nhân tạo (HD) và lọc máu kết hợp thẩm tách siêu lọc (HDF) bị giới hạn bởi sự vận chuyển B2M giữa các khoang trong cơ thể, cụ thể như từ mô vào máu, cơ thể không thể cung cấp B2M ra máu đủ nhanh để máy lọc có thể loại bỏ hoàn toàn. Do đó phương pháp này

không đủ hiệu quả để đưa nồng độ B2M trở về mức sinh lý như ở thận khỏe mạnh [8].

Các nghiên cứu về nồng độ B2M ở người bệnh suy thận mạn đang lọc máu định kỳ tại Việt Nam hiện vẫn chưa có nhiều nghiên cứu. Việc nghiên cứu B2M ở bệnh nhân lọc máu là cần thiết vì sự tích tụ không tránh khỏi và những biến chứng nghiêm trọng mà B2M gây ra, do đó chúng tôi thực hiện nghiên cứu với hai mục tiêu: **Khảo sát nồng độ  $\beta 2$  microglobulin trên bệnh nhân suy thận mạn ở giai đoạn cuối đang tiến hành lọc máu chu kỳ. Khảo sát mối liên quan giữa  $\beta 2$  microglobulin với tuổi, thời gian lọc máu, Canxi toàn phần được hiệu chỉnh, phospho, PTH, sắt, ferritin, albumin.**

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

**2.1. Đối tượng nghiên cứu:** Bệnh nhân suy thận mạn giai đoạn cuối đang lọc máu chu kỳ tại bệnh viện Lê Văn Thịnh.

### **Tiêu chuẩn lựa chọn:**

Bệnh nhân đã được chẩn đoán là suy thận mạn giai đoạn cuối theo phác đồ của Bệnh viện Lê Văn Thịnh dựa trên tiêu chuẩn chẩn đoán suy thận mạn của KDIGO 2024, hiện đang điều trị thay thế thận tại Bệnh viện Lê Văn Thịnh.

Bệnh nhân trên 18 tuổi.

Bệnh nhân đồng ý tham gia nghiên cứu.

### **Tiêu chuẩn loại trừ:**

Bệnh nhân mắc các bệnh lý suy gan, nhiễm trùng, ung thư, các rối loạn tăng sinh lympho bào B.

**2.2. Địa điểm và thời gian nghiên cứu:** Nghiên cứu được thực hiện tại Khoa Thận nhân tạo và Khoa Hóa sinh - Huyết học Truyền máu – Bệnh viện Lê Văn Thịnh từ tháng 01/2024 đến 05/2024.

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

**2.4. Phương pháp chọn mẫu:**

Chọn tất cả bệnh nhân thỏa tiêu chí lựa chọn trong thời gian nghiên cứu.

**2.5. Biến số nghiên cứu**

Các biến số nền bao gồm: tuổi, giới tính, thời gian lọc máu.

Các biến số kết cục:  $\beta 2$  microglobulin, Canxi toàn phần được hiệu chỉnh, phospho, PTH, sắt, ferritin, albumin.

**2.6. Phương pháp thu thập và xử lý số liệu:**

Chọn toàn bộ mẫu trong thời gian nghiên cứu.

Thu thập số liệu hồ sơ bệnh án của toàn bộ bệnh nhân suy thận đến điều trị lọc máu chu kỳ từ tháng 1/2024 đến tháng 5/2024:

- Thông tin chung: tuổi, giới tính, thời gian điều trị lọc máu chu kỳ.

- Cận lâm sàng: số liệu được lấy từ các kết quả xét nghiệm định kỳ của bệnh nhân đang điều trị lọc máu chu kỳ tại Bệnh viện Lê Văn Thịnh gồm:  $\beta 2$  microglobulin, Canxi toàn phần được hiệu chỉnh, phospho, PTH, sắt, ferritin, albumin.

- Nhập liệu bằng Epidata 3.1 và xử lý số liệu trên phần mềm SPSS 25.

**2.7. Đạo đức nghiên cứu**

Số liệu nghiên cứu được sự chấp thuận của bệnh viện Lê Văn Thịnh và được Hội đồng Y đức của Trường Đại học Văn Lang chấp thuận về các khía cạnh đạo đức trong nghiên cứu thông qua quyết định số 15/2024/HĐĐĐ-IRB-VN01.078.

**III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU**

**3.1. Đặc điểm chung của mẫu nghiên cứu**

*Bảng 1. Đặc điểm chung của nhóm nghiên cứu*

	Phân nhóm	Số lượng (n)	Tỉ lệ (%)
Giới tính	Nam	63	47,4
	Nữ	70	52,6
Nhóm tuổi	< 40	21	15,8
	40 – 60	66	49,6
	> 60	46	34,6
Tuổi trung bình	55,30 ± 15,41		

Trong 133 bệnh nhân, số bệnh nhân nữ nhiều hơn nam. Tuổi trung bình là 55,30 ± 15,41 tuổi. Gần một nửa số bệnh nhân trong độ tuổi từ 40 đến 60 tuổi (chiếm 49,6%).

*Bảng 2. Đặc điểm thời gian lọc máu chu kỳ*

Nhóm thời gian lọc máu	Số lượng (n)		Tỉ lệ (%)	
< 12 tháng	16		12,0	
12 tháng – < 24 tháng	33		24,8	
24 tháng – < 72 tháng	60		45,1	
72 tháng – < 120 tháng	22		16,5	
≥ 120 tháng	2		1,5	
Thời gian lọc máu	Trung vị	Khoảng tứ phân vị [25% – 75%]	Ngắn nhất	Dài nhất
Tháng	30	15 – 60	6	180

Thời gian lọc máu ở bệnh nhân trong nhóm 24 đến dưới 72 tháng chiếm 45,1%. Thời gian lọc máu ngắn nhất là 6 tháng và dài nhất là 180 tháng.

### 3.2. Đặc điểm cận lâm sàng của đối tượng nghiên cứu

**Bảng 3. Các chỉ số cận lâm sàng**

Chỉ số cận lâm sàng	Trung bình	Độ lệch chuẩn	Giá trị bình thường
Phospho (mmol/L)	2,25	0,68	0,81 – 1,36
Canxi toàn phần được hiệu chỉnh (mmol/L)	2,26	0,28	2,34 – 2,60
Chỉ số cận lâm sàng	Trung vị	Khoảng tứ phân vị	
PTH (pg/mL)	279,35	[159,25 – 563,18]	12 – 88
Albumin (g/L)	38,50	[36,50 – 40,40]	34 – 48
Ferritin (ng/mL)	64,50	[33,10 – 139,45]	11 – 306,8
Sắt ( $\mu$ mol/L)	7,20	[5,50 – 9,85]	8,1 – 28,6
$\beta$ 2 microglobulin ( $\mu$ g/L)	26500	[24300 – 27600]	< 3000

Kết quả cho thấy nồng độ phospho và PTH tăng cao so với giá trị bình thường. Ngược lại, canxi toàn phần đã được hiệu chỉnh nằm trong ngưỡng tham chiếu, tương tự như albumin và ferritin. Nồng độ sắt giảm

thấp, trong khi đó nồng độ  $\beta$ 2-microglobulin tăng cao so với giá trị tham chiếu.

### 3.3. Môi liên quan giữa $\beta$ 2 microglobulin với tuổi, thời gian lọc máu chu kỳ, Canxi toàn phần được hiệu chỉnh, phospho, PTH, sắt, ferritin, albumin

**Bảng 4. Môi tương quan giữa  $\beta$ 2 microglobulin và tuổi, thời gian lọc máu, Canxi toàn phần được hiệu chỉnh, phospho, PTH, sắt, ferritin, albumin**

Chỉ số	$\beta$ 2 microglobulin	
	r	p
Tuổi	-0,24*	0,006
Thời gian lọc máu	-0,011*	0,904
Canxi toàn phần được hiệu chỉnh	-0,003*	0,976
Phospho	0,292*	< 0,001
PTH	0,053*	0,544
Sắt	-0,107*	0,218
Ferritin	0,189*	0,029
Albumin	-0,008*	0,926

(\*): Tương quan Spearman

Nồng độ  $\beta$ 2 microglobulin có sự tương quan nghịch mức độ yếu với độ tuổi ( $r < 0,3$ ;  $p \leq 0,05$ ). Có mối tương quan thuận mức độ yếu giữa  $\beta$ 2 microglobulin với nồng độ phospho ( $r < 0,3$ ;  $p \leq 0,05$ ) và ferritin ( $r < 0,3$ ;  $p \leq 0,05$ ).

#### IV. BÀN LUẬN

Trong 133 đối tượng nghiên cứu, tỉ lệ nam nữ khá tương đương, với 47,4% nam và 52,6% nữ. Độ tuổi trung bình của bệnh nhân trong nghiên cứu là  $55,30 \pm 15,41$  tuổi, phần lớn bệnh nhân nằm trong nhóm 40 - 60 tuổi (chiếm 49,6%) và ở nhóm > 60 tuổi (chiếm 34,6%). Nghiên cứu của Nguyễn Trường Khoa và Nguyễn Chí Thanh tỉ lệ bệnh nhân nam cao hơn nữ; độ tuổi trung bình trong nghiên cứu của Nguyễn Trường Khoa là  $51,5 \pm 13,4$  (tuổi) và Nguyễn Chí Thanh là  $66,1 \pm 15,2$  (tuổi) [1, 3]. Nhìn chung, bệnh nhân lọc máu trong độ tuổi lao động.

Thời gian lọc máu trung bình là  $38,79 \pm 29,93$  tháng, tương đương khoảng  $3,20 \pm 2,49$  năm. Do dữ liệu không tuân theo phân phối chuẩn, kết quả được trình bày dưới dạng trung vị là 30 tháng và khoảng tứ phân vị là [15 – 60] tháng. Thời gian lọc máu của đối tượng nghiên cứu dao động từ 6 tháng đến 180 tháng. Thời gian lọc máu của bệnh nhân phần lớn từ 24 đến dưới 72 tháng (chiếm 45,1%). Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận thời gian lọc máu trung bình ngắn hơn so với nhiều công trình đã được thực hiện trước đây, tác giả Nguyễn Thanh Minh là  $71,63 \pm 47,54$  tháng và của tác giả Nguyễn Chí Thanh là  $4,26 \pm 5,67$  (năm) [2, 3]. Việc thời gian lọc máu ngắn hơn có thể là nguyên nhân của sự khác biệt kết quả giữa nghiên cứu của chúng tôi và các nghiên cứu trước đây.

Do chức năng thận bị suy giảm, thận không thể lọc hoàn toàn B2M gây tăng nồng độ trong máu, dù đang điều trị lọc máu, nhưng phương pháp lọc máu vẫn không thể

loại bỏ hoàn toàn lượng B2M lắng đọng. Nồng độ trung bình của B2M là  $25171 \pm 3775$  ( $\mu\text{g/L}$ ), trung vị và khoảng tứ phân vị là 26.500 [24.300 – 27.600]  $\mu\text{g/L}$ . Tỉ lệ bệnh nhân có B2M tăng so với khoảng tham chiếu ( $\geq 3000$   $\mu\text{g/L}$ ) là 100%. Kết quả này tương đồng với tỉ lệ B2M tăng vượt mức giá trị bình thường ( $\geq 2,5$   $\text{mg/L}$ ) là 100%, trung bình B2M là  $22,0 \pm 3,3$  ( $\text{mg/L}$ ) trong nghiên cứu của Nguyễn Chí Thanh [3]. Nghiên cứu của tác giả Nguyễn Trường Khoa tại bệnh viện Hòe Nhai cũng cho thấy trung bình B2M của bệnh nhân suy thận mạn lọc máu giai đoạn cuối cao hơn so với giá trị bình thường là  $30,73 \pm 10,59$   $\mu\text{g/mL}$  [1].

Nồng độ B2M thể hiện mối tương quan nghịch yếu với độ tuổi ( $r = -0,24$ ;  $p = 0,006$ ) khi phân tích các biến số nền. Phần lớn các nghiên cứu trước đây không ghi nhận sự tương quan này giữa B2M và tuổi như trong nghiên cứu của chúng tôi [1, 2]. Tuy nhiên, nghiên cứu của A. Kabanda về các yếu tố quyết định nồng độ B2M lại ghi nhận mối liên quan nghịch giữa tuổi và B2M, với hệ số hồi quy  $r = -0,004$ ;  $p < 0,01$  [6]. Ở những người bình thường, việc lắng đọng B2M thường sẽ có sự tương quan khi độ tuổi ngày một tăng. Nhưng đối với bệnh nhân suy thận, việc tăng B2M sẽ chịu sự ảnh hưởng lớn nhất từ mức lọc cầu thận, dẫn đến độ tuổi trở thành 1 yếu tố tương quan yếu, thậm chí không tương quan với B2M. Để giải thích cho việc tuổi và B2M có mối tương quan nghịch, tác giả A. Kabanda đưa ra giả thuyết rằng ở người cao tuổi, B2M tăng tích tụ ở mô, do đó B2M lưu thông trong máu ít, định

lượng nồng độ B2M giảm ở nhóm cao tuổi [6]. Kết quả nghiên cứu cho thấy B2M có mối tương quan với thời gian lọc máu chu kỳ, kết quả này là không tương đồng so với nghiên cứu của Nguyễn Thanh Minh và Nguyễn Chí Thanh, kết quả B2M có tương quan với thời gian lọc máu [2, 3]. Sự khác biệt này có thể là do thời gian lọc máu trung bình của 2 nghiên cứu trên dài hơn khá nhiều so với nghiên cứu chúng tôi, dẫn đến thời gian tích tụ B2M là khác biệt.

Mối tương quan B2M với chỉ số cận lâm sàng, kết quả của chúng tôi cho thấy B2M có sự tương quan thuận mức độ yếu với nồng độ phospho ( $r = 0,292$ ;  $p < 0,001$ ) và nồng độ ferritin ( $r = 0,189$ ;  $p = 0,029$ ). Nghiên cứu của chúng tôi không tìm thấy sự tương quan giữa B2M và Canxi toàn phần được hiệu chỉnh, phospho, PTH, sắt, albumin. Có sự tương đồng về kết quả đánh giá mối tương quan giữa B2M và Canxi toàn phần được hiệu chỉnh, sắt huyết thanh, ferritin với các nghiên cứu trước đây [1, 2]. Mối tương quan giữa ferritin và B2M được lí giải khi cả 2 chỉ số đều liên quan đến tình trạng viêm, một yếu tố nguy cơ và biến chứng thường thấy ở bệnh nhân suy thận mạn đang lọc máu chu kỳ [1]. Nghiên cứu cho thấy không có sự tương quan giữa B2M và albumin, kết quả này tương đồng với nghiên cứu của Nguyễn Trường Khoa [1]. Tuy nhiên, kết quả của tác giả Nguyễn Chí Thanh và tác giả S. Liabeuf lại cho thấy sự tương quan nghịch giữa B2M và albumin lần lượt với kết quả  $r = -0,5108$ ;  $p < 0,0001$  và  $r = -0,437$ ;  $p < 0,0001$  [3, 7]. Trong suy thận mạn, B2M không được lọc

hiệu quả nên tích tụ trong máu, đồng thời, albumin cũng bị mất qua nước tiểu khi cầu thận bị tổn thương. Thêm vào đó, B2M và albumin đều có liên quan đến tình trạng viêm cụ thể là B2M tăng trong viêm mạn tính, cùng lúc đó, gan cũng sẽ giảm sản xuất albumin. Do đó, B2M thường sẽ có tương quan nghịch với albumin. Sự khác biệt trong kết quả tương quan của chúng tôi với các nghiên cứu trước đây có thể bị ảnh hưởng bởi mức lọc cầu thận, thời gian lọc máu và mức độ viêm của bệnh nhân suy thận mạn đang điều trị lọc máu chu kỳ.

Đánh giá kết quả tương quan của B2M với phospho, kết quả phân tích cho thấy có mối tương quan thuận ở mức độ yếu ( $r = 0,292$ ;  $p < 0,001$ ). Nghiên cứu của chúng tôi có sự tương đồng với kết quả của tác giả Nguyễn Thị Kim Cương với mối tương quan thuận mức độ vừa giữa nồng độ B2M với phospho ( $r = 0,43$ ;  $p < 0,0001$ ) [4]. Tuy nhiên, kết quả này lại không tương đồng với nghiên cứu của tác giả Nguyễn Trường Khoa và tác giả Nguyễn Thanh Minh [1, 2]. Đối với PTH, kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy không có sự tương quan với B2M, điều này là tương đồng với kết quả của tác giả Nguyễn Trường Khoa [1]. Tuy nhiên, khi so sánh với nghiên cứu của tác giả Nguyễn Thanh Minh và S. Liabeuf lại có sự khác biệt, có sự tương quan thuận giữa B2M và PTH, với  $r$  và  $p$  lần lượt đạt giá trị là  $r = 0,247$ ;  $p = 0,001$  và  $r = 0,459$ ;  $p < 0,0001$  [2, 7]. Tuy B2M, phospho và PTH đều tăng lên khi chức năng thận suy giảm ở bệnh nhân lọc máu chu kỳ, tuy nhiên, cơ chế của chúng có

phần khác nhau. Ở B2M, nồng độ tăng do sự lọc kém hiệu quả của thận và khi lọc máu chu kỳ thì màng lọc cũng không thể thay thế được chức năng lọc của thận, từ đó B2M bị tích tụ lại trong hệ tuần hoàn qua nhiều đợt lọc máu. Trong khi đó, màng lọc lại có thể loại bỏ PTH và phospho, nhưng chúng sẽ lại nhanh chóng tăng lên sau 1-2 giờ cho đến lần lọc máu tiếp theo tùy thuộc tình trạng rối loạn khoáng xương. Do đó, sự khác biệt trong kết quả giữa nghiên cứu của chúng tôi và những nghiên cứu trước đây có thể là do thời gian lọc máu không tương đồng và tình trạng rối loạn khoáng xương khác nhau trên bệnh nhân.

## V. KẾT LUẬN

Nồng độ  $\beta_2$  microglobulin: 26500 [24300 – 27600]  $\mu\text{g/L}$ . Tỷ lệ bệnh nhân có  $\beta_2$  microglobulin lớn hơn khoảng tham chiếu là 100%

Nồng độ  $\beta_2$  microglobulin có sự tương quan nghịch mức độ yếu với độ tuổi và tương quan thuận mức độ yếu với nồng độ phospho, ferritin.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Nguyễn Trường Khoa, Nguyễn Hữu Dũng.** Khảo sát nồng độ  $\beta_2$  microglobulin ở bệnh nhân thận nhân tạo chu kỳ tại bệnh viện Hòe Nhai. Tạp chí Y học Việt Nam. 2025. 546(2).
2. **Nguyễn Thanh Minh.** Nghiên cứu rối loạn xương, khoáng và các yếu tố liên quan trên bệnh nhân bệnh thận mạn giai đoạn 5 lọc máu chu kỳ. Luận án Tiến sĩ Y học. Đại học Huế: Trường Đại học Y-Dược. 2021.
3. **Nguyễn Chí Thanh, Nguyễn Thị Kim Tiến, Cao Thị Vân, Lê Thị Thúy, Lê Đình Thanh.** Nghiên cứu nồng độ beta2 microglobulin huyết tương bằng phương pháp miễn dịch đo độ đục trên bệnh nhân suy thận mạn chạy thận nhân tạo tại bệnh viện Thống Nhất. Tạp chí Y học Việt Nam. 2024. 545(2).
4. **Cao Thị Vân, Nguyễn Thị Thanh Phương, Nguyễn Như Phương, Lê Thị Thúy.** Xác định nồng độ beta-2-microglobulin huyết tương ở bệnh nhân suy thận mạn chạy thận nhân tạo tại bệnh viện thống nhất. Tạp Chí Khoa học Trường Đại học Quốc tế Hồng Bàng. 2024.41–47.
5. **Alain G Assounga.** Beta 2 microglobulin in kidney failure: A review and an algorithm for renal replacement therapy. Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation. 2021. 32(5):1214–1220.
6. **André Kabanda, Michel Jadoul, Jean Michel Pochet, Robert Lauwerys, Charles van Ypersele de Strihou, Alfred Bernard.** Determinants of the serum concentrations of low molecular weight proteins in patients on maintenance hemodialysis. Kidney international. 1994. 45(6):1689–1696.
7. **Sophie Liabeuf, Aurélie Lenglet, Lucie Desjardins, Nathalie Neirynek, Griet Glorieux, Horst-Dieter Lemke, et al.** Plasma beta-2 microglobulin is associated with cardiovascular disease in uremic patients. Kidney international. 2012. 82(12):1297–1303.
8. **RA Ward, T Greene, B Hartmann, W Samtleben.** Resistance to intercompartmental mass transfer limits  $\beta_2$ -microglobulin removal by post-dilution hemodiafiltration. Kidney international. 2006. 69(8):1431–1437.

# MỐI LIÊN QUAN GIỮA NỒNG ĐỘ ADENOSINE DEAMINASE DỊCH MÀNG PHỔI VỚI MỘT SỐ ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG Ở BỆNH NHÂN TRÀN DỊCH MÀNG PHỔI DO LAO

Lại Thị Tố Uyên<sup>1</sup>, Đinh Văn Lượng<sup>1</sup>

## TÓM TẮT

**Mục tiêu:** Tìm hiểu mối liên quan giữa nồng độ Adenosine Deaminase (ADA) dịch màng phổi với một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng ở bệnh nhân tràn dịch màng phổi do lao (TDM PDL).

**Đối tượng và phương pháp:** nghiên cứu tiến cứu, mô tả cắt ngang ở 304 bệnh nhân được điều trị tại Bệnh viện Phổi Trung ương: 184 bệnh nhân tràn dịch màng phổi do lao, 120 bệnh nhân tràn dịch màng phổi do ung thư. Nồng độ ADA dịch màng phổi được định lượng theo phương pháp đo quang ở bước sóng 340 nm.

**Kết quả:** Nồng độ ADA dịch màng phổi ở nhóm tràn dịch màng phổi do lao cao nhiều so với nhóm tràn dịch màng phổi do ung thư là 69,51 (66,89 ± 22,56) U/l so với 25,63 (26,92 ± 7,80) U/l với  $p < 0,001$ . Nồng độ ADA dịch màng phổi tương quan thuận với nồng độ Protein, LDH, % Lympho dịch màng phổi với  $r = 0,294; 0,315; 0,285$  với  $p < 0,001$ .

**Kết luận:** Bệnh nhân tràn dịch màng phổi do lao, nồng độ ADA dịch màng phổi tăng cao nhiều so với nhóm tràn dịch màng phổi do ung thư. Nồng độ ADA dịch màng phổi tương quan thuận với nồng độ Protein, LDH, % Lympho dịch màng phổi. Điều này có ý nghĩa trong chẩn

đoán, xây dựng phác đồ điều trị cho bệnh nhân tràn dịch màng phổi do lao.

**Từ khóa:** ADA dịch màng phổi, tràn dịch màng phổi do lao, sự tương quan.

## SUMMARY

### RELATIONSHIP BETWEEN PLEURAL EFFUSION CONCENTRATION OF ADENOSINE DEAMINASE AND CLINICAL, PARACLINICAL FEATURES IN TUBERCULOUS PLEURISY DISEASE

**Objective:** To learn about the relationship between pleural effusion concentration of Adenosine Deaminase (ADA) and clinical, paraclinical features in tuberculous pleurisy disease.

**Subjects and Methods:** A cross – sectional prospective and descriptive study was conducted on 304 patients treated in the National Lung Hospital: 184 patients with tuberculous pleurisy and 120 patients with malignant pleural effusion. Pleural effusion concentration of ADA quantified at 340 nm wavelength by spectrophotometry.

**Results:** Pleural effusion concentration of ADA in tuberculous pleurisy is higher than pleural effusion concentration of ADA in malignant pleural effusion was 69.51 (66.89 ± 22.56) U/l; 25.63 (26.92 ± 7.80) U/l with  $p < 0.001$ . Have a positive correlation between pleural effusion concentration of ADA with Protein and LDH and Lympho percent with  $r$  respectively 0.294; 0,315; 0.285;  $p < 0.001$ .

<sup>1</sup>Bệnh viện Phổi Trung ương

Chịu trách nhiệm chính: Đinh Văn Lượng

Email: dinhvanluong66@gmail.com

Ngày nhận bài : 25-3-2025

Ngày phản biện: 20-5-2025

Ngày duyệt bài: 8-6-2025

**Conclusion:** Pleural effusion concentration of ADA in tuberculous pleurisy is higher than in malignant pleural effusion. Have a positive correlation between pleural effusion concentration of ADA with Protein and LDH and Lympho percent. It is meaningful to diagnose and built treatment regimens for patients with tuberculous pleurisy.

**Keywords:** pleural effusion concentration of ADA, tuberculous pleurisy disease, positive correlation.

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Tràn dịch màng phổi do lao là một thể bệnh lao ngoài phổi phổ biến. Ở Việt Nam, tràn dịch màng phổi do lao chiếm tỷ lệ cao trong các thể lao ngoài phổi, đứng thứ hai sau lao hạch. Tràn dịch màng phổi do lao có thể là nguyên phát hoặc tái hoạt động lại của một tổn thương cũ. Khi các kháng nguyên lao vào khoang màng phổi, đáp ứng viêm của cơ thể với vi khuẩn lao gây nên tình trạng tăng tiết, ứ đọng và tích tụ dịch trong khoang màng phổi.<sup>1</sup>

Miễn dịch trong lao là miễn dịch qua trung gian tế bào. Vi khuẩn lao bị các đại thực bào tiêu diệt thông qua lysosom theo cơ chế phụ thuộc oxy hoặc không phụ thuộc oxy. Các đại thực bào sẽ giải phóng IL-1 và trình diện kháng nguyên cho Th (TCD4), Th được hoạt hóa tiết ra IL2 và hoạt hóa các TC (TCD8) và TDTH (lympho T loại quá mẫn muộn). TC sẽ tiêu diệt các tế bào mang vi khuẩn lao bằng cách tiết ra TNF, perforin hoặc cơ chế diệt phụ thuộc kháng thể hoặc gây quá trình chết theo chương trình. TDTH tiết ra các cytokin làm tập trung đại thực bào, ức chế di tản và hoạt hóa chúng, tiết ra các chất gây viêm (IL6, TNF, ADA). ADA có 2

isoenzym là ADA1 và ADA2. ADA2 có mặt chủ yếu trong các tế bào đơn nhân và đại thực bào. Trong lao ngoài phổi tăng chủ yếu là ADA2. Tuy nhiên, không có sự khác biệt giữa tăng ADA tổng và tăng ADA2. Sự tăng này khá đặc hiệu, khác biệt rõ giữa nguyên nhân do lao với các nhóm nguyên nhân ác tính. Ở những khu vực có tỷ lệ mắc bệnh lao cao như ở nước ta, lao màng phổi và bệnh ác tính là nguyên nhân có khả năng gây ra tràn dịch màng phổi lymphocytic nhiều nhất. Nhiều nghiên cứu trên thế giới đã chứng minh adenosine deaminase (ADA) dịch màng phổi có độ nhạy và độ đặc hiệu cao trong chẩn đoán các thể lao ngoài phổi. Nồng độ ADA dịch màng phổi có mối liên quan với các triệu chứng lâm sàng và cận lâm sàng như: tuổi, nồng độ Protein, LDH, % Lympho dịch màng phổi.<sup>2,3</sup>

Do đó, chúng tôi thực hiện đề tài này với mục tiêu: ***Tìm hiểu mối liên quan giữa nồng độ Adenosine Deaminase (ADA) dịch màng phổi với một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng ở bệnh nhân tràn dịch màng phổi do lao (TDMPDL).***

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 2.1. Đối tượng nghiên cứu

Đối tượng nghiên cứu là người bệnh tràn dịch màng phổi được chẩn đoán xác định nguyên nhân do lao hoặc ung thư, điều trị tại Bệnh viện Phổi Trung ương từ tháng 3/2022 - 10/2024.

#### ❖ Tiêu chuẩn lựa chọn:

- Bệnh nhân được chẩn đoán tràn dịch màng phổi do lao hay ung thư theo hướng dẫn của Bộ Y tế (2024).<sup>5</sup>
- BN được làm xét nghiệm ADA dịch

màng phổi. Phát hiện được AFB ở dịch màng phổi hoặc bệnh phẩm sinh thiết bằng phương pháp nuôi cấy vi khuẩn lao (+) hoặc Xpert MTB/RIF (+). Tìm thấy tế bào ác tính trong dịch màng phổi hoặc mảnh sinh thiết, mô bệnh bằng phương pháp mô bệnh học.<sup>4,5</sup>

#### ❖ Tiêu chuẩn loại trừ:

Bệnh nhân không đồng ý tham gia nghiên cứu.

### 2.2. Phương pháp nghiên cứu

- Thiết kế nghiên cứu: nghiên cứu tiền cứu, cắt ngang, mô tả.

- Chọn mẫu: áp dụng cỡ mẫu dùng cho nghiên cứu mô tả cắt ngang để ước lượng tỷ lệ trong quần thể.

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

Trong đó: n là cỡ mẫu nghiên cứu tối thiểu.  $\alpha$ : mức ý nghĩa thống kê = 0,05.  $Z_{1-\alpha/2}$  = 1,96. Sp: độ đặc hiệu kỳ vọng của chẩn đoán = 0,9. w: sai số của độ đặc hiệu = 0,05. p: tỷ lệ của bệnh = 0,25. Thay vào công thức, ta có n = 184,4. Chọn được 304 bệnh nhân đủ tiêu chuẩn cho cả hai nhóm nghiên cứu.

- Các biến số/chỉ số nghiên cứu:

+ Một số đặc điểm chung: tuổi, giới, tình trạng hút thuốc...

+ Một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng: Đau ngực, ho, sốt, khó thở, rì rào phế nang giảm, gõ đục...; XQ và siêu âm có tràn dịch, đường cong Damoiseau, hang lao hay ung thư...; Vi sinh: có vi khuẩn lao; Giải phẫu bệnh: mô bệnh học lao hay ung thư...; ADA, protein, glucose, LDH, % Lympho dịch màng phổi...

- Nồng độ ADA dịch màng phổi được định lượng theo nguyên lý đo quang ở bước sóng 340 nm trên máy AU 680 và sản xuất bởi hãng Beckman Coulter.

### 2.3. Phương pháp xử lý số liệu

Số liệu được thu thập và xử lý theo chương trình SPSS 22.0.

### 2.4. Đạo đức trong nghiên cứu

Nghiên cứu được thông qua Hội đồng Đạo đức trong nghiên cứu Y Sinh học, Bệnh viện Phổi Trung ương. Quyết định: Về việc công nhận và lên kế hoạch áp dụng kết quả nghiên cứu vào thực tiễn tại đơn vị. Mã số 498/2018/2020/NCKH. Số 402/QĐ – BVPTƯ, ngày 10/4/2023.

## III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

### 3.1. Đặc điểm của nhóm nghiên cứu

**Bảng 1. Đặc điểm của nhóm nghiên cứu**

Đặc điểm		n	%	n	%
Tuổi trung bình TDMPDL		(X̄±SD): 47,30±18,39		TDMPDUT (X̄±SD): 62,90±12,23	
Giới tính	Nam	135	73,37	35	59,32
	Nữ	49	26,63	24	40,68
Hút thuốc lá	Có	95	51,63	32	54,24
	Không	89	48,37	27	45,76

**Nhận xét:** Độ tuổi trung bình của nhóm TDMPDL là 47,30 ± 18,39 thấp hơn nhóm TDMPDUT 62,90 ± 12,23; bệnh nhân nam chiếm tỷ lệ cao (73,37%); bệnh nhân hút thuốc chiếm ưu thế ở cả hai nhóm (51,63%; 54,24%).

**3.2. Đặc điểm dịch màng phổi của đối tượng nghiên cứu**

**Bảng 2. Đặc điểm dịch màng phổi của đối tượng nghiên cứu**

Dịch màng phổi	Nhóm TDMPDL	Nhóm TDMPDUT	p
	n = 184 (X ±SD)	n = 120 (X ±SD)	
Số lượng tế bào/mm <sup>3</sup>	4898,5 ± 6918,88	2887,65 ± 2754,62	<0,05
% Lympho	77,5 (67,67 ± 26,86)	48 (50,47 ± 23,08)	<0,001
LDH (U/L)	650,12 ± 765,78	723,53 ± 847,22	>0,05
Glucose (mmol/l)	5,47 ± 2,33	6,35 ± 3,44	>0,05
Protein (G/L)	50,79 ± 9,94	41,69 ± 10,63	<0,001
ADA (U/L)	69,51 (66,89 ± 22,56)	25,63 (26,92 ± 7,80)	<0,001

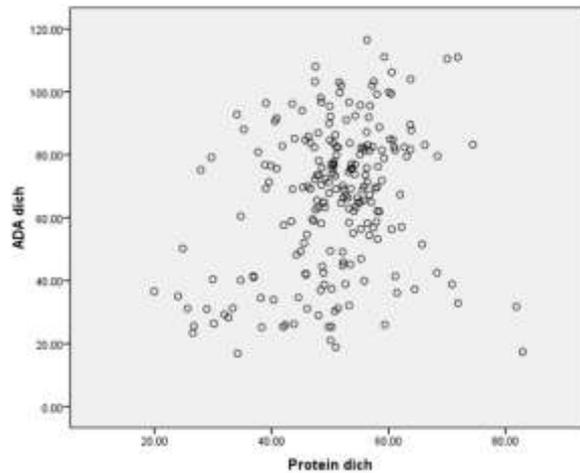
**Nhận xét:** Số lượng tế bào ở nhóm TDMPDL cao hơn nhóm TDMPDUT lần lượt là 50,79 ± 9,94 cao hơn so với 41,69 ± 10,63 g/l; 69,51 (66,89 ± 22,56) cao hơn so với 25,63 (26,92 ± 7,80) U/L, với p < 0,001. % Lympho ở nhóm TDMPDL cao hơn nhóm TDMPDUT là 77,5 (67,67 ± 26,86) cao hơn so với 48 (50,47 ± 23,08), với p < 0,001. Protein và ADA dịch màng phổi ở nhóm

**3.3. Môi liên quan giữa nồng độ ADA dịch màng phổi với một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng ở bệnh nhân tràn dịch màng phổi do lao**

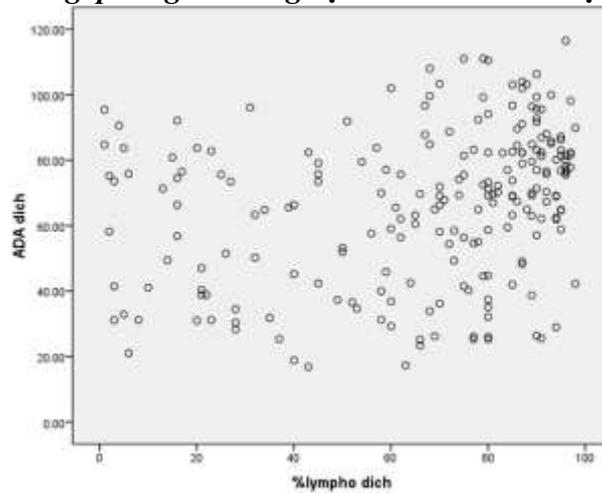
**Bảng 3. Môi liên quan giữa nồng độ ADA dịch màng phổi với một số đặc điểm lâm sàng ở bệnh nhân tràn dịch màng phổi do lao**

	Nồng độ ADA (X ± SD) U/L	p
<b>Nhóm tuổi</b>		
16 - 30 tuổi	73,39 ± 18,86	> 0,05
31 - 55 tuổi	66,42 ± 24,13	
> 55 tuổi	61,97 ± 23,46	
<b>Triệu chứng lâm sàng</b>		
Ho khan	67,67 ± 20,13	> 0,05
Đau ngực	67,82 ± 22,55	
Khó thở	72,71 ± 21,99	
Hội chứng 3 giảm	70,43 ± 18,27	
Tiếng cọ màng phổi	69,50 ± 23,33	
Gõ đục	68,81 ± 22,07	
Sốt	59,71 ± 15,61	
Mệt mỏi	51,36 ± 15,61	
Hạch ngoại vi	42,67 ± 16,19	
Gầy sút	50,15 ± 22,49	
Nôn, buồn nôn	57,48 ± 22,50	

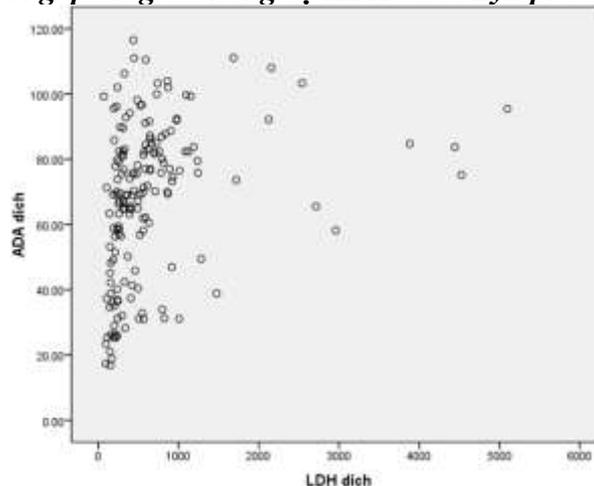
**Nhận xét:** Nồng độ ADA dịch màng phổi cao nhất ở nhóm tuổi 16 – 30 tuổi là 73,39 ± 18,86 U/L và nhóm có triệu chứng khó thở là 72,71 ± 21,99 U/L với p > 0,05.



**Biểu đồ 1. Tương quan giữa nồng độ ADA và Protein dịch màng phổi**



**Biểu đồ 2. Tương quan giữa nồng độ ADA và % Lympho dịch màng phổi**



**Biểu đồ 3. Tương quan giữa nồng độ ADA và LDH dịch màng phổi**

**Nhận xét:** Nồng độ ADA tương quan thuận với nồng độ Protein, % Lympho, LDH dịch màng phổi với  $r = 0,294; 0,285; 0,315$  với  $p < 0,001$ .

#### IV. BÀN LUẬN

##### 4.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Nghiên cứu của chúng tôi thu nhận 304 BN, 184 BN TDMPDL (75,72%), 120 BN TDMPDUT (24,28%). Nhóm tuổi  $\geq 31$  chiếm đa số đối tượng nghiên cứu, nhóm TDMPDL chiếm 76,1%, nhóm TDMPDUT chiếm 100%. Độ tuổi trung bình của nhóm TDMPDL là  $47,30 \pm 18,39$  thấp hơn nhóm TDMPDUT  $62,90 \pm 12,23$ . Nghiên cứu của Ren Tay trên 160 BN chia đều cho 2 nhóm TDMPDL và TDMP do ung thư, độ tuổi trung bình của 2 nhóm lần lượt là  $44 \pm 19$ ;  $66 \pm 17$ .<sup>3</sup>

Trong nghiên cứu của chúng tôi, đối tượng nghiên cứu tỷ lệ nam giới cao hơn nữ giới là 69,96% cao hơn so với 30,04%. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi giống như nghiên cứu của Nguyễn Minh Hiền. Tỷ lệ nam giới là 63,73%; nữ giới là 36,27%. Tỷ lệ nam giới và nữ giới ở 2 nhóm TDMPDL lần lượt là 63,2%; 36,8%.<sup>6</sup> Nghiên cứu của Trần Văn Ngọc, tỷ lệ nam/nữ ở nhóm lao màng phổi là 22/11.<sup>7</sup>

Như vậy có thể thấy, TDMPDL là thể bệnh gặp ở các độ tuổi, thiếu niên và người trẻ tuổi gặp nhiều hơn. Tỷ lệ mắc bệnh của nam giới luôn cao hơn nữ giới. Sự khác biệt này là do nam giới thường lao động nặng hơn, tham gia nhiều hơn và có nhiều yếu tố nguy cơ hơn như hút thuốc lá, uống rượu ảnh hưởng nhiều tới sức đề kháng cơ thể, kém chuyển hóa làm cho người bệnh dễ nhiễm và biểu hiện triệu chứng của lao màng phổi sau khi tiếp xúc với nguồn lây.

##### 4.2. Đặc điểm dịch màng phổi của đối tượng nghiên cứu

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi, nồng độ ADA dịch màng phổi ở nhóm TDMPDL cao hơn nhóm TDMPDUT  $69,51 (66,89 \pm 22,56)$  U/l so với  $25,63 (26,92 \pm 7,80)$  U/l với  $p < 0,001$ . Kết quả nghiên cứu của chúng tôi khác với các nghiên cứu khác.

Nghiên cứu của Hyung Woo Kim, nồng độ ADA dịch màng phổi ở nhóm TDMPDL cao hơn nhóm TDMPDUT là 122 ( $91,5 - 156$ ) U/l so với 34 ( $26 - 47,5$ ) U/l với  $p < 0,001$ .<sup>8</sup> Nghiên cứu của Ren Tay, nồng độ ADA dịch màng phổi ở nhóm TDMPDL cao hơn nhóm TDMPKDL là  $100 \pm 35$  U/l so với  $30 \pm 37$  U/l.<sup>3</sup> Nghiên cứu của Yoshiko Ogata, nồng độ ADA dịch màng phổi ở nhóm TDMPDL cao hơn nhóm TDMPDUT là 70,8 ( $10,3 - 182,6$ ) U/l so với 19,0 ( $1,7 - 193,4$ ) U/l với  $p < 0,05$ .<sup>9</sup>

Nghiên cứu của chúng tôi có thể giải thích, nồng độ ADA dịch màng phổi ở trong nhóm TDMPDL cao hơn nhóm TDMPDUT rất có ý nghĩa với  $p < 0,001$  là do phản ứng quá miễn muộn xảy ra khi vi khuẩn lao xâm nhập vào cơ thể. Sự khác biệt kết quả giữa các nghiên cứu do tỷ lệ mắc bệnh lao khác nhau giữa các vùng địa lý là khác nhau.

##### 4.3. Sự liên quan giữa nồng độ ADA dịch màng phổi với một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng ở bệnh nhân tràn dịch màng phổi do lao

Trong nghiên cứu này, Nồng độ ADA dịch màng phổi ở nhóm tuổi 16 – 30 cao hơn so với nhóm tuổi  $> 55$  là  $73,39 \pm 18,86$  U/L so với  $61,97 \pm 23,46$  và nhóm có triệu chứng

khó thở là  $72,71 \pm 21,99$  U/L với  $p > 0,05$ . Kết quả nghiên cứu của chúng tôi giống với nghiên cứu của Ren Tay, có mối tương quan âm giữa tuổi và nồng độ ADA dịch màng phổi,  $r = -0,281$  với  $p < 0,001$ . Ở nhóm tuổi  $> 55$  có nồng độ ADA thấp hơn đáng kể so với nhóm  $\leq 55$  tuổi là  $107 \pm 33$  so với  $79 \pm 34$ .<sup>3</sup>

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi không có sự khác biệt về nồng độ ADA dịch màng phổi giữa các nhóm tuổi và triệu chứng lâm sàng. Có thể giải thích do số lượng bệnh nhân còn hạn chế nên chưa đại diện được cho quần thể.

Trong nghiên cứu này, nồng độ ADA tương quan thuận với nồng độ Protein, LDH, % Lympho dịch màng phổi với  $r = 0,294$ ;  $0,315$ ;  $0,285$  với  $p < 0,001$ . Kết quả nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với nghiên cứu của Ren Tay, nồng độ ADA tương quan thuận với nồng độ Protein, LDH dịch màng phổi với  $r = 0,442$ ;  $0,473$ ;  $p < 0,001$ .<sup>3</sup>

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi khác với nghiên cứu của Ren Tay, nồng độ ADA không tương quan với số lượng tế bào, % Lympho dịch màng phổi với  $r = 0,160$ ;  $0,116$ ;  $p > 0,05$ .<sup>3</sup>

Nghiên cứu này có thể giải thích, ADA, Protein và LDH dịch màng phổi đều là các chỉ số về mức độ viêm màng phổi và có thể có nhiều tế bào lympho được kích hoạt và sản xuất ADA khi màng phổi bị viêm nhiều hơn. Có sự tương quan chặt giữa nồng độ ADA và Protein và LDH dịch màng phổi.

Nghiên cứu có thể giải thích về tương quan thấp giữa ADA và số lượng tế bào

màng phổi. Kỹ thuật xét nghiệm ADA tiêu chuẩn đo lường hoạt động của ADA chứ không phải lượng enzyme tuyệt đối có mặt. Hoạt độ của ADA có thể phụ thuộc nhiều hơn vào tình trạng bệnh lý: Lao và tốc độ tăng sinh tế bào lympho T, chứ không phụ thuộc vào số lượng tế bào lympho hiện có.

## V. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu này, chúng tôi rút ra một số kết luận như sau:

Nồng độ ADA dịch màng phổi ở nhóm TDMPDL cao hơn nhóm TDMPDUT  $66,89 \pm 22,56$  U/l so với  $26,92 \pm 7,80$  U/l với  $p < 0,001$ .

Nồng độ ADA giảm dần theo độ tuổi. Không có sự khác biệt về nồng độ ADA dịch màng phổi giữa các nhóm triệu chứng lâm sàng. Nồng độ ADA tương quan thuận với nồng độ Protein, LDH, % Lympho dịch màng phổi với  $r = 0,294$ ;  $0,315$ ;  $0,285$ ;  $p < 0,001$ .

Xét nghiệm ADA dịch màng phổi rất có giá trị trong hỗ trợ chẩn đoán và xây dựng phác đồ điều trị tràn dịch màng phổi do lao.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Global Tuberculosis Report 2022**. Accessed February 4, 2025. <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2022>
2. **Tao L, Ning HJ, et al.** Diagnostic value of adenosine deaminase in ascites for tuberculosis ascites: a meta-analysis. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2014;79(1):102-107. doi:10.1016/j.diagmicrobio.2013.12.010.

3. **Tay TR, Tee A.** Factors affecting pleural fluid adenosine deaminase level and the implication on the diagnosis of tuberculous pleural effusion: a retrospective cohort study. *BMC Infect Dis.* 2013;13:546. doi:10.1186/1471-2334-13-546.
4. **Bộ Y tế.** Về việc ban hành tài liệu chuyên môn " Hướng dẫn chẩn đoán, điều trị và dự phòng bệnh lao". Quyết định số: 162/QĐ-BYT ngày 19 tháng 01 năm 2024 của Bộ Trưởng Bộ Y tế.
5. **Broaddus V.C., Light R.W.** "Pleural Effusion", Murray and Nadels Textbook of Respiratory Medicine, 2010; 5<sup>th</sup> ed, Saunder, Elsevier.
6. **Nguyễn Thị Minh Hiền.** Giá trị của Adenosin Deaminase, IL1 Beta, IL2, TNF-alpha, Interferon - gamma trong dịch chọc dò góp phần phát hiện lao ngoài phổi. *Tạp chí Y học Việt Nam.* 2022 (519):44.
7. **Trần Vân Ngọc và cộng sự.** Giá trị của Adenosine Deaminase và Interferon gamma trong chẩn đoán tràn dịch màng phổi do lao. *TCYHTPHCM.* 2011;15(1):319-319.
8. **Hyung Woo Kim, Kyung Hoon Kim et al.** Investigating the appropriate adenosine deaminase cutoff value for the diagnosis of tuberculous pleural effusion in a country with decreasing TB burden. *Scientific Reports* 2022 volume 12, Article number: 7586.
9. **Ogata Y, Aoe K, Hiraki A, et al.** Is adenosine deaminase in pleural fluid a useful marker for differentiating tuberculosis from lung cancer or mesothelioma in Japan, a country with intermediate incidence of tuberculosis? *Acta Med Okayama.* 2011;65(4): 259-263. doi:10.18926/AMO/46851.

# KHẢO SÁT NỒNG ĐỘ TROPONIN T, NT-PROBNP HUYẾT TƯƠNG TRÊN BỆNH NHÂN NHỒI MÁU CƠ TIM CẤP ĐƯỢC CAN THIỆP ĐỘNG MẠCH VÀNH

Bùi Thị Minh Phượng<sup>1</sup>, Trần Xuân Thủy<sup>1</sup>

## TÓM TẮT

**Mục tiêu:** Khảo sát nồng độ Troponin T, NT-proBNP trên bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp được can thiệp động mạch vành.

**Đối tượng, phương pháp:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang với theo dõi dọc trên 54 bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp có can thiệp động mạch vành. Các dấu ấn sinh học như Troponin T (hs-TnT) và NT-proBNP được đo bằng máy Cobas 6000, một hệ thống phân tích tự động hiện đại, với nguyên lý đo dựa trên kỹ thuật miễn dịch huỳnh quang.

**Kết quả:** Tuổi trung bình của bệnh nhân  $60,3 \pm 10,5$  tuổi. Kết quả chụp động mạch vành cho thấy 40,7% bệnh nhân có hẹp khít, 37% có hẹp rất khít và tắc hoàn toàn; 74,1% bệnh nhân có tổn thương 2-3 nhánh động mạch vành. Nồng độ Troponin T và NT-proBNP tăng cao tại thời điểm nhập viện và sau can thiệp 24 giờ. Các nồng độ này tăng dần theo mức độ hẹp và số nhánh động mạch vành tổn thương.

**Kết luận:** Nồng độ Troponin T và NT-proBNP tại thời điểm nhập viện và sau can thiệp 24h ở nhóm bệnh nhân có tổn thương động mạch vành hẹp khít và rất khít cao hơn so với nhóm có tổn thương hẹp vừa với mức ý nghĩa thống kê (hs-TnT:  $p < 0,05$ , NT-proBNP:  $p < 0,001$ ).

**Từ khóa:** Nhồi máu cơ tim, dấu ấn sinh học nhồi máu cơ tim.

## SUMMARY

### SURVEY OF TROPONIN T, NT-PROBNP SERUM LEVELS IN PATIENTS WITH ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION UNDERGOING CORONARY ARTERY INTERVENTION

**Objective:** To investigate the concentrations of Troponin T and NT-proBNP in patients with myocardial infarction undergoing coronary artery intervention.

**Subjects and Methods:** A cross-sectional descriptive study with follow-up on 54 patients with acute myocardial infarction who underwent coronary artery intervention. Biomarkers such as Troponin T (hs-TnT) and NT-proBNP were measured using the Cobas 6000, an advanced automatic analyzer system based on fluorescence immunoassay technique.

**Results:** The mean age of the patients was  $60.3 \pm 10.5$  years. Coronary angiography results showed that 40.7% of patients had tight stenosis, 37% had very tight stenosis and complete occlusion; 74.1% of patients had damage to 2-3 coronary branches. The concentrations of Troponin T and NT-proBNP were elevated at the time of admission and 24 hours after the intervention. These concentrations progressively increased with the degree of stenosis and the number of affected coronary branches.

<sup>1</sup>Trường Đại học Y Dược Thái Bình

Chịu trách nhiệm chính: Bùi Thị Minh Phượng

Email: phuongbtm@tbump.edu.vn

Ngày nhận bài: 25-5-2025

Ngày phản biện: 30-5-2025

Ngày duyệt bài: 8-6-2024

**Conclusion:** The concentrations of Troponin T and NT-proBNP at the time of admission and 24 hours after the intervention were significantly higher in patients with tight and very tight coronary artery lesions compared to those with moderate lesions (hs-TnT:  $p < 0.05$ , NT-proBNP:  $p < 0.001$ ).

**Keywords:** Myocardial infarction, biomarkers of myocardial infarction.

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Nhồi máu cơ tim (NMCT) cấp là một trong những nguyên nhân hàng đầu gây tử vong ở Mỹ và các nước Châu Âu. Ước tính ở Mỹ có khoảng 1 triệu bệnh nhân (BN) nhập viện mỗi năm vì NMCT cấp và khoảng 200.000 đến 300.000 bệnh nhân tử vong hàng năm vì NMCT cấp. Ở Việt Nam, số lượng BN bị NMCT cấp có xu hướng gia tăng rất nhanh trong những năm gần đây và NMCT cấp đang trở thành vấn đề thời sự rất được quan tâm [1]. Nhồi máu cơ tim không những gây tử vong hàng đầu trong tất cả các bệnh nội khoa còn gây tình trạng thương tật, mất sức lao động của những thành viên trong cộng đồng, chi phí chăm sóc và điều trị lớn. Ngày nay khoa học ngày càng phát triển với các kỹ thuật tim mạch can thiệp việc nhận diện những bệnh nhân nặng và can thiệp kịp thời nhằm hạn chế di chứng sau nhồi máu cơ tim là rất cần thiết. Một số dấu ấn sinh học (biomarkers) như Troponin, BNP (NT-proBNP)... đã được chứng minh có vai trò tiên lượng trong NMCT cấp [1], [2]: Trong đó TroponinT là chất chỉ điểm sinh học được khuyến cáo để chẩn đoán sớm nhồi máu cơ tim cấp, NT-proBNP đánh giá tình trạng tổn thương cơ tim [3]. Để tìm ra được các yếu tố tiên lượng và khảo sát được các yếu tố nguy cơ các bệnh lý tim mạch đặc biệt nhồi máu cơ tim giúp cho các nhà lâm sàng trong công

tác điều trị là việc làm rất quan trọng. Nghiên cứu này nhằm mục đích khảo sát nồng độ Troponin T, NT-prpBNP của bệnh nhân nhồi máu cơ tim được can thiệp động mạch vành tại bệnh viện đa khoa tỉnh Thái Bình.

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 2.1. Đối tượng nghiên cứu

Nghiên cứu được khảo sát trên 54 bệnh nhân được chẩn đoán nhồi máu cơ tim cấp có can thiệp động mạch vành

- Bệnh nhân nhập viện và được chẩn đoán NMCT không ST chênh lên, có ST chênh lên theo khuyến cáo của Hội tim mạch Châu Âu (ESC 2019) và Hội tim mạch Việt Nam 2019 [4].

- Bệnh nhân được chỉ định chụp và can thiệp động mạch vành.

- Đầy đủ các thông tin trên hồ sơ bệnh án.

- Sự đồng ý của khoa Tim mạch và bệnh viện đa khoa tỉnh Thái Bình.

#### \* Tiêu chuẩn loại trừ

Bệnh nhân có rối loạn chức năng thận ( $eGFR < 60 \text{ ml/ph/1,73 m}^2$ ).

Bệnh nhân có rối loạn nhịp nặng, bệnh van tim kèm theo.

Không đồng ý tham gia hoặc thiếu dữ liệu.

### 2.2. Phương pháp nghiên cứu

#### Đối tượng nghiên cứu:

Nghiên cứu được thực hiện trên 54 bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp, những bệnh nhân này được chỉ định chụp động mạch vành và can thiệp qua da tại Bệnh viện Đa khoa tỉnh Thái Bình. Các bệnh nhân được phân loại theo mức độ tổn thương động mạch vành thông qua kết quả chụp động mạch vành. Mức độ hẹp động mạch vành được phân loại như sau:

Hẹp vừa: Hẹp từ 50% đến dưới 70% của lòng mạch; Hẹp khít: Hẹp từ 70% đến dưới 90% của lòng mạch; Hẹp rất khít và tắc hoàn toàn: Hẹp từ 90% trở lên hoặc tắc hoàn toàn mạch máu.

#### **Thiết kế nghiên cứu:**

Thiết kế nghiên cứu mô tả cắt ngang với theo dõi dọc. Các bệnh nhân được can thiệp động mạch qua da và được theo dõi tại hai thời điểm:

Lúc nhập viện: Trong vòng 2 giờ kể từ khi nhập viện.

Sau can thiệp 24h: Sau  $24 \pm 2$  giờ.

Đo lường dấu ấn sinh học: Các dấu ấn sinh học như Troponin T (hs-TnT), NT-proBNP được định lượng tại hai thời điểm trên bằng máy Cobas 6000, sử dụng phương

pháp miễn dịch huỳnh quang.

Troponin T (hs-TnT): Giá trị tham khảo  $< 0,014$  ng/mL.

NT-proBNP: Giá trị tham khảo: nam  $< 172$  ng/L, nữ  $< 225$  ng/L.

#### **Xử lý số liệu:**

Dữ liệu thu thập được sẽ được xử lý bằng phần mềm SPSS 16.0 và Open Epi 2.3.1, sử dụng các thuật toán phân tích thống kê phù hợp để đánh giá mối liên quan giữa mức độ tổn thương động mạch vành và các dấu ấn sinh học.

#### **2.3. Vấn đề đạo đức trong nghiên cứu**

Nghiên cứu được thông qua hội đồng bảo vệ đề tài cấp cơ sở của trường Đại học Y Dược Thái Bình và sự chấp thuận của khoa Tim mạch bệnh viện Đa khoa tỉnh Thái Bình.

### **III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU**

#### **3.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu**

**Bảng 1. Đặc điểm về tuổi và giới**

Nhóm tuổi	Giới nam	Giới nữ
< 65 tuổi	12(35,3%)	6 (30%)
65-75 tuổi	14 (41,2%)	7(35%)
> 75 tuổi	8(23,5%)	7 (35%)
<b>Tổng số</b>	<b>34 (100%)</b>	<b>20 (100%)</b>
$\bar{X} \pm SD$	60,3 $\pm$ 10,5	

#### **Nhận xét:**

- Trong nghiên cứu này của chúng tôi có 54 bệnh nhân với tuổi từ 32 đến 90 tuổi, tuổi trung bình  $60,3 \pm 10,5$  tuổi.

- Bệnh nhân được phân bố đồng đều vào các nhóm tuổi, trong đó có 18 bệnh nhân < 65 tuổi, 21 bệnh nhân từ 65-75 tuổi và 15 bệnh nhân > 75 tuổi.

#### **3.2. Kết quả chụp động mạch vành**

**Bảng 2. Mức độ hẹp động mạch vành thủ phạm**

Đặc điểm	n	Tỷ lệ %
Hẹp vừa	12	22,3
Hẹp khít	22	40,7
Hẹp rất khít và tắc hoàn toàn	20	37,0
<b>Tổng số</b>	<b>54</b>	<b>100</b>

**Nhận xét:** Phần lớn các bệnh nhân có tổn thương mạch máu thủ phạm là hẹp khí quản hoặc rất hẹp khí quản, trong đó hẹp khí quản là 22 bệnh nhân (chiếm 40,7%), hẹp rất hẹp hoặc tắc hoàn toàn là 20 bệnh nhân (chiếm 37%).

### 3.3. Nồng độ Troponin T, NT-proBNP và một số dấu ấn sinh học

**Bảng 3. Nồng độ Troponin T, NT-proBNP lúc nhập viện và sau can thiệp 24h**

Nồng độ	Lúc nhập viện	Sau 24h
Troponin T (ng/mL)	1,64 ± 2,7	4,73 ± 2,6
NT-proBNP (pg/mL)	1057,37 ± 1175,25	3823,5 ± 4350,02

**Nhận xét:** Nồng độ trung bình của Troponin T, NT-proBNP sau can thiệp tăng cao trước can thiệp.

**Bảng 4. Mối liên quan giữa nồng độ Troponin T, với số nhánh ĐMV tổn thương**

Tổn thương ĐMV	Troponin T thời điểm nhập viện (ng/mL) ( $\bar{X} \pm SD$ )	Troponin T sau can thiệp 24h (ng/mL) ( $\bar{X} \pm SD$ )	p
Tổn thương 1 thân ĐMV (n = 14)	1,69 ± 2,7	2,37 ± 3,2	> 0,05
Tổn thương 2 thân ĐMV (n = 22)	1,72 ± 2,2	3,12 ± 4,1	< 0,05
Tổn thương 3 thân ĐMV (n = 18)	1,62 ± 2,2	2,45 ± 3,9	< 0,05
p	> 0,05	< 0,05	

**Nhận xét:**

Nồng độ Troponin T tại thời điểm nhập viện ở các nhóm có tổn thương 1 thân, 2 thân và 3 thân ĐMV không có sự khác biệt có ý nghĩa (p > 0,05).

Nồng độ Troponin T sau can thiệp 24h ở các nhóm có tổn thương 1 thân thấp hơn rõ so với nhóm tổn thương 2 thân và 3 thân ĐMV (p < 0,05).

**Bảng 5. Mối liên quan giữa nồng độ NT-proBNP với số nhánh ĐMV tổn thương**

Tổn thương ĐMV	NT-proBNP thời điểm nhập viện (pg/mL) ( $\bar{X} \pm SD$ )	NT-proBNP sau can thiệp 24h (pg/mL) ( $\bar{X} \pm SD$ )	p
Tổn thương 1 thân ĐMV (n = 14)	1102,64 ± 1047,5	1232,43 ± 1163,5	> 0,05
Tổn thương 2 thân ĐMV (n = 22)	1272,64 ± 1514,5	1381,64 ± 1552,5	> 0,05
Tổn thương 3 thân ĐMV (n = 18)	1922,12 ± 1621,2	3928,14 ± 1271,5	> 0,05
p	< 0,05	< 0,05	

**Nhận xét:** Nồng độ NT-proBNP thời điểm nhập viện và sau can thiệp 24h tăng dần theo số nhánh ĐMV tổn thương, tuy nhiên sự khác biệt giữa các nhóm không có ý nghĩa thống kê (p > 0,05)

**Bảng 6. Mối liên quan giữa nồng độ troponin T trước và sau can thiệp với mức độ tổn thương động mạch vành**

Mức độ tổn thương ĐMV	Troponin T thời điểm nhập viện (ng/mL) ( $\bar{X} \pm SD$ )	Troponin T sau can thiệp 24h (ng/mL) ( $\bar{X} \pm SD$ )
Hẹp vừa (n = 12)	1,72 ± 2,3	1,87 ± 2,6
Hẹp khít (n = 22)	2,13 ± 2,7	2,19 ± 2,9
Hẹp rất khít và tắc hoàn toàn (n = 20)	3,23 ± 3,2	2,54 ± 3,6
p	< 0,05	< 0,05

**Nhận xét:** Nồng độ Troponin T thời điểm nhập viện và sau can thiệp 24h ở nhóm tổn thương mạch vành hẹp khít và rất khít cao hơn so với nhóm bệnh nhân có tổn thương hẹp vừa với  $p < 0,05$ .

**Bảng 7. Mối liên quan giữa nồng độ NT-proBNP thời điểm nhập viện và sau can thiệp 24h với mức độ tổn thương động mạch vành**

Mức độ tổn thương ĐMV	NT-proBP thời điểm nhập viện (pg/mL) ( $\bar{X} \pm SD$ )	NT-proBNP sau can thiệp 24h (pg/mL) ( $\bar{X} \pm SD$ )
Hẹp vừa (n = 12)	1477,02 ± 1145,5	1779,14 ± 1247,3
Hẹp khít (n = 22)	1789,64 ± 1251,2	1892,24 ± 1585,5
Hẹp rất khít và tắc hoàn toàn (n = 20)	2241,10 ± 1626,2	2052,41 ± 1685,1
p	< 0,001	< 0,001

**Nhận xét:** Nồng độ NT-proBNP thời điểm nhập viện và sau can thiệp 24h ở nhóm tổn thương mạch vành hẹp khít và rất khít cao hơn so với nhóm bệnh nhân có tổn thương hẹp vừa với mức ý nghĩa thống kê  $p < 0,001$ .

#### IV. BÀN LUẬN

Trong nghiên cứu của chúng tôi có 54 bệnh nhân được chẩn đoán NMCT có tuổi trung bình  $60,3 \pm 10,5$  tuổi; trong đó bệnh nhân ít tuổi nhất là 32 tuổi; bệnh nhân cao tuổi nhất là 90 tuổi. Nghiên cứu của Hoàng Quốc Tuấn tuổi trung bình là  $66,61 \pm 11,19$  tuổi, nghiên cứu của Trần Việt An tuổi trung bình là  $65,5 \pm 12,4$  tuổi [5]. Chúng tôi chụp động mạch vành chọn lọc cho 54 bệnh nhân NMCT và được can thiệp mạch vành qua da. Trong nghiên cứu cho thấy có rất nhiều bệnh nhân có tổn thương phối hợp 2 hoặc 3 nhánh mạch và được bác sĩ xác định động mạch

thủ phạm gây NMCT ở trên bệnh nhân để can thiệp kịp thời, quyết định yếu tố sống còn cho bệnh nhân, có nhiều bệnh nhân được can thiệp đồng thời cả 2 nhánh mạch thủ phạm, cũng có những bệnh nhân tổn thương 3 nhánh mạch thì được can thiệp ưu tiên nhánh mạch tổn thương nặng hơn, sau đó các nhánh mạch thủ phạm còn lại sẽ được can thiệp thì sau khoảng 1-2 tuần trong thời gian bệnh nhân nằm viện.

Về số lượng nhánh mạch tổn thương: tổn thương 2 nhánh chiếm tỷ lệ cao nhất với 40,7%, tổn thương 3 nhánh chiếm 33,4% còn tổn thương 1 nhánh mạch chỉ chiếm 25,9%. Kết quả này cũng tương tự như trong nghiên cứu của Giao Thị Thoa năm 2018 cho thấy số lượng nhánh tổn thương: tổn thương 01 hoặc 02 nhánh chiếm tỷ lệ 70,08%, còn tổn thương 03 nhánh hoặc thân chung chỉ chiếm 29,9% [6]. Kitamura và cộng sự năm 2016: tổn thương 01 nhánh mạch và 02 nhánh

mạch chiếm đa số (86%)[7].

Nồng độ Troponin Tsau can thiệp 24 giờ cao hơn có ý nghĩa thống kê so với thời điểm nhập viện ( $p < 0,001$ ). Điều này có thể được giải thích bằng động học của Troponin T, chất này được giải phóng vào máu ngay sau khi tế bào cơ tim bị tổn thương và đạt đỉnh trong vòng 4-8 giờ sau khi khởi phát triệu chứng. Do đó, Troponin T có thể trở thành một chỉ dấu nhạy cảm giúp phát hiện sớm và đánh giá mức độ tổn thương cơ tim, đặc biệt trong giai đoạn cấp tính. Tuy nhiên, nồng độ Troponin T sẽ duy trì ở mức cao trong vòng 7-10 ngày sau nhồi máu cơ tim, phản ánh quá trình hồi phục hoặc tái tổn thương mô cơ tim. Sự thay đổi này cũng phù hợp với các nghiên cứu trước đó, cho thấy Troponin T là chỉ số có độ nhạy cao trong việc chẩn đoán và theo dõi bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp.

Nồng độ trung bình của NT-proBNP sau khi can thiệp 24h cao hơn có ý nghĩa thống kê so với lúc nhập viện ( $p < 0,001$ ). Sự gia tăng nồng độ hs-TnT sau can thiệp 24 giờ có thể lý giải bởi hiện tượng reperfusion injury – tức là tổn thương cơ tim do tái tưới máu gây ra sau khi tái thông mạch bị tắc, khiến Troponin T được giải phóng ồ ạt vào máu. Một yếu tố khác có thể góp phần là hiệu ứng washout – troponin bị đẩy ra ngoài dòng tuần hoàn từ vùng hoại tử khi dòng máu trở lại sau tái tưới [8]. Morita khi nghiên cứu trên 50 bệnh nhân NMCT cấp nhập viện trong vòng 8h đầu kể từ khi khởi phát triệu chứng thấy nồng độ BNP có 2 dạng: dạng 1 đỉnh với đỉnh nồng độ ở thời điểm  $20,3 \pm 1,5$ h kể từ khi khởi phát triệu chứng; dạng 2 đỉnh với đỉnh nồng độ ở thời điểm  $19,5 \pm 1,4$ h kể từ khi khởi phát triệu chứng và sau  $5 \pm 1$  ngày, dạng này chủ yếu gặp ở nhóm NMCT thành trước, suy tim xung huyết, EF thấp, nồng độ đỉnh CK-MB cao [9]. Talwar nghiên cứu trên

60 bệnh nhân NMCT có sóng Q kết luận: NMCT thành trước có nồng độ NT-proBNP cao hơn NMCT thành dưới và có dạng 2 đỉnh ở các thời điểm 14-48h và 121-192h. Tuy nhiên, một vấn đề cần bàn luận thêm là tại sao Troponin T lại ít tăng hơn nhiều so với NT-proBNP. Điều này có thể liên quan đến đặc tính sinh lý của hai chất này. Trong khi Troponin T chủ yếu phản ánh tổn thương mô cơ tim cấp tính và sự giải phóng Troponin từ các tế bào cơ tim bị hoại tử, thì NT-proBNP lại phản ánh tình trạng giãn thất và căng giãn của cơ tim, một quá trình có thể kéo dài hơn và xảy ra khi có sự thay đổi đáng kể trong chức năng tim. Do đó, mặc dù cả hai chất này đều có vai trò trong việc đánh giá tình trạng cơ tim, NT-proBNP có thể tăng nhiều hơn trong trường hợp tổn thương kéo dài hoặc có sự thay đổi lớn về thể tích máu và chức năng thất trái.

Trong nghiên cứu của chúng tôi đã chứng minh được là nồng độ các chất Troponin T, NT-proBNP có mối liên quan với mức độ tổn thương của ĐMV, mức độ hẹp của ĐMV, cụ thể là nồng độ Troponin T, NT-proBNP, cao hơn có ý nghĩa thống kê ở nhóm bệnh nhân hẹp khít, tắc hoàn toàn so với nhóm bệnh nhân hẹp nhẹ hơn, các chất này cũng tăng cao hơn ở những bệnh nhân có tổn thương 2 hoặc 3 thân động mạch vành hơn ở nhóm tổn thương 1 thân. Đồng thời kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương đồng với nghiên cứu của các tác giả khác trên thế giới cụ thể như: Nghiên cứu của Evangelos và cộng sự thấy tăng nồng độ NT-proBNP có mối liên quan với mức độ nặng của tổn thương động mạch vành [10].

Mặc dù kết quả cho thấy sự liên quan có ý nghĩa giữa Troponin T, NT-proBNP và mức độ tổn thương động mạch vành, tuy nhiên nghiên cứu chưa tiến hành phân tích

đường cong ROC hoặc diện tích dưới đường cong (AUC) để xác định chính xác giá trị tiên lượng. Do đó, các chỉ dấu này mới dừng lại ở mức độ liên quan, chưa thể khẳng định chắc chắn giá trị dự báo. Các nghiên cứu tiếp theo cần thực hiện ROC/AUC để đánh giá tính ứng dụng lâm sàng một cách rõ ràng hơn.

## V. KẾT LUẬN

Nồng độ Troponin T và NT-proBNP thay đổi rõ rệt trước và sau can thiệp động mạch qua da ở bệnh nhân NMCT cấp. Sự gia tăng nồng độ Troponin T và NT-proBNP có ý nghĩa thống kê, đặc biệt ở nhóm bệnh nhân có tổn thương động mạch vành hẹp khít và rất khít. Các dấu ấn sinh học này có thể đóng vai trò quan trọng trong việc đánh giá mức độ tổn thương và theo dõi điều trị.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Vũ Điện Biên.** Mối liên quan giữa biến đổi nồng độ hs-CRP, Hs-Troponin T và NT-Pro NP trong tiên lượng tử vong 30 ngày sau nhồi máu cơ tim. Tạp chí Nội Khoa Việt Nam, tài liệu Hội nghị Khoa học Nội khoa Toàn quốc lần IX. 2015:336-342.
2. **Phạm Quang Tuấn, Nguyễn Tá Đông, Huỳnh Văn Minh.** Nghiên cứu mối liên quan giữa nồng độ hs-Troponin T và mức độ tổn thương động mạch vành ở bệnh nhân hội chứng vành cấp không ST chênh lên. Tạp chí Nội Khoa Việt Nam, Hội nghị Khoa học Nội khoa Toàn quốc lần thứ X. 2017:36-44.
3. **Pablo Avanzas at Antonia Sambolia, et al.** Comments on the 2020 ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Revista Espanola de Cardiologia.* 2021;74(6):482 - 487.
4. **Anantha Narayanan Santiago, Garcia Mahesh.** Role of High-sensitivity Cardiac Troponin in Acute Coronary Syndrome. *Cardiology.* 2019;13(1).
5. **Trần Việt An.** Nghiên cứu vai trò của NT-proBNP huyết thanh trong đánh giá tổn thương Động mạch vành và tiên lượng hội chứng vành cấp. Luận án Tiến sĩ y học, Đại học Y Dược Huế. 2009;
6. **Giao Thị Thoa.** Nghiên cứu nồng độ H-FABP trong chẩn đoán và tiên lượng nhồi máu cơ tim cấp. Luận án Tiến sĩ y học. 2018:68-93.
7. **Mitsunobu Kitamura, Noritake Hata, et al.** Different characteristics of cardiac biomarkers to decide and predict the culprit lesions in patients with suspicious acute coronary syndrome. *Heart Vessels.* 2016;31:907-917.
8. **Zhao Z, Lv M, Li X, Li M.** Impact of remote ischemic preconditioning on the T-lymphocyte mitochondrial damage index: a randomized clinical trial. *Signa Vitae.* 2025;21(1):32-38.
9. **Wanamaker BL Seth MM, Sukul D, et al.,** Relationship between troponin on presentation and in-hospital mortality in patients with ST-segment-elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *J Am Heart Assoc.* 2019;8:e013551.
10. **Judith Lamerz, Evangelos Giannitsis, Moritz Biener, et al.,** Prognostic value of elevated high-sensitivity cardiac troponin T levels in a low risk outpatient population with cardiovascular disease. Original scientific paper. 2018:1-7.

## MỘT SỐ YẾU TỐ LIÊN QUAN ĐẾN RỐI LOẠN NATRI, KALI MÁU Ở BỆNH NHÂN THẬN NHÂN TẠO CHU KỲ TRƯỚC KỲ LỌC MÁU

Bùi Thị Minh Phượng<sup>1</sup>, Phạm Huy Quyết<sup>1</sup>

### TÓM TẮT

**Mục tiêu:** Khảo sát tình trạng rối loạn natri, kali máu và một số yếu tố liên quan đến rối loạn natri, kali máu ở bệnh nhân thận nhân tạo chu kỳ trước kỳ lọc máu.

**Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Đối tượng: 84 bệnh nhân suy thận mạn, điều trị thận nhân tạo chu kỳ tại Bệnh viện Đại học Y Thái Bình.

**Phương pháp:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang, thu thập dữ liệu lâm sàng và xét nghiệm natri, kali máu. Các chỉ số natri và kali máu được xác định bằng máy phân tích điện giải EasyLyte PLUS Na/K/Cl Analyzer, sử dụng phương pháp miễn dịch huỳnh quang (fluorescence immunoassay) cho độ chính xác cao trong việc đo lường các điện giải này. Máy này đảm bảo đo được nồng độ natri (Na), kali (K) và clorua (Cl) trong mẫu máu với kết quả nhanh chóng và độ tin cậy cao.

### Kết quả:

Đặc điểm bệnh nhân: Nam chiếm 53,6%, nữ 46,4%. Nhóm tuổi >65 chiếm 29,8%, độ tuổi trung bình là 56,15±14,56.

Rối loạn điện giải: 20,2% bệnh nhân hạ natri máu, 37,9% tăng kali máu. Nồng độ kali trung bình là 5,02±0,61 mmol/l.

**Yếu tố liên quan:** Triệu chứng mệt mỏi có mối liên quan nghịch với natri máu. Huyết áp tâm trương và huyết áp tâm thu có mối liên quan thuận với natri máu. Thuốc ức chế men chuyển ảnh hưởng đến natri máu.

**Kết luận:** Rối loạn nồng độ natri và kali máu là vấn đề phổ biến ở bệnh nhân thận nhân tạo chu kỳ, và có mối liên quan chặt chẽ với các yếu tố như huyết áp, triệu chứng cơ năng và thuốc điều trị. Việc theo dõi chặt chẽ các yếu tố này là cần thiết để phát hiện sớm và điều chỉnh kịp thời, nhằm giảm thiểu nguy cơ biến chứng nghiêm trọng cho bệnh nhân.

**Từ khóa:** Rối loạn điện giải, natri máu, kali máu, thận nhân tạo, huyết áp, thuốc hạ huyết áp.

### SUMMARY

#### SOME FACTORS RELATED TO DISORDERS IN HYPERIODINESIS IN PERIODIC ARTIFICIAL KIDNEY PATIENTS BEFORE THE DIALYSIS PERIOD

**Objective:** Some factors related to disorders in hyperiodinesis in periodic artificial kidney patients before the dialysis period

**Subjects:** 84 patients with chronic kidney disease undergoing periodic hemodialysis at Thai Binh University of Medicine and Pharmacy Hospital.

**Method:** A cross-sectional descriptive study was conducted, collecting clinical data and blood sodium and potassium test results. Blood sodium and potassium levels were determined using the EasyLyte PLUS Na/K/Cl Analyzer, which employs fluorescence immunoassay for high

<sup>1</sup>Đại học Y Dược Thái Bình

Chịu trách nhiệm chính: Bùi Thị Minh Phượng

Email: phuongbtm@tbump.edu.vn

Ngày nhận bài: 26-5-2025

Ngày phản biện: 30-5-2025

Ngày duyệt bài: 8-6-2025

accuracy in measuring these electrolytes. This machine ensures accurate and reliable results for sodium (Na), potassium (K), and chloride (Cl) concentrations in blood samples.

### Results:

**Patient Characteristics:** Males accounted for 53.6%, and females 46.4%. The age group over 65 years accounted for 29.8%, with an average age of  $56.15 \pm 14.56$  years. **Electrolyte Disturbances:** 20.2% of patients had hyponatremia, and 37.9% had hyperkalemia. The average potassium level was  $5.02 \pm 0.61$  mmol/l.

**Related Factors:** Fatigue symptoms had an inverse correlation with sodium levels. Both systolic and diastolic blood pressures were positively correlated with sodium levels. Angiotensin-converting enzyme inhibitors affected sodium levels.

**Conclusion:** Disorders of blood sodium and potassium levels are common in patients undergoing periodic hemodialysis, and they are closely related to factors such as blood pressure, clinical symptoms, and medications. Close monitoring of these factors is essential for early detection and timely adjustment, in order to reduce the risk of serious complications for the patients.

**Keywords:** Electrolyte disturbance, blood sodium, blood potassium, hemodialysis, blood pressure, antihypertensive medications.

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh nhân suy thận mạn giai đoạn cuối phải điều trị bằng thận nhân tạo chu kỳ là một nhóm bệnh nhân có tỷ lệ mắc cao. Thận nhân tạo giúp loại bỏ các chất cặn bã và cân bằng điện giải trong cơ thể, tuy nhiên, việc điều trị này có thể gây ra những thay đổi lớn trong nồng độ điện giải, đặc biệt là natri và kali máu, điều này có thể ảnh hưởng trực tiếp

đến sức khỏe và chất lượng sống của bệnh nhân.

Rối loạn nồng độ natri và kali máu ở bệnh nhân thận nhân tạo chu kỳ đã được nhiều nghiên cứu chỉ ra là một vấn đề phổ biến và tiềm ẩn nhiều nguy cơ nguy hiểm, như tăng kali máu gây rối loạn nhịp tim, hoặc hạ natri máu dẫn đến phù não và các biến chứng khác [1]. Theo một nghiên cứu của Hsu et al. (2015) [2], hơn 40% bệnh nhân thận nhân tạo gặp phải tình trạng rối loạn điện giải, trong đó tăng kali máu là một trong các rối loạn phổ biến nhất.

Ngoài các yếu tố liên quan trực tiếp đến chức năng thận, nhiều nghiên cứu cũng chỉ ra rằng huyết áp, tình trạng dinh dưỡng, các bệnh lý đi kèm như đái tháo đường, và thuốc điều trị có thể tác động đến mức độ và sự thay đổi của natri, kali máu [3]. Việc nắm bắt các yếu tố này sẽ giúp các bác sĩ đưa ra chiến lược điều trị phù hợp, tối ưu hóa hiệu quả lọc máu và giảm thiểu các biến chứng liên quan đến rối loạn điện giải.

Mặc dù các nghiên cứu về rối loạn điện giải ở bệnh nhân thận nhân tạo đã được thực hiện ở nhiều quốc gia, nhưng tại Việt Nam, đặc biệt là tại các bệnh viện địa phương, còn thiếu các nghiên cứu sâu về mối liên quan giữa các yếu tố lâm sàng và rối loạn natri, kali máu. Do đó, nghiên cứu này nhằm tìm hiểu các yếu tố liên quan đến rối loạn điện giải ở bệnh nhân thận nhân tạo chu kỳ tại Bệnh viện Đại học Y Thái Bình trong năm 2024, với hy vọng cung cấp thêm thông tin giúp cải thiện quá trình điều trị và chăm sóc bệnh nhân.

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 2.1. Đối tượng nghiên cứu

Đối tượng nghiên cứu là 84 bệnh nhân suy thận mạn giai đoạn cuối đang điều trị

thận nhân tạo chu kỳ tại Bệnh viện Đại học Y Thái Bình trong năm 2024.

Tiêu chí lựa chọn bao gồm: bệnh nhân có chỉ định chạy thận nhân tạo chu kỳ, không mắc các bệnh lý cấp tính có thể làm sai lệch kết quả nghiên cứu.

## 2.2. Phương pháp nghiên cứu

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

**Cỡ mẫu:** được tính toán theo công thức xác định một tỷ lệ:

$$n = Z^2 \frac{p(1-p)}{d^2}$$

Trong đó:

n: là cỡ mẫu nghiên cứu

Z: là hệ số tin cậy tính theo  $\alpha$ , chọn  $\alpha = 0,05$ . Tra bảng ta có  $Z = 1,96$ .

d: sai số tin cậy tuyệt đối, chọn  $d = 0,08$ .

p: Tỷ lệ bệnh nhân có rối loạn thành phần điện giải.

Theo nghiên cứu của Phạm Minh Hùng và cộng sự (2022), tỷ lệ bệnh nhân BTMGĐC có rối loạn kali máu là 58%. Tương ứng  $p=0,58$  [4]. Thay số vào công thức  $n=74$ .

Thực tế, nhóm nghiên cứu thu thập được cỡ mẫu là 84.

**Chỉ số và biến số:** Các chỉ số nghiên cứu bao gồm nồng độ natri và kali máu, huyết áp, triệu chứng lâm sàng (mệt mỏi, phù, đau đầu, v.v.), mức lọc cầu thận, và các yếu tố như tình trạng dinh dưỡng, thuốc điều trị.

**Nồng độ natri và kali máu:** Được xác định bằng máy phân tích điện giải EasyLyte PLUS Na/K/Cl Analyzer, sử dụng phương pháp miễn dịch huỳnh quang.

### Xử lý số liệu:

Dữ liệu được thu thập từ hồ sơ bệnh án và các xét nghiệm cận lâm sàng. Các số liệu được nhập và phân tích bằng phần mềm SPSS 22.0 để tính toán các chỉ số thống kê mô tả (tần suất, tỷ lệ phần trăm, trung bình  $\pm$  độ lệch chuẩn) và kiểm tra mối liên quan giữa các yếu tố bằng kiểm định chi-square và hệ số tương quan Pearson.

### Vấn đề đạo đức:

Nghiên cứu được thực hiện sau khi được sự đồng ý của Hội đồng đề tài cơ sở trong nghiên cứu y học của Bệnh viện Đại học Y Thái Bình. Tất cả bệnh nhân tham gia nghiên cứu đều đã được giải thích về mục tiêu nghiên cứu và đảm bảo tính bảo mật, quyền lợi của bệnh nhân trong suốt quá trình nghiên cứu.

## III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

**Bảng 1. Phân bố nguyên nhân gây suy thận mạn của đối tượng nghiên cứu (n=84)**

Nguyên nhân	Số lượng	Tỷ lệ %
Viêm cầu thận mạn, viêm thận bể thận mạn	53	61,9
Sỏi tiết niệu	10	11,9
Tăng huyết áp	3	3,6
Đái tháo đường	6	7,1
Lupus ban đỏ	2	2,4
Bệnh thận đa nang	3	3,6
Không nhớ hoặc không xác định	7	9,5

**Nhận xét:** BN có nguyên nhân là viêm cầu thận mạn, bể thận mạn chiếm 61,9%, sau đó là sỏi tiết niệu chiếm 11,9%. Các nguyên nhân khác đều dưới 10%.

**Bảng 2. Giá trị trung bình của nồng độ các chất điện giải (n=84)**

Chỉ số (mmol/l)	X±SD	Min	Max
Natri	137,8±5,4	121	149
Kali	5,02±0,61	3,6	7,3

**Nhận xét:** Chỉ số Natri trung bình là 137,8±5,4mmol/l, giá trị cao nhất là 149 mmol/l, giá trị thấp nhất là 121 mmol/l. Chỉ số Kali trung bình là 5,02±0,61mmol/l, giá trị cao nhất là 7,3 mmol/l, giá trị thấp nhất là 3,6 mmol/l.

**Bảng 3. Phân bố rối loạn nồng độ Natri máu theo mức độ (n=84)**

Chỉ số (mmol/l)		Số lượng	Tỷ lệ %	X±SD
Natri < 135	Nặng	0	0	0
	Vừa	0	0	0
	Nhẹ	17	20,2	129,29±3,22
<b>135 ≤ Natri ≤ 145</b>		62	73,8	139,37±2,90
<b>Natri &gt; 145</b>		5	6,0	147,2±1,31

**Nhận xét:** Có 20,2% BN hạ natri máu với nồng độ natri máu trung bình là 129,29±3,22 mmol/l và 6,0% BN tăng natri máu với nồng độ kali máu trung bình là 147,2±1,31 mmol/l.

**Bảng 4. Phân bố rối loạn nồng độ Kali máu theo mức độ (n=84)**

Chỉ số (mmol/l)		Số lượng	Tỷ lệ %	X±SD
<b>Kali &lt; 3,5</b>		0	0	0
<b>3,5 ≤ Kali ≤ 5</b>		53	63,1	4,60±0,32
Kali > 5	Nặng	10	32,3	6,35±0,401
	Vừa	8	25,8	5,650±0,076
	Nhẹ	13	41,9	5,308±0,144

**Nhận xét:** Không có BN hạ kali máu, trong khi đó, có 37,9% bệnh nhân tăng kali máu với nồng độ kali trung bình là 5,73±0,52 mmol/l, còn lại 63,1% BN có nồng độ kali máu bình thường với nồng độ trung bình là 4,60±0,32 mmol/l.

**Bảng 5. Phân bố rối loạn nồng độ natri máu và rối loạn nồng độ kali máu (n=84)**

Nồng độ Kali máu \ Nồng độ Natri máu	Hạ Natri máu		Bình thường		Tăng Natri máu		Tổng	
	Số lượng	Tỷ lệ %	Số lượng	Tỷ lệ %	Số lượng	Tỷ lệ %	Số lượng	Tỷ lệ %
Bình thường	10	11,9	39	46,4	4	4,8	53	63,1
Tăng Kali máu	7	8,3	23	27,4	1	1,2	31	36,9
<b>Tổng</b>	17	20,2	62	73,8	5	6,0	84	100

**Nhận xét:** Có 46,4% bệnh nhân không mắc rối loạn điện giải nào. Có 44,0% bệnh nhân mắc một rối loạn điện giải và 9,6% bệnh nhân gặp hai rối loạn điện giải.

**Bảng 6. Mối liên quan giữa nồng độ Natri máu và triệu chứng cơ năng (n=84)**

Triệu chứng cơ năng	Nồng độ Natri máu	
	Hệ số r	p
Mệt mỏi	-0,230	0,045
Phù	0,070	0,525
Đau đầu	0,004	0,971
Nôn	-0,001	0,990
Đau ngực	-0,038	0,733
Tiểu nhiều	-0,135	0,221

**Nhận xét:** Triệu chứng mệt mỏi và nồng độ natri máu có mối liên quan nghịch ( $r = -0,23$ ) có ý nghĩa thống kê.

**Bảng 7. Mối liên quan giữa nồng độ Natri máu và một số yếu tố (n=84)**

Các yếu tố	Nồng độ Natri máu	
	Hệ số r	p
Nồng độ hemoglobin (g/l)	0,088	0,425
Huyết áp tâm thu (mmHg)	0,233	0,033
Huyết áp tâm trương (mmHg)	0,249	0,022
Nồng độ Albumin máu (g/l)	0,143	0,193
Nồng độ Ure trong máu (mmol/l)	-0,014	0,899
Nồng độ Creatinine trong máu ( $\mu\text{mol/l}$ )	0,121	0,272
Mức lọc cầu thận (ml/phút/1,73m <sup>2</sup> )	0,078	0,480

**Nhận xét:** Huyết áp tâm trương và huyết áp tâm thu liên quan thuận có ý nghĩa thống kê với nồng độ natri máu với hệ số tương quan lần lượt là 0,233; 0,249.

**Bảng 8. Mối liên quan giữa nồng độ Natri máu và thuốc hạ huyết áp đang sử dụng của bệnh nhân (n=84)**

Nhóm thuốc	Tên thuốc	n	Nồng độ Natri máu	
			Hệ số r	p
Ức chế men chuyển	Peridopril	30	0,230	0,035
	Amlordipin	18	0,064	0,563
Chẹn kênh Calci	Nifedipin	12	0,039	0,721
	Metoprolol	15	0,121	0,272
Chẹn thụ thể beta-1	Indapamide	25	-0,033	0,768

**Nhận xét:** Trong các nhóm thuốc bệnh nhân hạ huyết áp đang sử dụng, có mối liên quan giữa nồng độ Natri máu và nhóm thuốc ức chế men chuyển  $p = 0,035 < 0,05$ . Các nhóm thuốc khác chưa phát hiện mối liên quan.

#### IV. BÀN LUẬN

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy rối loạn điện giải, đặc biệt là tăng kali máu và hạ natri máu, là những vấn đề phổ biến ở bệnh nhân thận nhân tạo chu kỳ. Tần

suất rối loạn điện giải này tương đồng với nhiều nghiên cứu quốc tế gần đây, cho thấy tính chất nghiêm trọng và phổ biến của các vấn đề này trong điều trị thận nhân tạo. Khoảng 37,9% bệnh nhân của chúng tôi gặp tình trạng tăng kali máu, điều này là một yếu tố nguy cơ lớn đối với biến chứng tim mạch, đặc biệt là rối loạn nhịp tim, như đã được chỉ ra trong các nghiên cứu của Zhang et al. (2023) [5]. Nghiên cứu này cũng ghi nhận rằng các triệu chứng lâm sàng như chuột rút và hội hộp trống ngực có thể xảy ra ở bệnh nhân có mức kali máu cao, mặc dù nhiều bệnh nhân không có triệu chứng rõ rệt. Điều này cho thấy sự cần thiết của việc theo dõi điện giải cẩn thận, ngay cả khi bệnh nhân không có triệu chứng lâm sàng rõ ràng.

**Rối loạn natri máu:** Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy 20,2% bệnh nhân có mức natri máu dưới 135 mmol/l, tức là tình trạng hạ natri máu, trong khi phần lớn bệnh nhân (73,8%) có mức natri máu trong phạm vi bình thường (135-145 mmol/l). Tình trạng hạ natri máu này thường liên quan đến các yếu tố như mất nước, sử dụng thuốc lợi tiểu, hoặc sự thay đổi đột ngột trong huyết động, điều này phù hợp với những phát hiện trong nghiên cứu của Palmer et al. (2023) [6]. Hạ natri máu có thể dẫn đến các biến chứng nghiêm trọng như phù não, rối loạn thần kinh và giảm khả năng tự điều chỉnh của cơ thể, đặc biệt là trong bối cảnh điều trị thận nhân tạo. Vì vậy, việc kiểm soát nồng độ natri trong máu là yếu tố then chốt để giảm thiểu các rủi ro này.

**Mối quan hệ giữa huyết áp và nồng độ điện giải:** Một điểm nổi bật trong nghiên cứu của chúng tôi là mối quan hệ thuận giữa huyết áp và nồng độ natri máu. Cụ thể, huyết áp tâm thu và huyết áp tâm trương có mối liên quan trực tiếp với nồng độ natri máu ( $p$

$= 0,033$  và  $p = 0,022$ ), cho thấy rằng bệnh nhân có huyết áp cao có xu hướng duy trì mức natri máu bình thường hơn. Các nghiên cứu trước đây cũng đã chỉ ra rằng huyết áp cao có thể làm giảm nguy cơ hạ natri máu, tuy nhiên, cần thận trọng trong việc điều chỉnh huyết áp ở bệnh nhân thận nhân tạo, vì huyết áp quá cao cũng có thể gây tổn thương mạch máu và thận, như đã được đề cập trong các nghiên cứu của Zhang et al. (2023) [5].

**Ảnh hưởng của thuốc điều trị đến rối loạn điện giải:** Một phát hiện quan trọng khác là mối liên quan giữa thuốc ức chế men chuyển (ACE inhibitors) và nồng độ natri máu. Kết quả nghiên cứu cho thấy nhóm bệnh nhân sử dụng thuốc ACE inhibitors có mối liên quan đáng kể với nồng độ natri máu ( $p = 0,035$ ). Điều này phù hợp với nghiên cứu của Liang et al. (2022) [6], khi thuốc ACE inhibitors có thể giúp duy trì huyết áp ổn định và giảm thiểu tình trạng hạ natri máu do tác dụng điều chỉnh huyết áp của chúng trong bệnh nhân thận nhân tạo chu kỳ. Tuy nhiên, cũng cần lưu ý rằng thuốc lợi tiểu, một loại thuốc khác được sử dụng phổ biến trong điều trị thận nhân tạo, lại có thể làm tăng nguy cơ rối loạn kali máu, như đã chỉ ra trong nghiên cứu của Liang et al. (2022), khi thuốc lợi tiểu có thể gây giảm bài tiết kali và tăng nguy cơ tăng kali máu ở bệnh nhân có chức năng thận suy giảm.

**Mối liên quan giữa mức lọc cầu thận và rối loạn điện giải:** Trong nghiên cứu này, mức lọc cầu thận (MLCT) thấp ( $<5$  ml/phút/1,73m<sup>2</sup>) là một yếu tố có mối liên quan với tăng kali máu, với 74,2% bệnh nhân có MLCT thấp gặp tình trạng tăng kali máu. Tuy nhiên, không có mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa mức lọc cầu thận và rối loạn natri máu ( $p = 0,269$ ). Điều này có thể giải thích một phần vì tình trạng lọc thận yếu

không chỉ ảnh hưởng đến việc thải kali mà còn có thể gây ra sự tích tụ các chất cặn bã trong cơ thể, dẫn đến thay đổi trong nồng độ các chất điện giải, đặc biệt là kali.

**Tầm quan trọng của việc theo dõi và điều chỉnh điện giải:** Từ những kết quả trên, có thể thấy rằng việc theo dõi sát sao và điều chỉnh kịp thời các rối loạn natri và kali máu là cực kỳ quan trọng đối với bệnh nhân thận nhân tạo chu kỳ. Các nghiên cứu gần đây cũng nhấn mạnh sự cần thiết của việc phát triển các phương pháp điều trị tối ưu, không chỉ để điều chỉnh các rối loạn điện giải mà còn để phòng ngừa các biến chứng nghiêm trọng như rối loạn nhịp tim và phù não. Điều này đòi hỏi sự phối hợp chặt chẽ giữa bác sĩ, điều dưỡng và bệnh nhân trong việc quản lý các yếu tố nguy cơ và điều chỉnh phương pháp điều trị phù hợp.

## V. KẾT LUẬN

Rối loạn natri và kali máu là vấn đề phổ biến và có ảnh hưởng lớn đến sức khỏe của bệnh nhân thận nhân tạo chu kỳ tại Bệnh viện Đại học Y Thái Bình. Có 37,9% bệnh nhân có tăng kali máu và 20,2% bệnh nhân gặp tình trạng hạ natri máu, điều này phản ánh sự thay đổi đáng kể trong nồng độ điện giải ở nhóm bệnh nhân này. Các yếu tố như huyết áp, thuốc điều trị và mức lọc cầu thận có mối liên quan rõ rệt đến sự thay đổi điện giải, đặc biệt là natri và kali máu.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Tiange Chen, Xuefeng Sun, Sian Tsuei, et. al** (2025). Care for end-stage kidney disease in China: progress, challenges, and recommendations. *Health Policy*, 54, pp.1-11.
2. **Hsu, C. M., Li, S., & Chen, H. Y.** (2015), "Electrolyte abnormalities in hemodialysis patients: A systematic review.", *American Journal of Nephrology*. 41(5), pp. 365-372.
3. **Jeffrey Perl<sup>1</sup>, Edwina A. Brown<sup>2</sup>, Christopher T. Chan, et.al.** (2023), " Home dialysis: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference", *Kidney International*, 103(5), pp. 842-858.
4. **Phạm Minh Hùng** (2022), "Mô tả đặc điểm lâm sàng cận lâm sàng của bệnh nhân bệnh thận mạn giai đoạn cuối điều trị tại Bệnh viện Đa khoa tỉnh Hải Dương", đề tài khoa học cấp cơ sở, trường Đại học Kỹ thuật y tế Hải Dương.
5. **Zhang, X., & Yuan, Y.** (2023), "Effect of replacement therapy and hemodialysis on electrolyte disturbances. ", *Frontiers in Pharmacology*. 14(1), pp. 1122778.
6. **Liang, Y., Gan, L., Shen, Y., Li, W., Zhang, D., & Li, Z.** (2022). "Clinical characteristics and management of hemodialysis patients with pre-dialysis hypertension: a multicenter observational study." *Nephrology Dialysis Transplantation*, 37(5), 785-792.

## ẢNH HƯỞNG CỦA CÁC BIẾN THỂ HEMOGLOBIN BẤT THƯỜNG HAY GẶP ĐỐI VỚI KẾT QUẢ HbA1c

Nguyễn Quang Hiếu<sup>1,2</sup>, Nguyễn Đức Tuấn<sup>1,3</sup>, Nguyễn Thị Ngọc Lan<sup>1,3</sup>

### TÓM TẮT

**Đặt vấn đề:** Các phương pháp, thiết bị xét nghiệm không phát hiện ra bất thường của hemoglobin thì có thể đưa ra kết quả HbA1c giảm hoặc tăng giả tạo gây ảnh hưởng đến việc chẩn đoán cũng như điều trị đái tháo đường. **Mục tiêu:** Khảo sát ảnh hưởng của các biến thể Hemoglobin (Hb) bất thường hay gặp đối với kết quả xét nghiệm HbA1c. **Đối tượng, phương pháp nghiên cứu:** Phương pháp nghiên cứu thực nghiệm trên 135 mẫu bệnh phẩm có biến thể Hb. **Kết quả:** Mẫu có biến thể HbF, HbE đơn độc, hệ số R-squared của các phương pháp xét nghiệm HbA1c gồm điện di mao quản, HPLC trao đổi ion, miễn dịch đo độ đục đều rất thấp (<0,1). Độ lệch, hệ số tương quan giữa các phương pháp theo từng cặp trên 2 loại mẫu trên đều có độ lệch < 3% và hệ số tương quan tốt (>0.75). Mẫu có đồng thời cả biến thể HbE, HbF trên cả 3 phương pháp đều có tỷ lệ mẫu lỗi cao, độ lệch hệ số tương quan theo từng cặp đều không tốt, tất cả độ lệch > 5% hệ số tương quan < 0.75. **Kết luận:** Mẫu có biến thể HbE hoặc HbF ít ảnh hưởng, mẫu có đồng thời cả biến thể HbE, HbF ảnh hưởng rõ rệt đến kết quả xét nghiệm HbA1c trên cả 3 phương pháp xét nghiệm HbA1c là điện di mao quản, HPLC trao đổi ion, miễn dịch đo độ đục. **Từ khóa:** HbA1c, HbF, HbE

### SUMMARY

#### IMPACT OF COMMON ABNORMAL HEMOGLOBIN VARIANTS ON HbA1c RESULTS

**Background:** Testing methods, devices that do not detect hemoglobin abnormalities may give falsely low or high HbA1c results, affecting the diagnosis and treatment of diabetes. **Objective:** To investigate the influence of common abnormal Hemoglobin (Hb) variants on HbA1c testing. **Subjects and methods:** Experimental research on 135 patient samples with Hb variants. **Results:** Samples with isolated HbF and HbE variants, the R-squared coefficients of HbA1c testing methods including capillary electrophoresis, ion exchange HPLC, and turbidimetric immunoassay were all very low (<0.1). The deviation and correlation coefficients between the methods in pairs on the above two types of samples all had a deviation <3% and a good correlation coefficient (>0.75). Samples with both HbE and HbF variants on all 3 methods had a high rate of sample errors, the deviation of the correlation coefficient for each pair was not good, all deviations >5% correlation coefficient <0.75. **Conclusion:** Samples with HbE or HbF variants had little effect, samples with both HbE and HbF variants had a clear effect on HbA1c results on all 3 HbA1c testing methods: capillary electrophoresis, ion exchange HPLC, and turbidimetric immunoassay.

**Keywords:** HbA1c, HbF, HbE

### I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Xét nghiệm HbA1c là một chỉ số quan

<sup>1</sup>Bộ môn Hóa Sinh, Trường Đại học Y Hà Nội

<sup>2</sup>Khoa xét nghiệm, Bệnh viện ĐKQT Thu Cúc

<sup>3</sup>Khoa xét nghiệm, Bệnh viện Đại học Y Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thị Ngọc Lan

Email: ngoclannguyen@hmu.edu.vn

Ngày nhận bài: 1-6-2025

Ngày phản biện: 5-6-2025

Ngày duyệt bài: 8-6-2025

trọng trong chẩn đoán và theo dõi điều trị đái tháo đường.<sup>1</sup> Hiện nay, có phương pháp định lượng HbA1c như phương pháp miễn dịch, phương pháp enzym, phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao trao đổi ion, phương pháp sắc ký lỏng ái lực Boronat, phương pháp điện di mao quản.

Trên thế giới có khoảng 7% dân số có các loại hemoglobin (Hb) bất thường.<sup>2</sup> Các loại Hb bất thường là một trong những yếu tố có thể ảnh hưởng tới kết quả HbA1c, đặc biệt mỗi loại Hb có thể có ảnh hưởng khác nhau tới các phương pháp xét nghiệm HbA1c khác nhau. Do đó, đây là một vấn đề rất được quan tâm trong quản lý chất lượng xét nghiệm HbA1c, đặc biệt khi Việt Nam là nước có tỷ lệ người có bất thường Hb cao. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này với mục tiêu khảo sát ảnh hưởng của các biến thể Hb bất thường hay gặp đối với xét nghiệm HbA1c.

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 2.1. Đối tượng nghiên cứu

Mẫu bệnh phẩm sử dụng là mẫu bệnh phẩm lưu, được thực hiện xét nghiệm điện di Huyết sắc tố của các cơ sở y tế. Dựa trên kết quả điện di, các mẫu được chọn thuộc:

- Nhóm 1: Bệnh nhân có kết quả điện di HbF bất thường (HbF > 1%)
- Nhóm 2: Bệnh nhân có kết quả điện di HbE bất thường (có HbE)
- Nhóm 3: Bệnh nhân có kết quả điện di HbE và HbF bất thường (HbF > 1%, có HbE)

### 2.2. Phương pháp nghiên cứu

- **Thiết kế nghiên cứu:** Nghiên cứu thực nghiệm

- **Thời gian, địa điểm nghiên cứu:** Tháng 10/2023 – 6/2024 tại Viện Huyết học

truyền máu trung ương, Bệnh viện Đại học Y Hà Nội.

- **Phương pháp chọn mẫu và cỡ mẫu nghiên cứu:** Chọn mẫu thuận tiện, cỡ mẫu tối thiểu 30 mẫu bệnh phẩm đáp ứng tiêu chuẩn lựa chọn cho mỗi nhóm.

- **Biến số và chỉ số nghiên cứu:**

Thông tin mẫu bệnh phẩm: Đặc điểm Hb của mẫu bệnh phẩm

Thông tin xét nghiệm: kết quả phân tích HbA1c của mẫu bệnh phẩm bằng các phương pháp điện di mao quản, HPLC trao đổi ion và miễn dịch đo độ đục

Kết quả đánh giá ảnh hưởng của biến thể Hb trên các phương pháp xét nghiệm HbA1c: phân tích hồi quy tuyến tính (R-Square, hệ số hồi quy), đánh giá độ chệch giữa các cặp phương pháp, đánh giá tỷ lệ lỗi trong quá trình phân tích

- **Quy trình nghiên cứu:** Thu thập mẫu bệnh phẩm đáp ứng tiêu chuẩn. Mẫu bệnh phẩm được vận chuyển tới Bệnh viện Đại học Y Hà Nội trong vòng 24h sau khi lấy mẫu. Mẫu bệnh phẩm được thực hiện xét nghiệm HbA1c theo phương pháp điện di mao quản, HPLC trao đổi ion và miễn dịch đo độ đục tương ứng với 3 hệ thống máy xét nghiệm HbA1c là Tosho, Arkray, Roche c513. Cuối cùng, kết quả xét nghiệm được thu thập và phân tích

- **Phương pháp xử lý và phân tích số liệu:** Thu thập và xử lý số liệu trên phần mềm Exel 2016, SPSS 20.0

- **Đạo đức nghiên cứu:** Toàn bộ thông tin nghiên cứu được bảo mật và không ảnh hưởng tới quá trình điều trị bệnh nhân.

## III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

**Bảng 3.1: Phân tích hồi quy kết quả HbA1c của mẫu có biến thể HbF**

Phương pháp	n	HbA1c %			R-square	Hệ số hồi quy
		Min	Max	Mean±SD		
Điện di mao quản	40	4.1	6.4	5.30±0.47	0.029	0.595
HPLC trao đổi ion	40	4.3	6.2	5.28±0.38	0.001	-0.0072
Miễn dịch đo độ đục	40	4.01	6.2	5.26±0.39	0.02	-0.523
p-Value				0.914		

**Nhận xét:** R-squared khi đánh giá ảnh hưởng của biến thể HbF đến các phương pháp điện di mao quản là 0.029; HPLC trao đổi ion là 0.001; miễn dịch đo độ đục là 0.02

**Bảng 3.2: Độ lệch và mối tương quan của kết quả HbA1c giữa các phương pháp trên mẫu bệnh phẩm có HbF**

Phương pháp	Bias %	Phương trình tương quan	Pearson Correlation
Điện di mao quản- HPLC trao đổi ion	0.86	$y = 1.11x - 0.58$	0.9084
Điện di mao quản- Miễn dịch đo độ đục	0.21	$y = 1.05x - 0.24$	0.8802
HPLC trao đổi ion- Miễn dịch đo độ đục	0.51	$y = 0.88x + 0.64$	0.9035

**Nhận xét:** Độ lệch giữa các phương pháp: Điện di mao quản- HPLC trao đổi ion 0.86%, Điện di mao quản- Miễn dịch đo độ đục: 0.21%, HPLC trao đổi ion- Miễn dịch đo độ đục: 0.86%.

**Bảng 3.3: Phân tích hồi quy kết quả HbA1c của mẫu có biến thể HbE**

Phương pháp	n	HbA1c %			R-square	Hệ số hồi quy
		Min	Max	Mean±SD		
Điện di mao quản	40	3.5	6.4	5.37±0.430	0.0815	-0.0524
HPLC trao đổi ion	40	4.1	6.3	5.38±0.367	0.0264	0.0374
Miễn dịch đo độ đục	40	4.15	6.19	5.43±0.374	0.0350	-0.0075
p-Value				0.815		

**Nhận xét:** R-squared khi đánh giá ảnh hưởng của biến thể HbE đến phương pháp điện di mao quản là 0.081; HPLC trao đổi ion là 0.026, miễn dịch đo độ đục là 0.035.

**Bảng 3.4: Độ lệch và mối tương quan của kết quả HbA1c giữa các phương pháp trên mẫu bệnh phẩm có HbF**

Phương pháp	Bias %	Phương trình tương quan	Pearson Correlation
Điện di mao quản- HPLC trao đổi ion	0.33	$y = 1.09x - 0.48$	0.928
Điện di mao quản- Miễn dịch đo độ đục	1.02	$y = 0.99x - 0.01$	0.864
HPLC trao đổi ion- Miễn dịch đo độ đục	0.70	$y = 0.78x + 1.19$	0.794

**Nhận xét:** Độ lệch giữa các phương pháp: Điện di mao quản- HPLC trao đổi ion 0.33%, Điện di mao quản- Miễn dịch đo độ đục: 1.02%, HPLC trao đổi ion- Miễn dịch đo độ đục: 0.7%.

**Bảng 3.5. Tỷ lệ không đưa ra được báo cáo kết quả của nhóm mẫu có đồng thời biến thể HbE và HbF**

Phương pháp	Tổng số mẫu	Số mẫu kết quả lỗi	Tỷ lệ %
Điện di mao quản	45	21	43.7%
HPLC trao đổi ion	45	16	33.3%
Miễn dịch đo độ đục	45	17	37.7%

**Nhận xét:** Khi phân tích mẫu có đồng thời biến thể HbE và HbF bằng các phương pháp điện di mao quản, HPLC trao đổi ion và miễn dịch đo độ đục, tỷ lệ mẫu cảnh báo lỗi / không đưa ra được báo cáo kết quả lần lượt là 43.7%, 33.3%, 37.7%.

**Bảng 3.6: Độ lệch và mối tương quan của kết quả HbA1c giữa các phương pháp trên mẫu bệnh phẩm có đồng thời biến thể HbE, HbF**

	Bias %	Pearson Correlation
Điện di mao quản- HPLC trao đổi ion	5.63	0.471
Điện di mao quản- Miễn dịch đo độ đục	12.91	0.747
HPLC trao đổi ion- Miễn dịch đo độ đục	6.89	0.515

**Nhận xét:** Độ lệch giữa các phương pháp: Điện di mao quản- HPLC trao đổi ion 5.63%, Điện di mao quản- Miễn dịch đo độ đục: 12.91%, HPLC trao đổi ion- Miễn dịch đo độ đục: 6.89%.

#### IV. BÀN LUẬN

Tình trạng tăng nồng độ HbF là phổ biến, đặc biệt ở nhóm bệnh nhân beta-Thalassemia. Khi đánh giá ảnh hưởng của HbF tới kết quả xét nghiệm HbA1c, kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy, hệ số xác định R-squared và hệ số hồi quy thu được đối với các phương pháp xét nghiệm HbA1c gồm điện di mao quản, HPLC trao đổi ion, miễn dịch đo độ đục đều rất thấp, điều này cho thấy biến thể HbF không có tác động đáng kể đến kết quả HbA1c trên cả ba phương pháp trên. Kết quả trên tương đồng với nghiên cứu của Sabath cho thấy xét nghiệm HbA1c ở những bệnh nhân có HbF tăng cao không bị ảnh hưởng khi sử dụng phương pháp xét nghiệm HPLC.<sup>1</sup> Khi so sánh theo từng cặp, chúng tôi ghi nhận độ chệch Bias% khi so sánh giá trị trung bình của từng cặp phương pháp với nhau đều dưới

ngưỡng < 3% tương ứng với 50% giá trị TEa theo CAP, từ đó cho thấy các phương pháp có kết quả tương đồng nhau. Kết quả trên tương đồng với nghiên cứu của Nadzimah Mohd Nasir và cộng sự cho thấy không có sự khác biệt giữa giá trị HbA1c thực hiện bằng phương pháp HPLC và xét nghiệm miễn dịch đo độ đục ở những bệnh nhân có HbF tăng.<sup>2</sup>

Huyết sắc tố E (HbE) là một bệnh huyết sắc tố di truyền phổ biến ở khu vực Đông Nam Á. Trong nghiên cứu này, chúng tôi cũng ghi nhận mẫu có HbE đơn độc ít tác động đến kết quả HbA1c khi thực hiện xét nghiệm trên cả ba phương pháp xét nghiệm HbA1c. Khi so sánh theo từng cặp, chúng tôi ghi nhận độ chệch Bias% khi so sánh giá trị trung bình của từng cặp phương pháp với nhau đều dưới ngưỡng < 3%, từ đó cho thấy các phương pháp có kết quả tương đồng nhau. Kết quả trên tương đồng với tác giả Đào Huyền Quyên, độ chệch giữa phương pháp HPLC và miễn dịch đo độ đục với mẫu có biến thể HbE là 2.6%. Hay nghiên cứu Manthana Mitchai và cộng sự cũng cho thấy không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi so sánh kết quả HbA1c trên mẫu bệnh

phẩm có HbE khi phân tích bằng phương pháp miễn dịch đo độ đục và điện di mao quản.<sup>3</sup> Tuy nhiên, một số nghiên cứu ghi nhận ảnh hưởng của biến thể HbE với kết quả HbA1c như nghiên cứu của Vũ Đình Trung.<sup>4</sup> Lý giải cho sự khác biệt này có thể do sự khác biệt của quần thể nghiên cứu, đặc biệt khi các nghiên cứu trước đây đã ghi nhận dạng dị hợp biến thể HbE (HbEA) không ảnh hưởng đến kết quả HbA1c nhưng dạng đồng hợp tử của biến thể HbE (HbEE) có ảnh hưởng đến kết quả HbA1c.<sup>5</sup> Đồng thời đây cũng là một hạn chế trong nghiên cứu này đó là chúng tôi chưa xác định được kiểu gene của người mang biến thể HbE là đồng hợp tử hay dị hợp tử.

Khi phân tích mẫu có đồng thời biến thể HbE và HbF trên 3 phương pháp xét nghiệm HbA1c, chúng tôi ghi nhận cả 3 phương pháp đều có tỷ lệ mẫu không đưa ra được báo cáo kết quả HbA1c rất cao, lần lượt là 43.7%, 33.3%, 37.7%. Tiến hành đánh giá độ chệch giữa các cặp phương pháp, chúng tôi ghi nhận độ chệch lớn, tất cả đều trên 5%, không đạt tiêu chuẩn dưới 3%. Đánh giá hệ số tương quan Pearson từng cặp của 3 phương pháp cho thấy tất cả đều có hệ số tương quan dưới 0.75. Những kết quả trên cho thấy, mẫu có cả biến thể HbE và HbF ảnh hưởng rõ rệt đến kết quả HbA1c trên cả 3 phương pháp điện di mao quản, HPLC và miễn dịch đo độ đục. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi đồng thuận với báo cáo từ một số nghiên cứu trước đây khi nhận thấy rằng sự phối hợp hoặc gia tăng nồng độ Hemoglobin bất thường làm tăng ảnh hưởng của chúng tới kết quả xét nghiệm HbA1c như nghiên cứu của Higgins cho thấy tỷ lệ Hb F

lên đến 8% chỉ tạo ra sự khác biệt nhỏ trong kết quả HbA1c nhưng sự khác biệt tăng lên rõ rệt khi Hb F > 10% đặc biệt khi Hb F > 20%<sup>6</sup>.

## V. KẾT LUẬN

Mẫu có biến thể HbE, HbF đơn độc ít ảnh hưởng trong khi mẫu bệnh phẩm có đồng thời biến thể HbE, HbF ảnh hưởng rõ rệt đến kết quả HbA1c trên cả 3 phương pháp xét nghiệm HbA1c là điện di mao quản, HPLC trao đổi ion, miễn dịch đo độ đục.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Sabath DE.** Case Study: Artificially Low Hemoglobin in a Patient with High Hemoglobin F. *Clin Diabetes.* 2000;18(4): 179-179.
2. **Nasir NM, et al.** Hemoglobin variants detected by HbA1c analysis and the effects on HbA1c measurements. *Int J Diabetes Dev Ctries.* 2010;30(2):86-90.
3. **Mitchai M, Suwansaksri N, Seanseeha S, et al.** Misleading HbA1c Measurement in Diabetic Patients with Hemoglobin Variants. *Med Sci.* 2021;9(2):43.
4. **Vũ Đình Trung, et al.** Tổng quan về các phương pháp định lượng HbA1c. *Tạp Chí Dược Học Cần Thơ.* 2022;(45):222-232.
5. **Pravatmuang P, et al.** Effect of HbE and HbH on HbA1C level by ionic exchange HPLC comparing to immunoturbidimetry. *Clin Chim Act.* 2001;313(1):171-178.
6. **Higgins T, et al.** Challenges in HbA1c analysis and reporting: An interesting case illustrating the many pitfalls. *Clin Biochem.* 2008;41(13):1104-1106.

## NGHIÊN CỨU CÁC CHỈ SỐ SINH XƠ VỮA TRÊN BỆNH NHÂN TIỀN ĐÁI THÁO ĐƯỜNG

Nguyễn Hoàng Anh<sup>1</sup>, Trần Thị Kim Loan<sup>2</sup>,  
Nguyễn Thị Hồng Thùy<sup>3</sup>, Phù Thị Hoa<sup>3</sup>

### TÓM TẮT

**Mục tiêu:** Đánh giá các chỉ số sinh xơ vữa, rối loạn lipid máu trên bệnh nhân tiền đái tháo đường và khảo sát mối liên quan giữa các chỉ số sinh xơ vữa với một số yếu tố nguy cơ tim mạch trên bệnh nhân tiền đái tháo đường. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang trên 152 bệnh nhân được chẩn đoán tiền ĐTĐ. **Kết quả:** Tỷ lệ rối loạn lipid máu 90,8%; tỷ lệ rối loạn các chỉ số sinh xơ vữa: CRI-I chiếm cao nhất 89,5%, NonHDL-C 83,6%, AC 67,8%; AIP 59,9% và CRI-II 33,6%. Giá trị trung bình của các chỉ số sinh xơ vữa: AIP:  $0,21 \pm 0,27$ ; CRI-I:  $4,58 \pm 1,12$ ; CRI-II:  $3,07 \pm 0,91$ ; AC:  $3,58 \pm 1,12$  và NonHDL-C:  $4,39 \pm 1,05$  mmol/L. Có mối liên quan giữa các chỉ số sinh xơ vữa với tình trạng thừa cân – béo phì, béo bụng, ít hoạt động thể lực và hút thuốc lá ( $p < 0,05$ ). **Kết luận:** Tỷ lệ rối loạn lipid máu và rối loạn các chỉ số sinh xơ vữa (AIP, CRI-I, CRI-II, NonHDL-C và AC) ở bệnh nhân tiền ĐTĐ khá cao. Có mối liên quan giữa các chỉ số sinh xơ vữa và một số yếu tố nguy cơ tim mạch như thừa cân – béo phì, tăng vòng bụng, tăng huyết áp, ít hoạt động thể lực cũng như hút thuốc lá.

**Từ khóa:** Tiền đái tháo đường, chỉ số sinh xơ vữa, rối loạn lipid máu.

### SUMMARY

#### STUDY ON ATHEROGENIC INDICES IN PREDIABETIC PATIENTS

**Objective:** To evaluate atherogenic indices and dyslipidemia in prediabetic patients, and to investigate the association between atherogenic indices and certain cardiovascular risk factors in individuals with prediabetes. **Subjects and Methods:** A cross-sectional descriptive study on 152 patients diagnosed with prediabetes. **Results:** The prevalence of dyslipidemia was 90.8%. Regarding atherogenic indices, the highest abnormality rate was observed in CRI-I 89.5%; followed by NonHDL-C 83.6%; AC 67.8%; AIP 59.9% and CRI-II 33.6%. The mean values of atherogenic indices were as follows: AIP  $0.21 \pm 0.27$ ; CRI-I  $4.58 \pm 1.12$ ; CRI-II  $3.07 \pm 0.91$ ; AC  $3.58 \pm 1.12$ ; and Non-HDL-C  $4.39 \pm 1.05$  mmol/L. There was a significant association between atherogenic indices and the presence of overweight/obesity, abdominal obesity, physical inactivity and smoking ( $p < 0.05$ ). **Conclusion:** The rate of dyslipidemia and atherogenic indices (AIP, CRI-I, CRI-II, NonHDL-C and AC) in prediabetic patients is quite high. There is a relationship between atherogenic indices and some cardiovascular risk factors such as overweight - obesity, increased waist circumference, hypertension, lack of physical activity as well as smoking.

<sup>1</sup>Trường Đại học Y Dược Buôn Ma Thuột

<sup>2</sup>Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Huế

<sup>3</sup>Trường Đại học Y – Dược, Đại học Huế

Chịu trách nhiệm chính: Phù Thị Hoa

Email: pthoa@huemed-univ.edu.vn

Ngày nhận bài: 1-6-2025

Ngày phản biện: 6-6-2025

Ngày duyệt bài: 8-6-2025

**Keywords:** prediabetes, atherogenic indices, dyslipidemia.

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Tiền đái tháo đường (ĐTĐ) là tình trạng tăng nồng độ glucose máu cao hơn mức bình thường nhưng chưa đạt ngưỡng để chẩn đoán đái tháo đường. Đây là giai đoạn bệnh nhân chưa có xuất hiện triệu chứng của đái tháo đường nhưng đã có thể xuất hiện các thương tổn tim mạch. Tiền ĐTĐ có liên quan đến nhiều yếu tố nguy cơ tim mạch như thừa cân - béo phì, rối loạn lipid máu (RLLP), tăng huyết áp,... Trong đó, rối loạn lipid máu được xem là yếu tố quan trọng nhất làm gia tăng nguy cơ mắc các bệnh lý tim mạch, đặc biệt là bệnh mạch vành. Các chỉ số sinh xơ vữa (AIP, CRI-I, CRI-II, NonHDL-C và AC) giúp hỗ trợ dự báo nguy cơ xơ vữa động mạch trong tương lai, các chỉ số này càng cao thì nguy cơ tim mạch càng lớn. Điều này sẽ giúp các bác sĩ lâm sàng có chiến lược điều trị và quản lý bệnh nhân ở giai đoạn sớm khi bệnh mới bắt đầu. Tại Việt Nam, có nhiều nghiên cứu về rối loạn lipid máu trên bệnh nhân ĐTĐ và tiền đái tháo đường nhưng nghiên cứu về các chỉ số sinh xơ vữa ở đối tượng tiền ĐTĐ còn hạn chế. Vì vậy, chúng tôi thực hiện đề tài: “Nghiên cứu các chỉ số sinh xơ vữa trên bệnh nhân tiền đái tháo đường” với hai mục tiêu sau:

1. Đánh giá các chỉ số sinh xơ vữa và rối loạn lipid máu trên bệnh nhân tiền đái tháo đường.

2. Khảo sát mối liên quan giữa các chỉ số sinh xơ vữa với một số yếu tố nguy cơ tim mạch trên bệnh nhân tiền đái tháo đường.

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 2.1. Đối tượng nghiên cứu

**2.1.1. Tiêu chuẩn chọn bệnh:** Người trưởng thành  $\geq 18$  tuổi trở lên được chẩn đoán tiền đái tháo đường. Đồng ý tham gia nghiên cứu.

- Tiêu chuẩn chẩn đoán tiền ĐTĐ theo Hiệp Hội Đái tháo đường Hoa Kỳ ADA 2022. Trong nghiên cứu chúng tôi chọn tiêu chuẩn Glucose máu đói 5,7 – 6,9 mmol/L và/hoặc HbA1c 5,7 – 6,4% [3].

**2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ:** Đang sử dụng thuốc dự phòng hoặc điều trị ĐTĐ, rối loạn lipid máu. Bệnh nhân suy gan nặng, bệnh thận mạn. Người đang sử dụng Corticoid, Salbutamol, chẹn giao cảm beta, hormon giáp. Phụ nữ đang mang thai. Người đang bị mắc các bệnh cấp tính như nhiễm trùng, đang phẫu thuật hoặc stress tại thời điểm nghiên cứu.

**2.1.3. Thời gian, địa điểm:** từ 6/2023 đến 12/2024 tại Phòng khám Nội và Khoa Hóa sinh – Miễn dịch của Bệnh viện Trường Đại học Y - Dược Huế.

### 2.2. Phương pháp nghiên cứu

**2.2.1. Thiết kế nghiên cứu:** Mô tả cắt ngang.

**2.2.2. Cỡ mẫu:** 152 bệnh nhân theo phương pháp lấy mẫu thuận tiện.

### 2.3. Các biến số nghiên cứu

- Lâm sàng: tuổi, giới, BMI, vòng bụng (VB), huyết áp tâm thu, huyết áp tâm trương, hoạt động thể lực (HĐTL), hút thuốc lá, tiền sử gia đình mắc ĐTĐ.

- Cận lâm sàng: Glucose máu đói, HbA1c; cholesterol toàn phần (TC), triglycerid (TG), HDL-C, LDL-C huyết thanh; chỉ số sinh xơ vữa (AIP, CRI-I, CRI-II, NonHDL-C và AC).

+ Glucose máu đói: phương pháp so màu dùng enzyme hexokinase. Bình thường: 4 – 5,6 mmol/L

+ HbA1c: phương pháp miễn dịch ức chế

đo độ đục cho máu toàn phần. Bình thường: 4 – 5,7%.

+ Cholesterol TP, TG, HDL-C và LDL-C: phương pháp so màu dùng enzyme. Rối loạn lipid máu theo tiêu chuẩn NCEP/ATP III.

+ Các chỉ số sinh xơ vữa được tính toán từ các thành phần lipid máu truyền thống: Atherogenic index of plasma (AIP) =  $\log(\text{TG}/\text{HDL-C})$ ; Castelli's risk index I (CRI-I) =  $\text{TC}/\text{HDL-C}$ ; Castelli's risk index II

(CRI-II) =  $\text{LDL-C}/\text{HDL-C}$ , NonHDL-C =  $\text{TC} - \text{HDL-C}$  và Atherogenic coefficient (AC) =  $\text{NonHDL-C}/\text{HDL-C}$ . Bình thường: AIP < 0,1; CRI-I < 3,5 (nam), < 3,0 (nữ); CRI-II < 3,3; NonHDL-C < 3,4 mmol/L và AC < 3,0 [7].

- Các xét nghiệm thành phần lipid máu, glucose và HbA1c được thực hiện trên máy Cobas 8000 của hãng Roche.

- Xử lý số liệu: bằng phương pháp thống kê y học với sự hỗ trợ phần mềm SPSS 22.0.

### III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

#### 3.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

##### 3.1.1. Đặc điểm về tuổi, giới của đối tượng nghiên cứu

**Bảng 3.1. Đặc điểm về tuổi, giới của đối tượng nghiên cứu**

Đặc điểm		Tổng	
		n	%
Giới	Nam	75	49,3
	Nữ	77	50,7
Tuổi	18 - < 40	11	7,2
	40 - < 65	107	70,4
	≥ 65	34	22,4
	$\bar{X} \pm \text{SD}$	56,74 ± 12,08	

**Nhận xét:** Tỷ lệ bệnh nhân nam (49,3%) gần tương đương bệnh nhân nữ (50,7%). Độ tuổi trung bình là 56,74 ± 12,08 tuổi, trong đó nhóm tuổi từ 40 đến < 65 tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất 70,4%.

##### 3.1.2. Đặc điểm BMI, vòng bụng của đối tượng nghiên cứu

**Bảng 3.2. Đặc điểm BMI, vòng bụng của đối tượng nghiên cứu**

Thông số	Giới		Nữ (n=77)		Chung (n=152)		p
	Nam (n=75)		n	%	n	%	
Thừa cân – béo phì	44	58,7	43	55,8	87	57,2	> 0,05
Tăng vòng bụng	46	61,3	59	76,6	105	69,1	< 0,05
BMI (kg/m <sup>2</sup> ) ( $\bar{X} \pm \text{SD}$ )	23,38 ± 2,28		22,76 ± 2,63		23,07 ± 2,48		> 0,05
VB (cm) ( $\bar{X} \pm \text{SD}$ )	88,80 ± 6,33		84,80 ± 8,15		86,77 ± 7,55		< 0,001

**Nhận xét:** Tỷ lệ thừa cân – béo phì là 57,2% và BMI trung bình 23,07 ± 2,48 kg/m<sup>2</sup>, không có sự khác biệt giữa 2 giới (p > 0,05). Tỷ lệ tăng VB là 69,1% và VB trung bình 86,77 ± 7,55 cm, có sự khác biệt giữa 2 giới (p < 0,05).

3.1.3. Đặc điểm một số yếu tố nguy cơ tim mạch khác

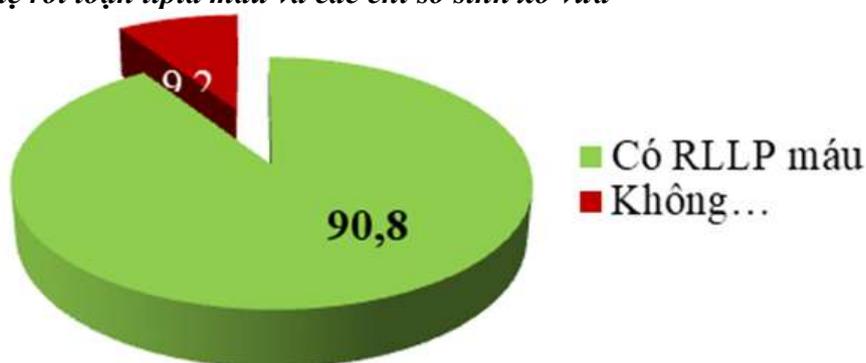
Bảng 3.3. Đặc điểm một số yếu tố nguy cơ tim mạch khác

Thông số	Giới		Chung (n=152)		p
	Nam (n=75)	Nữ (n=77)	n	%	
Tăng huyết áp	28	26	54	35,5	> 0,05
Hút thuốc lá	48	5	53	34,9	< 0,001
Không HDL	35	47	82	53,9	> 0,05
Tiền sử GD mắc ĐTD	14	14	28	18,4	> 0,05

**Nhận xét:** Tỷ lệ tăng huyết áp là 35,5%; hút thuốc lá 34,9%; không HDL 53,9% và tiền sử gia đình mắc ĐTD là 18,4%. Có sự khác biệt về tỷ lệ hút thuốc lá giữa 2 giới ( $p < 0,001$ ).

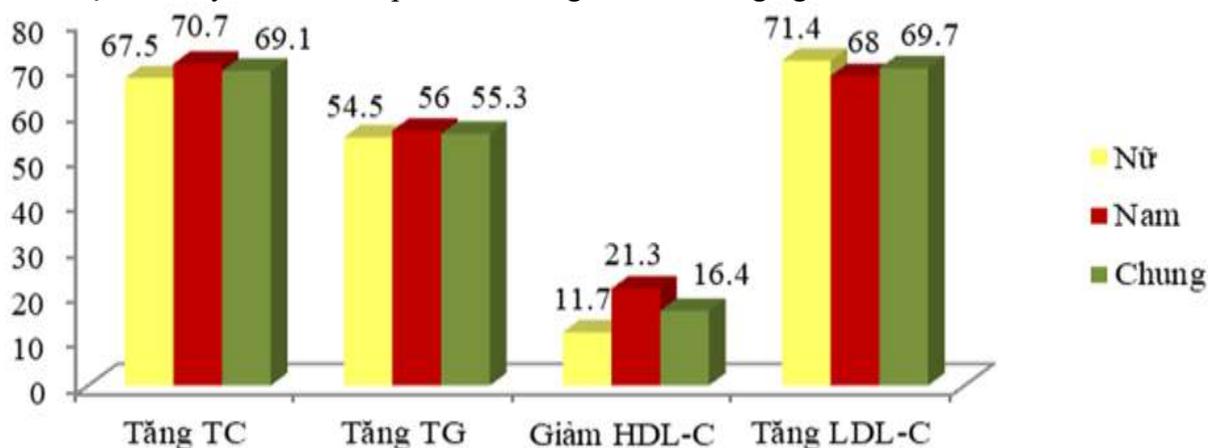
3.2. Đặc điểm các chỉ số sinh xơ vữa và rối loạn lipid máu của đối tượng nghiên cứu

3.2.1. Tỷ lệ rối loạn lipid máu và các chỉ số sinh xơ vữa



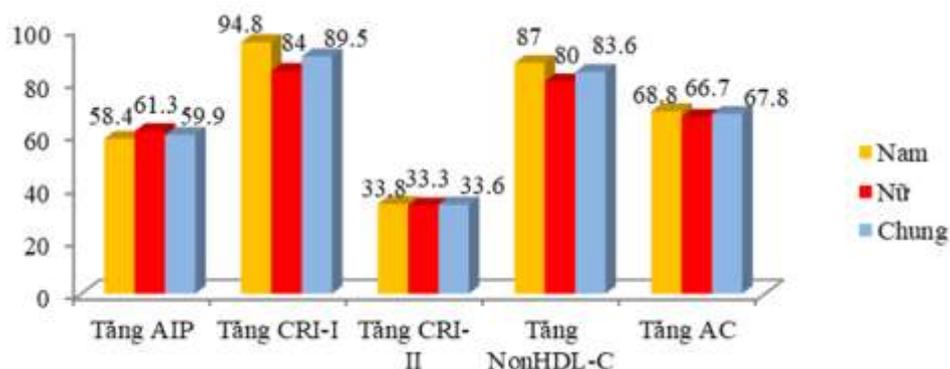
Biểu đồ 3.1. Tỷ lệ rối loạn lipid máu chung của bệnh nhân tiền ĐTD

**Nhận xét:** Tỷ lệ rối loạn lipid máu chung của đối tượng nghiên cứu là 90,8%.



Biểu đồ 3.2. Tỷ lệ rối loạn các thành phần lipid máu theo NCEP/ATP III

**Nhận xét:** Tăng LDL-C chiếm tỷ lệ cao nhất 69,7%, tiếp đến là tăng Cholesterol toàn phần 69,1%; tăng triglycerid 55,3% và giảm HDL-C chiếm tỷ lệ thấp nhất 16,4%.



**Biểu đồ 3.3. Tỷ lệ rối loạn các chỉ số sinh xơ vữa**

**Nhận xét:** Tỷ lệ rối loạn chỉ số sinh xơ vữa CRI-I chiếm cao nhất 89,5%, tiếp đến là NonHDL-C và AC lần lượt là 83,6% và 67,8%; thấp nhất là CRI-II chiếm 33,6%.

**3.2.2. Đặc điểm các chỉ số sinh xơ vữa**

**Bảng 3.4. Đặc điểm các chỉ số sinh xơ vữa**

Thông số	( $\bar{X} \pm SD$ )
AIP	0,21 ± 0,27
CRI-I	4,58 ± 1,12
CRI-II	3,07 ± 0,91
AC	3,58 ± 1,12
NonHDL-C (mmol/L)	4,39 ± 1,05

**Nhận xét:** Giá trị trung bình của các chỉ số AIP, CRI-I, NonHDL-C và AC có rối loạn theo xu hướng tăng.

**3.3. Mối liên quan giữa các chỉ số sinh xơ vữa với yếu tố nguy cơ tim mạch**

**Bảng 3.5. Liên quan giữa các chỉ số AIP, CRI-I, CR-II với yếu tố nguy cơ tim mạch**

Biến số	n	AIP	p	CRI-I	p	CRI-II	p	
		( $\bar{X} \pm SD$ )		( $\bar{X} \pm SD$ )		( $\bar{X} \pm SD$ )		
Tuổi	< 65	118	0,22 ± 0,32	>0,05	4,45 ± 1,18	>0,05	2,86 ± 0,82	<0,05
	≥ 65	34	0,17 ± 0,27		4,78 ± 1,10		3,38 ± 0,86	
BMI	≥ 23	87	0,27 ± 0,30	<0,01	4,83 ± 1,19	<0,05	3,17 ± 0,95	>0,05
	< 23	65	0,11 ± 0,21		4,25 ± 0,93		2,94 ± 0,84	
VB	Tăng	105	0,27 ± 0,28	<0,001	4,91 ± 1,06	<0,001	3,21 ± 0,81	0,001
	Bình thường	47	0,07 ± 0,20		4,39 ± 0,86		2,99 ± 0,96	
Tăng huyết áp	Có	54	0,28 ± 0,29	<0,05	4,95 ± 1,27	<0,01	3,23 ± 0,94	>0,05
	Không	98	0,16 ± 0,25		4,39 ± 1,12		2,86 ± 0,78	
HĐTL	Có	70	0,17 ± 0,23	>0,05	4,27 ± 0,83	0,001	2,87 ± 0,73	<0,05
	Không	82	0,24 ± 0,31		4,84 ± 1,27		3,24 ± 1,01	
Hút thuốc lá	Có	53	0,28 ± 0,31	<0,05	4,90 ± 1,25	<0,01	3,34 ± 0,98	>0,05
	Không	99	0,17 ± 0,24		4,40 ± 1,01		2,98 ± 0,87	
TS GD ĐTD	Có	28	0,27 ± 0,26	>0,05	4,62 ± 0,87	>0,05	3,02 ± 0,82	>0,05
	Không	124	0,19 ± 0,28		4,57 ± 1,18		3,09 ± 0,93	

**Bảng 3.6. Liên quan giữa các chỉ số AC và NonHDL-C với yếu tố nguy cơ tim mạch**

Biến số		n	AC ( $\bar{X} \pm SD$ )	p	NonHDL-C ( $\bar{X} \pm SD$ )	p
Tuổi	< 65	118	3,45 ± 1,18	> 0,05	4,18 ± 1,02	0,05
	≥ 65	34	3,78 ± 1,10		4,66 ± 1,04	
BMI	≥ 23	87	3,83 ± 1,19	< 0,05	4,58 ± 1,10	< 0,05
	< 23	65	3,25 ± 0,93		4,14 ± 0,94	
Vòng bụng	Tăng	105	3,84 ± 1,13	< 0,001	4,65 ± 1,02	< 0,001
	Bình thường	47	3,00 ± 0,86		3,83 ± 0,92	
Tăng huyết áp	Có	54	3,91 ± 1,06	< 0,01	4,74 ± 0,97	< 0,01
	Không	98	3,39 ± 1,12		4,21 ± 1,05	
HĐTL	Có	70	3,27 ± 0,83	0,001	4,15 ± 0,96	< 0,01
	Không	82	3,84 ± 1,27		4,61 ± 1,09	
Hút thuốc lá	Có	53	3,90 ± 1,15	< 0,05	4,67 ± 1,08	< 0,05
	Không	99	3,40 ± 1,01		4,25 ± 1,02	
TS GD mắc ĐTD	Có	28	3,62 ± 0,87	> 0,05	4,36 ± 0,86	> 0,05
	Không	124	3,57 ± 1,18		4,40 ± 1,09	

**Nhận xét:** Các chỉ số sinh xơ vữa có mối liên quan với BMI, vòng bụng, HĐTL, huyết áp và hút thuốc lá ( $p < 0,05$ )

#### IV. BÀN LUẬN

##### 4.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ bệnh nhân nam mắc tiền ĐTD là 49,3% gần tương đương với bệnh nhân nữ là 50,7%. Độ tuổi trung bình trên 152 đối tượng nghiên cứu của chúng tôi là  $56,74 \pm 12,08$  tuổi, trong đó nhóm tuổi từ 40 đến < 65 tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất 70,4%.

Bảng 3.2 cho thấy BMI trung bình của đối tượng nghiên cứu là  $23,07 \pm 2,48$  kg/m<sup>2</sup>. Tỷ lệ thừa cân – béo phì là 57,2%; tỷ lệ tăng vòng bụng là 69,1% và VB trung bình  $86,77 \pm 7,55$  cm. Tỷ lệ tăng VB và VB trung bình ở nữ cao hơn nam ( $p < 0,05$ ), có sự khác biệt này là vì sau 45 tuổi cơ thể họ sẽ chuyển sang giai đoạn tiền mãn kinh – mãn kinh, đây là dấu hiệu của sự lão hóa đi kèm xuất hiện

nhiều triệu chứng của hội chứng chuyển hóa như béo trung tâm, rối loạn lipid máu... Kết quả của chúng tôi tương tự nghiên cứu của Đinh Thị Nhung (2023) trên 116 bệnh nhân tiền ĐTD ghi nhận BMI trung bình  $22,80 \pm 2,64$  kg/m<sup>2</sup> và VB trung bình là  $77,8 \pm 7,49$  cm [1].

Bên cạnh đó, tỷ lệ tăng huyết áp của đối tượng nghiên cứu là 35,5%; hút thuốc lá 34,9%; ít HĐTL 46,1% và tiền sử gia đình mắc ĐTD là 18,4%. Kết quả của chúng tôi tương tự nghiên cứu của một số tác giả khác: Zihui Yan và CS (2023) ghi nhận tỷ lệ THA ở bệnh nhân tiền ĐTD là 38,9%. Mohammed K. Ali và CS (2018) phân tích dữ liệu của NHANES từ năm 1988 đến năm 2014 nhằm đánh giá bệnh lý tim mạch trên các đối tượng tiền ĐTD tại Mỹ đã ghi nhận tỷ lệ tăng huyết áp tăng dần 26,9%; 35,5%; 35,2% và 36,6% trong từng giai đoạn nghiên cứu. Zobida Islam và CS (2021) trên đối tượng tiền ĐTD người Nhật Bản với tỷ lệ hút thuốc lá 32,4%; Kumar A. và CS (2016) 52% bệnh nhân có

lối sống tĩnh tại trong nhóm tiền ĐTD.

## 4.2. Đặc điểm các chỉ số sinh xơ vữa và rối loạn lipid máu của đối tượng nghiên cứu

### 4.2.1. Tỷ lệ rối loạn lipid máu và các chỉ số sinh xơ vữa

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi trên 152 bệnh nhân tiền ĐTD có tới 138 bệnh nhân bị rối loạn lipid máu chiếm tỷ lệ 90,8%. Kết quả này tương tự tác giả Trần Bùi Hoài Vọng (2022) ghi nhận tỷ lệ rối loạn lipid máu là 80% ở các bệnh nhân tiền ĐTD; Sania Siddiqui và CS (2023) cho thấy tỷ lệ rối loạn lipid máu là 93,6% [2], [8]. Với tỷ lệ rối loạn lipid cao như thế này ở các đối tượng tiền ĐTD thì những bệnh nhân này sẽ có nguy cơ cao mắc các bệnh lý tim mạch trong tương lai. Do đó, các bệnh nhân tiền ĐTD nên được tầm soát nguy cơ rối loạn lipid máu để điều trị và dự phòng ngay từ sớm, ngăn chặn nguy cơ tiến triển thành ĐTD thực sự và các biến chứng tim mạch.

Ngoài ra, tỷ lệ rối loạn các chỉ số sinh xơ vữa có xu hướng cao hơn so với các thành phần lipid máu truyền thống. Cụ thể, chỉ số CRI-I có tỷ lệ rối loạn cao nhất 89,5%; tiếp theo là NonHDL-C 83,6% và AC 67,8%; trong khi đó, rối loạn LDL-C chiếm cao nhất 69,7%; TG 55,3%; còn HDL-C giảm chỉ chiếm 16,4%. Điều này cho thấy rằng các chỉ số sinh xơ vữa có thể nhạy hơn trong việc phản ánh nguy cơ tim mạch tiềm ẩn ở đối tượng tiền ĐTD. Vì chúng là kết quả tổng hợp từ nhiều thành phần lipid máu truyền thống nên có thể cung cấp góc nhìn toàn diện hơn về rối loạn chuyển hóa lipid và nguy cơ xơ vữa động mạch. Do đó, việc tầm soát các chỉ số sinh xơ vữa ở bệnh nhân tiền ĐTD có thể giúp phát hiện sớm những đối tượng có nguy cơ cao, hỗ trợ tốt hơn cho công tác phòng ngừa bệnh lý tim mạch.

### 4.2.2. Đặc điểm các chỉ số sinh xơ vữa

Bảng 3.4 cho thấy giá trị trung bình của các chỉ số sinh xơ vữa bị rối loạn theo xu hướng tăng. Giá trị trung bình của AIP trong nghiên cứu trên 152 bệnh nhân tiền ĐTD của chúng tôi là  $0,21 \pm 0,27$ . Kết quả này tương tự với tác giả Mahat K. và CS (2018) thực hiện một nghiên cứu cắt ngang ở Ấn Độ, ghi nhận giá trị trung bình của AIP  $0,29 \pm 0,07$  ở nhóm tiền ĐTD. Yang Liu và CS (2023) thực hiện nghiên cứu trên đối tượng tiền ĐTD có đau thắt ngực không ổn định, ghi nhận giá trị trung bình AIP  $0,25 \pm 0,26$  ở nhóm có biến cố tim mạch cao hơn nhóm không có biến cố  $0,04 \pm 0,27$  [6].

Giá trị trung bình của CRI-I; CRI=II trong nghiên cứu của chúng tôi  $4,58 \pm 1,12$  và  $3,07 \pm 0,91$ . Kết quả này cũng tương tự nghiên cứu của Cao Quốc Hoài (2022) với CRI-II  $2,7 \pm 1,0$ ; giá trị này tăng dần theo nhóm tuổi, cao nhất ở nhóm tuổi 60 – 69 tuổi (chiếm 80%); tác giả Bhardwaj S. và CS (2013)  $3,18 \pm 0,16$ . Các chỉ số CRI-I, CRI-II không chỉ giúp đánh giá tình trạng chuyển hóa mà còn phản ánh nguy cơ phát triển bệnh tim mạch ở các đối tượng tiền ĐTD. Các nghiên cứu đã chỉ ra rằng các chỉ số này càng cao, nguy cơ mắc các bệnh lý tim mạch càng lớn. Việc theo dõi và kiểm soát các chỉ số này có thể giúp giảm thiểu nguy cơ tiến triển từ tiền ĐTD thành ĐTD thực sự và giảm nguy cơ mắc các bệnh lý tim mạch.

Giá trị trung bình của AC và NonHDL-C trong nghiên cứu của chúng tôi là  $3,58 \pm 1,12$  và  $4,39 \pm 1,05$  mmol/L. Kết quả này tương đương với tác giả Chakraborty M. và CS (2019) ghi nhận giá trị trung bình của AC nhóm tiền ĐTD  $4,47 \pm 0,60$ ; NonHDL-C  $3,58 \pm 0,87$  mmol/L. NonHDL-C là một dấu ấn sinh học phản ánh lượng cholesterol trong lipoprotein gây xơ vữa động mạch, đóng vai

trò quan trọng trong đánh giá nguy cơ xơ vữa động mạch tốt hơn so với LDL-C. Ngoài ra, chỉ số AC được xem như là một yếu tố độc lập dự báo tốt nguy cơ nhồi máu cơ tim cấp cũng như nguy cơ xơ vữa động mạch. AC đóng vai trò như một chỉ số tiên lượng hữu ích, giúp nhận diện sớm các bệnh nhân tiền ĐTD có nguy cơ cao tiến triển mắc các bệnh lý tim mạch nghiêm trọng. Từ đó, các biện pháp can thiệp nhằm điều chỉnh tình trạng lipid máu và lối sống cần được áp dụng để giảm thiểu nguy cơ cho bệnh nhân.

#### **4.3. Mối liên quan giữa các chỉ số sinh xơ vữa với yếu tố nguy cơ tim mạch**

Kết quả bảng 3.5 và 3.6 cho thấy các chỉ số sinh xơ vữa có liên quan với tình trạng thừa cân – béo phì; tăng vòng bụng, tăng huyết áp, ít HĐTL và hút thuốc lá ( $p < 0,05$ ). Kết quả này cũng tương tự như nghiên cứu của các tác giả trong và ngoài nước: Đinh Thị Nhung (2023) ghi nhận tỷ lệ tăng TG, CRI-I và CRI-II cao hơn ở nhóm có BMI  $\geq 23\text{kg/m}^2$  so với nhóm BMI  $< 23\text{kg/m}^2$  ( $p < 0,05$ ); Mingkang Li và CS (2024) nghiên cứu trên đối tượng tiền ĐTD ghi nhận BMI, AIP, CRI-I, CRI-II, NonHDL-C và AC là các yếu tố nguy cơ đối với tiền ĐTD, trong đó AIP được xem là yếu tố nguy cơ quan trọng nhất liên quan đến tiền ĐTD (OR 3,452; 95% KTC 3,242 – 3,678) [1], [5]. Tỷ lệ béo phì ngày càng gia tăng ở cả các nước phát triển và nước đang phát triển, tạo gánh nặng cho hệ thống chăm sóc sức khỏe và làm giảm chất lượng cuộc sống của người bệnh. BMI là chỉ số dùng để đánh giá tình trạng thừa cân - béo phì, nó phản ánh tình trạng mỡ chung toàn cơ thể gồm mỡ nội tạng, mỡ tay, chân, đùi... nhưng không phản ánh được sự gia tăng khối cơ và sự phân bố lượng mỡ thừa

bên trong cơ thể. Do đó, giữa những người có cùng chỉ số BMI, khối lượng mỡ bụng sẽ khác nhau nên vòng bụng được xem là một chỉ số dùng để đánh giá tình trạng thừa cân – béo phì, liên quan với các vấn đề sức khỏe như rối loạn lipid máu, tiền đái tháo đường và ĐTD.

Tăng huyết áp cũng được ghi nhận có mối liên quan rõ rệt với các chỉ số sinh xơ vữa trong nghiên cứu của chúng tôi. Kết quả này tương tự nghiên cứu của Wenke Cheng và CS (2022) thực hiện một nghiên cứu cắt ngang ở 11 thành phố của Trung Quốc, kết quả ghi nhận giá trị trung bình của các thành phần lipid máu truyền thống cũng như các chỉ số sinh xơ vữa ở nhóm bệnh nhân có THA cao hơn nhóm huyết áp bình thường. Nghiên cứu này cho thấy nguy cơ THA tăng đáng kể khi nồng độ TC, LDL-C, NonHDL-C, AC và AIP tăng và HDL-C giảm. Ngoài ra, trong phân tích chỉ số AC và AIP để dự báo tỷ lệ tăng huyết áp, tác giả cũng ghi nhận chỉ số AC có giá trị dự báo tốt, đặc biệt là ở phụ nữ [4]. Mặt khác, lối sống tĩnh tại hoặc ít HĐTL là một trong các yếu tố nguy cơ góp phần làm tăng sự xuất hiện của ĐTD. HĐTL giúp giảm cân và duy trì cân nặng lý tưởng, sử dụng hết glucose và làm cho các tế bào nhạy cảm với insulin, tăng tác dụng của insulin, do đó giảm sự đề kháng insulin – nguyên nhân chính trong cơ chế bệnh sinh gây tăng đường huyết. Nhiều nghiên cứu cho thấy tập luyện thể lực thường xuyên ít nhất 30 phút/ngày có tác dụng kiểm soát glucose máu, duy trì ổn định tình trạng lipid máu, huyết áp và cải thiện tình trạng kháng insulin.

#### **V. KẾT LUẬN**

1. Tỷ lệ rối loạn lipid máu và rối loạn các chỉ số sinh xơ vữa (AIP, CRI-I, CRI-II,

NonHDL-C và AC) ở bệnh nhân tiền ĐTĐ khá cao.

2. Có mối liên quan giữa các chỉ số sinh xơ vữa (AIP, CRI-I, CRI-II, NonHDL-C và AC) và một số yếu tố nguy cơ tim mạch như thừa cân – béo phì, tăng vòng bụng, tăng huyết áp, ít HDTL cũng như hút thuốc lá.

Vì vậy, bệnh nhân tiền ĐTĐ cần được kiểm tra đầy đủ các thông số về thành phần lipid máu, đánh giá các chỉ số sinh xơ vữa để theo dõi và điều trị rối loạn lipid máu đồng thời với kiểm soát glucose máu.

### TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Đinh Thị Nhung (2023)**, “Nghiên cứu một số chỉ số nhân trắc ở bệnh nhân tiền đái tháo đường”, Luận văn Thạc sĩ Y học, Trường Đại học Y - Dược Huế.
2. **Trần Bùi Hoài Vọng (2022)**, “Nghiên cứu các yếu tố nguy cơ tim mạch chuyển hóa trên đối tượng tiền đái tháo đường cao tuổi”, Luận văn bác sĩ chuyên khoa II, Trường Đại học Y - Dược Huế.
3. **American Diabetes Association (2022)**, “Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes – 2022”, *Diabetes Care*, 45(1), S17–S38.
4. **Cheng W., Wang L., et al (2022)**, “Differences in Lipid Profiles and Atherogenic Indices Between Hypertensive and Normotensive Populations: A Cross-Sectional Study of 11 Chinese Cities”, *Front Cardiovasc Med*, 9(May), 1–14.
5. **Li M., Zhang W., Minhao Zhang, et al (2024)**, “Nonlinear relationship between untraditional lipid parameters and the risk of prediabetes: a large retrospective study based on Chinese adults”, *Cardiovasc Diabetol*, 23(12), 1–14.
6. **Liu Y., Feng X., Yang J., et al. (2023)**, “The relation between atherogenic index of plasma and cardiovascular outcomes in prediabetic individuals with unstable angina pectoris”, *BMC Endocr Disord*, 23(187), 1–11.
7. **Olamoyegun M., Oluyombo R., and Asaolu S. (2016)**, “Evaluation of dyslipidemia, lipid ratios, and atherogenic index as cardiovascular risk factors among semi-urban dwellers in Nigeria”, *Annals of African Medicine*, 15, 194–199.
8. **Siddiqui S., Harun S.N., and et al (2023)**, “Patterns of dyslipidemia and its associated factors among prediabetic subjects: A cross-sectional study at a primary care clinic”, *Malaysian Fam Physician*, 18(73), 1–9.

## SO SÁNH NỒNG ĐỘ TRANSFERRIN NIỆU Ở NGƯỜI BỆNH ĐÁI THÁO ĐƯỜNG TYPE 2 CÓ TỔN THƯƠNG THẬN VÀ KHÔNG TỔN THƯƠNG THẬN TẠI BỆNH VIỆN HOÀN MỸ SÀI GÒN

Võ Thị Thùy Nga<sup>1</sup>, Nguyễn Thị Hà<sup>1</sup>,  
Lê Minh Thuận<sup>1</sup>, Trần Thúy Kiều<sup>1</sup>

### TÓM TẮT

**Mục tiêu:** Đánh giá ý nghĩa của Transferrin niệu trong phát hiện sớm bệnh thận đái tháo đường (BTĐTD).

**Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang có nhóm chứng, được tiến hành trên 206 bệnh nhân (BN)  $\geq 18$  tuổi được chẩn đoán ĐTD typ 2, chia thành hai nhóm: có tổn thương thận (ACR  $\geq 30$  mg/g) và không có tổn thương thận (ACR  $< 30$  mg/g). Xét nghiệm Transferrin niệu được thực hiện bằng phương pháp đo độ đục miễn dịch trên hệ thống Alinity CI (Abbott).

**Kết quả:** Tuổi trung bình của BN là 61,0 (28–86) tuổi. Nhóm BN tổn thương thận (ACR  $\geq 30$  mg/g) có tuổi trung bình cao hơn nhóm không tổn thương thận (ACR  $< 30$  mg/g), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ). Glucose máu và HbA1C cao hơn đáng kể ở nhóm tổn thương thận ( $p < 0,05$ ). Nồng độ Transferrin niệu ở nhóm tổn thương thận là  $0,645 \pm 0,138$  mg/L, cao hơn rõ rệt so với nhóm không tổn thương ( $0,280 \pm 0,158$  mg/L) ( $p < 0,05$ ). Không có tương quan có ý nghĩa giữa Transferrin niệu và Glucose máu hoặc HbA1C ở cả hai nhóm. Transferrin niệu có tương quan thuận với Albumin niệu ( $r = 0,323$ ;  $p =$

$0,001$ ) và ACR ( $r = 0,364$ ;  $p = 0,001$ ) ở nhóm tổn thương thận, nhưng không có tương quan ở nhóm không tổn thương thận.

**Kết luận:** Transferrin niệu có tiềm năng là dấu ấn sinh học sớm trong chẩn đoán BTĐTD. Việc theo dõi chỉ số này có thể giúp phát hiện sớm tổn thương thận trước khi Albumin niệu tăng rõ rệt.

**Từ khóa:** Transferrin niệu, bệnh thận đái tháo đường, tổn thương thận.

### SUMMARY

#### COMPARISON OF URINARY TRANSFERRIN CONCENTRATIONS IN TYP 2 DIABETES PATIENTS WITH AND WITHOUT RENAL DAMAGE AT HOAN MY SAI GON HOSPITAL

**Objective:** To evaluate the significance of urinary transferrin as an early biomarker in the diagnosis of diabetic kidney disease (DKD).

**Subjects and Methods:** A cross-sectional descriptive study was conducted on 206 patients aged  $\geq 18$  years with type 2 diabetes mellitus, classified into groups with kidney damage (ACR  $\geq 30$  mg/g) and without kidney damage (ACR  $< 30$  mg/g). Urinary transferrin was quantified using an immunoturbidimetric assay on the Alinity CI system (Abbott).

**Results:** The average age was 61.0 years (28–86). The kidney damage group (ACR  $\geq 30$  mg/g) was older than the non-damage group (ACR  $< 30$  mg/g), with statistically significant difference ( $p < 0.05$ ). Blood Glucose and HbA1C levels were higher in the damage group ( $p <$

<sup>1</sup>Khoa xét nghiệm – Bệnh viện Hoàn Mỹ Sài Gòn

Chịu trách nhiệm chính: Võ Thị Thùy Nga

Email: nga.vo@hoanmy.com

Ngày nhận bài: 26-5-2025

Ngày phản biện: 30-5-5-2025

Ngày duyệt bài: 8-6-2025

0.05). The urinary Transferrin concentration in the kidney damage group was significantly higher ( $0.645 \pm 0.138$  mg/L) compared to the non-damage group ( $0.280 \pm 0.158$  mg/L) ( $p < 0.05$ ). No correlation was found between urinary Transferrin and Glucose or HbA1C. Transferrin correlated positively with Albuminuria ( $r = 0.323$ ,  $p = 0.001$ ) and ACR ( $r = 0.364$ ,  $p = 0.001$ ) in the damage group only.

**Conclusion:** Urinary transferrin may be a potential early biomarker for DKD, supporting earlier diagnosis before overt albuminuria develops.

**Keywords:** Urinary transferrin, diabetic kidney disease, kidney damage.

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh ĐTĐ là một trong những nguyên nhân hàng đầu gây ra bệnh thận mãn tính (CKD - chronic kidney disease) và suy thận ở người lớn. Albumin (microalbumin) niệu và tỷ số ACR trong 24 giờ được xem như là bằng chứng có thể phát hiện lâm sàng sớm nhất về bệnh thận ĐTĐ. Một số nghiên cứu chỉ ra rằng albumin niệu không phải là dấu hiệu hoàn hảo cho phát hiện sớm tổn thương thận do ĐTĐ [1], [6]. Trong nghiên cứu của Jamie (2012) đã tìm thấy khoảng 17% NB có tổn thương thận giai đoạn 3 đến giai đoạn 5 không có sự xuất hiện của albumin niệu [1]. ACR là chỉ số tính toán nên sẽ phụ thuộc vào Albumin niệu.

Transferrin niệu được coi là chỉ dấu sớm cho tổn thương thận ở NB ĐTĐ [2],[3],[6],[7]. Transferrin là một glycoprotein có trọng lượng phân tử 76,5 kDa (Microalbumin: 66kDa). Tuy có trọng lượng phân tử lớn hơn albumin nhưng mang ít điện tích âm hơn nên sẽ ít bị đẩy lùi bởi

màng đáy cầu thận. Transferrin niệu được xem là một dấu hiệu sớm của tổn thương cầu thận ở NB ĐTĐ [2], [3],[6],[7].

Để tìm hiểu thêm các dấu ấn đánh giá tổn thương thận sớm ở NB ĐTĐ giúp cho bác sĩ lâm sàng tiên lượng và chẩn đoán bệnh thận do ĐTĐ vì vậy chúng tôi thực hiện đề tài “So sánh nồng độ Transferrin niệu ở người bệnh đái tháo đường type 2 có tổn thương thận và không tổn thương thận tại Bệnh viện Hoàn Mỹ Sài Gòn với Mục tiêu nghiên cứu:

1. Xác định nồng độ Transferrin niệu ở người bệnh đái tháo đường type 2 ở nhóm có tổn thương thận ( $ACR \geq 30$  mg/g) và nhóm chưa có tổn thương thận ( $ACR < 30$  mg/g).
2. Khảo sát mối tương quan giữa nồng độ Transferrin niệu với albumin niệu và tỉ số Albumin niệu/ Creatinin niệu (ACR) ở người bệnh đái tháo đường type 2.

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 2.1. Đối tượng nghiên cứu

Người bệnh đã được chẩn đoán ĐTĐ type 2 đến khám ngoại trú có tổn thương thận và không tổn thương thận

#### - Tiêu chuẩn chọn vào nhóm bệnh

Người bệnh ngoại trú  $\geq 18$  tuổi đã được chẩn đoán ĐTĐ type 2 điều trị tại Bệnh viện Hoàn Mỹ Sài Gòn.

+ Nhóm có tổn thương thận với  $ACR \geq 30$  mg/g

+ Nhóm chưa có tổn thương thận  $ACR < 30$  mg/g

- **Tiêu chuẩn loại trừ:** NB ĐTĐ type 1, ĐTĐ thai kỳ. NB có protein niệu đại thể:  $ACR > 300$  mg/g. NB mắc các bệnh cấp tính, bệnh tim mạch, bệnh lý gan ... đã được chẩn đoán và ghi trên bệnh án.

## 2.2. Phương pháp nghiên cứu

### 2.2.1. Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả có nhóm đối chứng

### 2.2.2. Phương pháp nghiên cứu

Xét nghiệm Transferrin niệu: Định lượng Transferrin niệu bằng phương pháp Đo độ đục miễn dịch trên máy Alinity CI (Abbott)

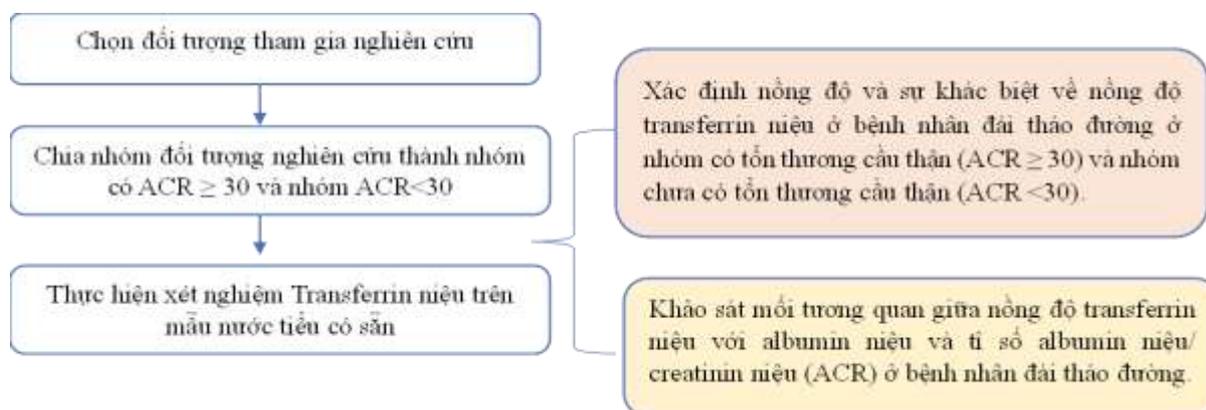
2.2.3. Các biến số nghiên cứu: Tuổi, Giới, Thời gian mắc bệnh ĐTD, định lượng các xét nghiệm: Glucose máu, HbA1C máu, Microalbumin niệu, Creatinine niệu và

Transferrin niệu được định lượng trên máy sinh hóa, miễn dịch Alinity CI. Chỉ số tính toán: ACR.

### 2.2.4. Xử lý số liệu:

Nhập và xử lý số liệu bằng phần mềm thống kê SPSS 20.0. Các phép kiểm: Phép kiểm Chi bình phương; Phép kiểm t-test. Phép kiểm phi tham số Mann, Kiểm định mối tương quan tuyến tính. Hệ số tương quan r.

## 2.4. Sơ đồ nghiên cứu



## III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

### 3.1. Đặc điểm chung đối tượng nghiên cứu

Đặc điểm nghiên cứu	Chung N = 204	Nhóm có tổn thương thận ACR ≥30 (n) n=95	Nhóm không tổn thương thận ACR < 30 (n) n=109	p
Tuổi (năm)	61,0 (28 – 86)	62 (35 – 86)	60 (28 – 76)	<0,05
Giới tính	Nam: 93 (45,6%) Nữ: 111 (54,4%)	Nam: 46 (49,5%) Nữ: 49 (44,1%)	Nam: 47 (50,5%) Nữ: 62 (50,9%)	
Nồng độ Glucose/máu (mmol/l)	7,1 (4,08 – 21,38)	7,98 (4,08 – 21,38)	6,83 (4,67 – 13,80)	<0,05
HbA1C (%)	6,95 (4,93 – 12,86)	7,28 (5,55 – 12,86)	6,76 (4,93 – 10,48)	<0,05

**Nhận xét:** Trong nghiên cứu độ tuổi trung bình 61,0 (28 – 86) tuổi. Nhóm có tổn thương thận ACR ≥ 30 có tuổi lớn hơn nhóm không tổn thương thận ACR < 30 (<0,05). Về giới tính nam chiếm 45,6% và nữ chiếm

54,4%. Có sự khác biệt về nồng độ glucose/máu và HbA1C giữa nhóm có tổn thương thận (ACR ≥ 30) và nhóm không có tổn thương thận ACR < 30 (p<0,05).

### 3.2. Nồng độ Transferrin niệu trung bình theo ACR

Nhóm nghiên cứu	Transferrin niệu (mg/L)	p
	$\bar{X} \pm SD$	
Nhóm có tổn thương thận ACR $\geq 30$ (N=95)	0,645 $\pm$ 0,138	<0,05 T-test
Nhóm không tổn thương thận ACR < 30 (N=109)	0,280 $\pm$ 0,158	

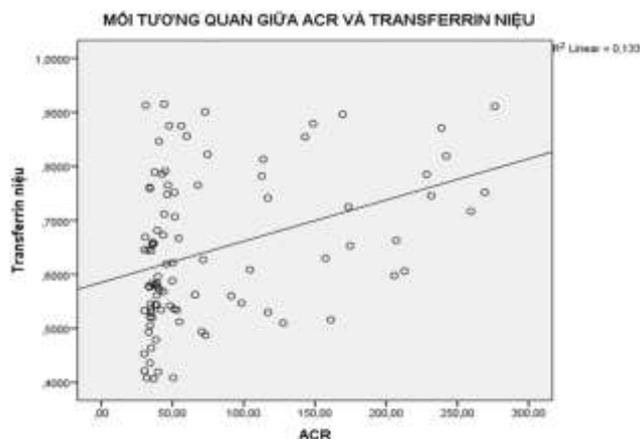
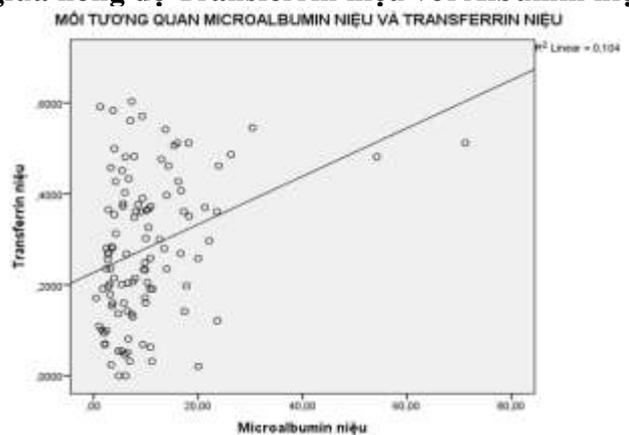
**Nhận xét:** nồng độ transferrin niệu có sự khác biệt giữa nhóm có tổn thương thận và nhóm không có tổn thương thận ( $p < 0,05$ )

### 3.3. Mối tương quan giữa nồng độ Transferrin niệu với Glucose máu, HbA1C máu, Albumin niệu, ACR

#### Mối tương quan giữa nồng độ Transferrin niệu với Glucose và HbA1C máu

Transferrin niệu	Glucose	HbA1C
Nhóm có tổn thương thận ACR $\geq 30$ (95)	$r=0,085$ $p=0,415$	$r=0,061$ $p=0,556$
Nhóm không tổn thương thận ACR < 30 (109)	$r=-0,041$ $p=0,670$	$r=0,02$ $p=0,987$

#### Mối tương quan giữa nồng độ Transferrin niệu với Albumin niệu và với ACR



**Nhận xét:** Nồng độ transferrin niệu ở nhóm có tổn thương thận có tương quan thuận với nồng độ Albumin và chỉ số ACR ( $p < 0,05$ )

#### IV. BÀN LUẬN

##### Đặc điểm chung đối tượng nghiên cứu

Tuổi: trong 204 đối tượng nghiên cứu có tuổi 61,0 (28 – 86) tuổi. Nhóm có tổn thương thận có tuổi 62 (35 – 86) lớn hơn nhóm không tổn thương thận 60 (28 – 76) ( $p < 0,05$ ). Nghiên cứu này cũng tương đồng với nghiên cứu của Brankica Terzic và cộng sự (2019)[7] Giới tính: Trong nghiên cứu này nam chiếm 45,6% (93 BN) và nữ 54,4% (111 BN)

Nồng độ Glucose, HbA1C máu ở nhóm có tổn thương thận cao hơn nhóm không có tổn thương thận, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ). Kết quả nghiên cứu này cũng tương đồng với các nghiên cứu của Kalra P (2021)[5]. Tuy nhiên, nghiên cứu của Brankica Terzic và cộng sự (2019), HbA1C máu ở nhóm có tổn thương thận không có sự khác biệt với nhóm có không có tổn thương thận [7].

##### 4.1. Nồng độ Transferrin niệu ở bệnh nhân có và không có tổn thương thận

Nhóm có tổn thương thận ( $ACR \geq 30$ ) có nồng độ Transferrin niệu trung bình  $0,645 \pm 0,138$  mg/L, cao hơn đáng kể so với nhóm không tổn thương thận ( $0,280 \pm 0,158$  mg/L), với  $p < 0,05$ . Điều này cho thấy sự gia tăng đáng kể của Transferrin niệu ở bệnh nhân đái tháo đường có tổn thương thận. Tương tự nghiên cứu của Zhang và cộng sự (2019) cũng cho thấy Transferrin niệu ở nhóm BN ĐTD có albumin niệu bình thường thấp hơn nhóm có albumin niệu [4]. Phù Thị Hoa và cộng sự (2023) đã nghiên cứu 70 BN ĐTD, chia là làm 2 nhóm. Kết quả cho thấy rằng

Transferrin niệu ở nhóm có  $ACR \geq 30$  mg/g cao hơn nhóm có  $ACR < 30$  mg/g ( $p < 0,05$ ) [8]. Kết quả này cũng phù hợp với một số nghiên cứu trước đó như: Nghiên cứu của Brankica Terzic và cộng sự (2019), Bangjian Li và cộng sự (2024) [5], [6].

##### 4.2. Mối tương quan giữa nồng độ Transferrin niệu và các chỉ số sinh hóa

###### 4.2.1. Với Glucose máu và HbA1C máu

Không có mối tương quan có ý nghĩa giữa nồng độ Transferrin niệu với glucose máu ( $p > 0,05$ ) và HbA1C ( $p > 0,05$ ) ở cả hai nhóm. Kết quả này gợi ý rằng nồng độ Transferrin niệu không bị ảnh hưởng trực tiếp bởi mức đường huyết ngay tại thời điểm xét nghiệm, mà có thể liên quan nhiều hơn đến tổn thương thận mạn tính. Kết quả này tương đồng với nghiên cứu của Brankica Terzic và cộng sự (2019)[7].

###### 4.2.2. Với Albumin niệu và ACR

Transferrin niệu có mối tương quan thuận với Albumin niệu ở nhóm có tổn thương thận  $ACR \geq 30$  ( $r = 0,323$ ,  $p = 0,001$ ) và không có mối tương quan ở nhóm không có tổn thương thận. Transferrin niệu cũng tương quan thuận với ACR ( $r = 0,364$ ,  $p = 0,001$ ) ở nhóm có tổn thương thận với  $ACR \geq 30$  và không có tương quan ở nhóm không có tổn thương thận, cho thấy sự liên quan giữa tổn thương thận và mức độ bài tiết protein niệu.

Điều này phù hợp với các nghiên cứu trước đây: Phù Thị Hoa và cộng sự (2023): kết quả cho thấy transferrin niệu có tương quan thuận, mức độ chặt chẽ với albumin niệu ( $r = 0,77$ ;  $p < 0,001$ ) ở nhóm bệnh nhân ĐTD type 2 có  $ACR \geq 30$  mg/g cũng như ở nhóm bệnh nhân ĐTD type 2 có  $ACR < 30$  mg/g ( $r = 0,79$ ;  $p < 0,001$ ). Transferrin niệu cũng tương quan thuận, mức độ chặt chẽ với ACR ở nhóm bệnh nhân ĐTD type 2 có  $ACR \geq 30$  mg/g ( $r = 0,7$ ;  $p < 0,001$ ) và tương

quan thận, khá chặt với nhóm có ACR < 30 mg/g ( $r = 0,54$ ;  $p = 0,001$ ) [8]. Ở nghiên cứu khác của Terzić B. và cộng sự (2019), phân tích tương quan nồng độ transferrin niệu với các biến độc lập cho thấy transferrin tương quan thuận mức độ khá chặt với microalbumin niệu ( $r = 0,584$ ,  $p < 0,05$ ) [7].

## V. KẾT LUẬN

- Nghiên cứu này củng cố thêm bằng chứng về vai trò của Transferrin niệu như một dấu ấn sinh học sớm trong bệnh thận đái tháo đường.

- Việc theo dõi Transferrin niệu có thể giúp phát hiện sớm bệnh thận ở bệnh nhân ĐTĐ, ngay cả khi Albumin niệu chưa tăng cao.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Dwyer J P, Parving H H, Hunsicker L G, Ravid M, et al** (2012), "Renal Dysfunction in the Presence of Normoalbuminuria in Type 2 Diabetes: Results from the DEMAND Study", *Cardiorenal Med*, 2 (1), pp. 1-10..
2. **Kamel M F, Nassar M, Elbendary A, Mohamed A G A, et al** (2022), "The potential use of urinary transferrin, urinary adiponectin, urinary Retinol Binding Protein, and serum zinc alpha 2 glycoprotein levels as novel biomarkers for early diagnosis of diabetic nephropathy: A case-control study", *Diabetes Metab Syndr*, 16 (4), pp. 1024-73.
3. **Sánchez-Hidalgo J J, Suárez-Cuenca J A, Lozano-Nuevo J J, García-López VH, et al** (2021), "Urine transferrin as an early endothelial dysfunction marker in type 2 diabetic patients without nephropathy: a case control study", *Diabetol Metab Syndr*, 13 (1), pp. 128.
4. **Zhang D, Ye S, Pan T** (2019), "The role of serum and urinary biomarkers in the diagnosis of early diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes", *PeerJ*, 7 pp. e7079.
5. **A P, C V, Kalra P** (2021), "Urinary transferrin as early marker of renal damage in type II diabetes mellitus: A case-control study", *International Journal of Clinical Biochemistry and Research*, 8 pp. 33-39..
6. **Li B, Wang J, Ye W** (2024), "A meta-analysis of urinary transferrin for early diagnosis of diabetic nephropathy", *Laboratory medicine*, pp. .
7. **Terzić B, Stanojevic I, Radojicic Z, Resan M, et al** (2017), "Urinary transferrin as an early biomarker of diabetic nephropathy", *Vojnosanitetski preglod*, 76 pp. 138-138.
8. **Phù Thị Hoa, Cao Thị Bảo Ngọc** (2023), "Nghiên cứu nồng độ Transferrin niệu ở bệnh nhân đái tháo đường Type 2 ", *Tạp chí Y học Việt Nam*, 532 (tháng 11) pp. 45-51.

## TỶ LỆ THAI PHỤ CÓ KHÁNG THỂ TPO-AB DƯƠNG TÍNH Ở THAI KỲ QUÝ 1

Lê Thị Mai Dung<sup>1</sup>, Nguyễn Thy Khuê<sup>2</sup>, Phan Thị Hằng<sup>3</sup>,  
Lê Huỳnh Cẩm Tú<sup>1</sup>, Đặng Ngọc Yến Dung<sup>3</sup>, Trương Thị Ánh Tuyết<sup>3</sup>,  
Phạm Nguyễn Hữu Phúc<sup>3</sup>, Phạm Nguyên Huân<sup>3</sup>, Hứa Thị Mỹ Huyền<sup>3</sup>,  
Bùi Thị Kim Tuyền<sup>3</sup>, Nguyễn Thị Hồng Nhung<sup>3</sup>, Lê Thị Mỹ Ngọc<sup>1</sup>,  
Lê Thị Thu Ngân<sup>1</sup>, Nguyễn Thị Kim Ngân<sup>1</sup>, Lâm Vĩnh Niên<sup>1</sup>

### TÓM TẮT

**Mục tiêu nghiên cứu:** Xác định tỷ lệ TPO-Ab dương tính và mối liên quan giữa kháng thể TPO-Ab với các đặc điểm của thai phụ ở thai kỳ quý 1.

**Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Đối tượng gồm 168 thai phụ mang thai từ 11 đến 13 tuần 6 ngày. Phương pháp nghiên cứu: cắt ngang mô tả. Các đối tượng được thu thập thông tin bao gồm tuổi mẹ, tuổi thai, các yếu tố liên quan đến thai kỳ, tiền sử bệnh tuyến giáp, đái tháo đường và tiền sử sinh non, thai nhẹ cân, sảy thai, thai chết lưu. Thai phụ được xác định tình trạng bệnh lý tuyến giáp thai kỳ hiện tại bao gồm cường giáp và suy giáp. Thực hiện các xét nghiệm định lượng TPO-Ab, FT4 và TSH theo kỹ thuật miễn dịch điện hóa phát quang trên hệ thống máy Cobas e801 của hãng Roche Diagnostic. Phân tích số liệu trên phần mềm SPSS statistic 27.

**Kết quả:** Số thai phụ dương tính với kháng thể TPO-Ab ở thai kỳ quý 1 là 14 ca, chiếm tỷ lệ 8,3%. TPO-Ab dương tính có liên quan đến tiền sử mắc bệnh tuyến giáp của thai phụ. Không tìm thấy mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa TPO-Ab dương tính với bệnh lý tuyến giáp vào thời điểm hiện tại của thai kỳ cũng như các yếu tố tuổi mẹ, BMI, tuổi thai, tiền sử đái tháo đường, tiền sử sảy thai, thai nhẹ cân và nồng độ FT4, TSH trong nhóm đối tượng nghiên cứu.

**Kết luận:** Tỷ lệ TPO-Ab ở thai phụ mang thai từ 11 đến 13 tuần 6 ngày đến khám thai tại Bệnh viện Hùng Vương là 8,33%. TPO-Ab dương tính có liên quan đến tiền sử bệnh lý tuyến giáp ở thai phụ.

**Từ khóa:** TPO-Ab FT4 TSH, bệnh lý tuyến giáp thai kỳ, kháng thể kháng giáp thai kỳ

### SUMMARY

#### PREVALENCE OF TPO-AB POSITIVITY IN PREGNANT WOMEN DURING THE FIRST TRIMESTER

**Objective:** To determine the prevalence of TPO-Ab positivity and its association with maternal characteristics in pregnant women during the first trimester.

**Subjects and Methods:** The study included 168 pregnant women at 11 to 13 weeks and 6 days of gestation, employing a cross-sectional descriptive study design. Information was collected on maternal age, gestational age,

<sup>1</sup>Đại Học Y Dược Thành Phố Hồ Chí Minh

<sup>2</sup>Nguyên trưởng Bộ môn Nội tiết, Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh

<sup>3</sup>Bệnh viện Hùng Vương Thành Phố Hồ Chí Minh

Chịu trách nhiệm chính: Lê Thị Mai Dung

Email: lethimaidung@ump.edu.vn

Ngày nhận bài: 1-6-2025

Ngày phản biện: 6-6-2025

Ngày duyệt bài: 8-6-2025

factors related to pregnancy, and medical history including thyroid disease, diabetes, and history of preterm birth, low birth weight, miscarriage, and stillbirth. The current thyroid condition of the pregnant women was assessed, focusing on hyperthyroidism and hypothyroidism. Quantitative assays for TPO-Ab, FT4, and TSH were performed using electrochemiluminescence immunoassay techniques on the Cobas e801 system from Roche Diagnostics. Statistical analysis was conducted using SPSS Statistics version 27.

**Results:** The number of pregnant women positive for TPO-Ab antibodies in the first trimester was 14 cases, accounting for 8.3%. Positive TPO-Ab was associated with a history of thyroid disease in the pregnant women. However, no statistically significant correlation was found between positive TPO-Ab and thyroid disease at the current stage of pregnancy, as well as with maternal age, BMI, gestational age, history of diabetes, history of miscarriage, low birth weight, and levels of FT4 and TSH in the study group.

**Conclusion:** The prevalence of TPO-Ab in pregnant women at 11 to 13 weeks and 6 days attending check-ups at Hung Vuong Hospital was 8.33%. TPO-Ab positivity was associated with a history of thyroid disease in pregnant women.

**Keywords:** TPO-Ab, FT4, TSH, thyroid disease in pregnancy, thyroid antibodies in pregnancy.

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Kháng thể kháng giáp TPO-Ab là một dấu ấn sinh học quan trọng phản ánh các rối loạn tự miễn đối với tuyến giáp, đặc biệt là trong thời kỳ mang thai. Tỷ lệ dương tính với TPO-Ab dao động từ 8% đến 27% ở phụ nữ trong độ tuổi sinh sản<sup>2</sup>. Trong tam cá nguyệt đầu tiên phụ nữ có mức kháng thể TPO-Ab

cao có liên quan đến biến chứng thai kỳ sớm như sảy thai và sinh non<sup>5</sup>. Phụ nữ mang thai, đặc biệt là những người có tiền sử rối loạn chức năng tuyến giáp hoặc có bệnh tự miễn cần được sàng lọc tìm TPO-Ab để theo dõi tình trạng sức khỏe và đánh giá rủi ro đối với các kết quả thai kỳ bất lợi. Trong nghiên cứu này chúng tôi tiến hành khảo sát tỷ lệ TPO-Ab dương tính ở thai phụ có tuổi thai từ 11 đến 13 tuần 6 ngày tại Bệnh viện Hùng Vương Thành Phố Hồ Chí Minh, xem xét mối liên quan giữa kháng thể TPO-Ab và TSH, FT4, giữa kháng thể TPO-Ab với các yếu tố của mẹ, tiền sử bệnh và tình trạng tuyến giáp hiện tại của thai phụ.

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### Đối tượng nghiên cứu

Đối tượng nghiên cứu gồm 168 thai phụ có tuổi thai từ 11 đến 13 tuần 6 ngày đến khám thai tại Bệnh viện Hùng Vương từ tháng 2 đến tháng 4 năm 2025, trong đó có 119 thai phụ được thực hiện cả 3 xét nghiệm TPO-Ab, TSH và FT4, có 49 thai phụ chỉ làm xét nghiệm TPO-Ab.

**Phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu cắt ngang mô tả, chọn mẫu thuận tiện.

**Tiêu chí chọn mẫu:** Thai phụ mang thai từ 11 tuần đến 13 tuần 6 ngày, mang thai đơn và thụ thai tự nhiên.

**Tiêu chí loại mẫu:** Thai phụ đã cắt bỏ tuyến giáp.

**Thu thập dữ liệu:** Các thông tin của thai phụ bao gồm tuổi mẹ, tuổi thai, cân nặng, chiều cao, tình trạng cao huyết áp, bệnh lý tuyến giáp thai kỳ và tiền sử thai kỳ bất lợi bao gồm tiền sử mắc bệnh tuyến giáp, thai nhẹ cân, sinh non, sảy thai, thai chết lưu, gia đình có người mắc bệnh tuyến giáp, đái tháo đường được ghi đầy đủ vào phiếu điều tra nghiên cứu.

**Thực hiện xét nghiệm:** Định lượng kháng thể TPO-Ab, FT4 và TSH trên hệ thống máy Cobas e801 theo kỹ thuật miễn dịch điện hóa phát quang, sử dụng thuốc thử, hiệu chuẩn và huyết thanh kiểm tra của hãng Roche Diagnostic.

**Tiêu chuẩn đánh giá:** Anti-TPO  $\geq$  34 IU/l  $\Rightarrow$  Dương tính (ATA 2011)

**Xử lý số liệu:** Sử dụng phần mềm Excel-Microsoft 365 và SPSS statistic 27 để phân tích số liệu.

**Đạo đức nghiên cứu:** Đề tài thực hiện theo giấy “Chấp thuận của hội đồng đạo đức trong nghiên cứu y sinh học Đại Học Y Dược Thành Phố Hồ Chí Minh”- Số 3565/ĐHYD-HĐĐĐ V/v chấp thuận các vấn đề đạo đức nghiên cứu y sinh học ngày 14 tháng 11 năm 2024 và Số 1189/ĐHYD-HĐĐĐ V/v chấp thuận các vấn đề đạo đức nghiên cứu y sinh học ngày 28 tháng 11 năm 2023.

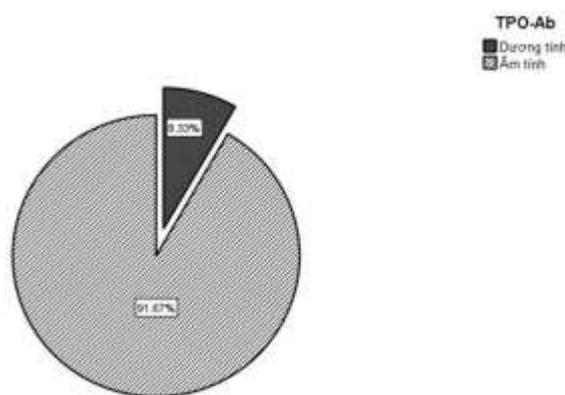
### III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu của chúng tôi thực hiện trên 168 đối tượng có thai từ 11 tuần đến 13 tuần 6 ngày. Có gần 60% thai phụ có độ tuổi dưới 35 tuổi, 93,5% thai phụ mang thai ở tuần thứ 11 và 12. Thai phụ mang thai lần 1 và lần 2

chiếm 70%. Về tiền sử sản khoa chủ yếu là tiền sử sảy thai và thai chết lưu (19%), tiền sử bệnh tuyến giáp có 3 trường hợp (1,8%) đều là các trường hợp cường giáp. Về tình trạng bệnh lý tuyến giáp hiện tại của thai phụ, chúng tôi ghi nhận có 27 ca cường giáp (22,7%) và 20 ca suy giáp (16,8%) trong số 119 thai phụ được thực hiện cả 3 xét nghiệm TSH, FT4 và TPO-Ab.

Không có sự khác biệt về tỷ lệ TPO-Ab dương tính giữa các nhóm tuổi thai, tuổi mẹ, BMI, số lần mang thai và tình trạng tăng huyết áp ở thai phụ cũng như không tìm thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỷ lệ TPO-Ab dương tính trên các nhóm thai phụ có tiền sử sinh non, sảy thai, tiền sử gia đình mắc bệnh tuyến giáp và tiền sử đái tháo đường. Quan sát trên nhóm đối tượng có tiền sử bệnh tuyến giáp chúng tôi thấy có 2 ca có TPO-Ab dương tính trong số 3 ca có tiền sử cường giáp, không có ca nào có tiền sử suy giáp.

Số trường hợp thai phụ có TPO-Ab dương tính ở nhóm thai phụ cường giáp là 3 ca (11,1%), suy giáp là 1 ca (5,0%) và bình giáp là 4 ca (5,6%), sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê.



**Biểu đồ 1: Tỷ lệ thai phụ có TPO-Ab dương tính**

**Nhận xét:** số thai phụ có kháng thể TPO-Ab dương tính chiếm 8,33% trong tổng số đối tượng nghiên cứu.

**Bảng 1. Nồng độ FT4 và TSH trên hai nhóm TPO-Ab dương tính và âm tính**

	TPO-Ab dương tính	TPO-Ab âm tính	Giá trị P Mann-Whitney U Test
	Trung vị (khoảng tứ phân vị)	Trung vị (khoảng tứ phân vị)	
FT4 (ng/dL)	1,14 (1,06-1,318)	1,09 (0,99-1,21)	0,21
TSH ( $\mu$ IU/mL)	0,96 (0,10-2,10)	1,05 (0,39-1,50)	0,62

**Nhận xét:** Không có sự khác biệt giữa hai nhóm TPO-Ab âm tính và TPO-Ab dương tính về giá trị trung vị nồng độ FT4 và TSH.

**Bảng 2. Mối liên quan giữa TPO-Ab dương tính và các đặc điểm thai phụ ở thai kỳ quý I**

Biến số	TPO-Ab dương tính			
	OR thô (KTC 95%)	Giá trị p	OR hiệu chỉnh (KTC 95%)	Giá trị P
Tuổi mẹ	0,9 (0,38-2,09)	0,81	0,8 (0,31-2,1)	0,66
BMI	3,09 (0,36-26,1)	0,3	3,03 (0,27-33,17)	0,36
Tuổi thai	1,64 (0,71-3,82)	0,24	1,72 (0,6-4,92)	0,31
Tiền sử thai nhẹ cân	0,26 (0,02-2,66)	0,25	1,3 (0,02-58,41)	0,89
Tiền sử sinh non	0,26 (0,02-2,66)	0,25	0,29 (0,005-18,25)	0,56
Tiền sử mắc bệnh tuyến giáp	0,3 (0,12-0,7)	0,005	0,33 (0,12-0,88)	0,02
Tiền sử đái tháo đường thai kỳ	0,4 (0,04-3,79)	0,42	0,28 (0,02-3,68)	0,33

**Nhận xét:** Kháng thể TPO-Ab dương tính có liên quan đến tiền sử mắc bệnh tuyến giáp ở thai phụ (OR=0,33, KTC 95%: 0,12-0,88). Không có mối liên quan nào giữa TPO-Ab dương tính và các yếu tố khác trong thai kỳ.

#### IV. BÀN LUẬN

##### ❖ Đặc điểm đối tượng nghiên cứu

Trong số 168 thai phụ ở nghiên cứu của chúng tôi, thai phụ có tuổi dưới 35 chiếm nhiều nhất, tuần thai chủ yếu rơi vào tuần thứ 11 và 12 tuần. Thai phụ có tiền sử sản khoa bất lợi và tiền sử bệnh tuyến giáp chiếm tỷ lệ thấp. Dựa trên các tiêu chuẩn đánh giá của ATA chúng tôi ghi nhận tỷ lệ cường giáp là 22,7%, suy giáp là 16,8% trong số 119 thai phụ được thực hiện cả 3 xét nghiệm TSH, FT4 và TPO-Ab. Thai phụ có tuổi trung bình lớn hơn so với nghiên cứu của Đỗ Thị Tuyết

Nhung và cộng sự<sup>1</sup>, về tuổi thai và tỷ lệ rối loạn chức năng tuyến giáp gần tương đồng.

##### ❖ Tỷ lệ TPO-Ab dương tính ở thai kỳ quý 1

Số thai phụ có kháng thể TPO-Ab được xác định dương tính là 14 trường hợp chiếm tỷ lệ 8,33%. Kết quả của chúng tôi thấp hơn so với nghiên cứu của tác giả Đỗ Thị Tuyết Nhung và cộng sự<sup>1</sup> với tỷ lệ TPO-Ab dương tính là 14,7% do chúng tôi nghiên cứu chỉ trong 3 tuần thai 11, 12 và 13 tuần và phân tích mẫu trên hệ thống thiết bị khác. Tỷ lệ TPO-Ab dương tính ở thai phụ có mức dao động khác nhau giữa các nghiên cứu, vào giai đoạn mang thai và chủng tộc<sup>1,3</sup>. Sự hiện diện của TPO-Ab trong thai kỳ, đặc biệt trong tam cá nguyệt đầu tiên đã được xác định là một yếu tố nguy cơ tiềm tàng đối với các biến chứng thai kỳ như sảy thai, sinh non và rối loạn chức năng tuyến giáp<sup>6,7</sup>.

Xem xét về tỷ lệ TPO-Ab dương tính theo các yếu tố thai kỳ chúng tôi thấy tỷ lệ cao nhất ở nhóm tuổi 18-24 tuổi (10,0%) và trên 35 tuổi (9,4%), tuần thai 12 là 10,2% và tuần 13 là 9,1%. Nhóm BMI >25 có tỷ lệ cao hơn nhóm BMI <25. Thai phụ có số lần mang thai là 4 có tỷ lệ TPO-Ab dương (12,5%) cao hơn các trường hợp mang thai dưới 4 lần. Các trường hợp có TPO-Ab dương tính đều có huyết áp bình thường. Những tỷ lệ này được quan sát trên nhóm đối tượng nghiên cứu tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê.

Về tiền sử thai kỳ chúng tôi tìm thấy tỷ lệ TPO-Ab dương tính trong nhóm tiền sử bệnh tuyến giáp cao hơn nhóm không có tiền sử bệnh tuyến giáp. Các trường hợp có tiền sử bệnh tuyến giáp đều là cường giáp. Tại thời điểm nghiên cứu có 2 ca dương tính với TPO-Ab trong đó 1 ca vẫn được xác định là cường giáp. Tỷ lệ TPO-Ab dương tính cao hơn ở các nhóm có tiền sử sinh non, nhẹ cân, và tiền sử đái tháo đường, tuy nhiên sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê. Về tình trạng tuyến giáp hiện tại của thai phụ, tỷ lệ TPO-Ab dương tính ở các nhóm cường giáp, suy giáp và bình giáp lần lượt là 11,1%, 5,0% và 5,65 % không khác biệt có ý nghĩa thống kê. Tác giả Đỗ thị Tuyết Nhung<sup>1</sup> đã tìm thấy tỷ lệ TPO-Ab dương ở nhóm suy giáp cao hơn bình giáp. Nghiên cứu của chúng tôi chưa tìm thấy sự khác biệt này có thể do số trường hợp rối loạn chức năng tuyến giáp có kháng thể TPO-Ab dương tính trong mẫu nghiên cứu của còn thấp (có 4 trường hợp). TPO-Ab được tìm thấy có liên quan đến các bệnh lý suy giáp<sup>2</sup>, mặc dù vậy trong nhóm đối tượng nghiên cứu của chúng tôi chỉ có 1 trường hợp suy giáp nên chúng tôi chưa tìm thấy có mối liên quan này. Có 3 trường hợp có tiền sử cường giáp, tới thời

điểm nghiên cứu có 2 ca TPO-Ab dương tính.

#### ❖ Mối liên quan giữa TPO-Ab và nồng độ FT4, TSH, tiền sử bệnh lý tuyến giáp ở thai phụ

Về nồng độ FT4, TSH chúng tôi chưa tìm thấy có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa nhóm TPO-Ab dương tính và âm tính (Bảng 1). Nghiên cứu<sup>4</sup> với cỡ mẫu lớn đã cho thấy TPO-Ab tăng có tương quan tích cực với nồng độ TSH trong khi thường liên quan nghịch với nồng độ FT4.

Về mối liên quan giữa TPO-Ab dương tính và tiền sử mắc bệnh tuyến giáp ở thai phụ. Chúng tôi tìm thấy có mối liên quan giữa nhóm TPO-Ab dương tính và tiền sử bệnh tuyến giáp (OR= 0,33, p=0,02) (Bảng 2). Tỷ lệ TPO-Ab dương tính là 66,7% trong nhóm tiền sử bệnh lý tuyến giáp so với 7,3% trong nhóm tiền sử không mắc bệnh tuyến giáp. Các ca có tiền sử bệnh lý tuyến giáp đều là các trường hợp được chẩn đoán cường giáp trước khi mang thai và đã điều trị, ngừng uống thuốc khoảng 1 năm trở lên. Không có ca nào có tiền sử suy giáp hay bướu giáp trước đây và có 1 ca hiện vẫn đang trong tình trạng cường giáp. Mối liên quan này cho thấy các thai phụ mắc bệnh tuyến giáp trong quá khứ có thể có mức kháng thể TPO-Ab cao và vẫn tồn tại tới thời điểm hiện tại.

#### ❖ TPO-Ab và các yếu tố khác ở thai phụ

Nghiên cứu của chúng tôi không tìm thấy mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa TPO-Ab dương tính và các yếu tố như tuổi mẹ, BMI, tuổi thai, tiền sử đái tháo đường thai kỳ, tiền sử sảy thai, hay thai nhẹ cân. Một số nghiên cứu đã tìm thấy tỷ lệ TPO-Ab dương tính cao hơn ở nhóm thai phụ có tiền sử đái tháo đường thai kỳ<sup>2</sup> hay nghiên cứu cho thấy có mối liên quan đến tiền sử sảy thai, sinh non, thai chết lưu<sup>1</sup>. Tác giả Rajput R và cộng

sự đã chỉ ra rằng tuổi mẹ cao, BMI và cân nặng tăng không liên quan đến tỷ lệ TPO-Ab dương tính<sup>8</sup>, điều này tương đồng với nghiên cứu của chúng tôi, trong khi một số nghiên cứu khác lại tìm thấy TPO-Ab có liên quan đến tuổi mẹ, cân nặng của thai phụ. Các kết quả nghiên cứu khác nhau có thể do có sự khác biệt về cỡ mẫu, chủng tộc và độ tuổi.

Nghiên cứu của chúng tôi được thực hiện tại bệnh viện Hùng Vương là bệnh viện sản khoa lớn tại Thành Phố Hồ Chí Minh với mục tiêu chính là tìm tỷ lệ thai phụ có kháng thể TPO-Ab dương tính ở quý 1 thai kỳ. Tuy nhiên cỡ mẫu trong nghiên cứu của chúng tôi còn nhỏ, số ca dương tính ít và thực hiện trong thời ngắn nên chỉ tìm thấy mối liên quan giữa TPO-Ab dương tính và tiền sử bệnh tuyến giáp, chưa tìm được mối liên quan với các yếu tố của mẹ cũng như các tiền sử bệnh lý và tình trạng tuyến giáp hiện tại của thai phụ.

## V. KẾT LUẬN

Tỷ lệ thai phụ có kháng thể TPO-Ab dương tính trong thai kỳ quý 1 theo nghiên cứu của chúng tôi là 8,33%. Tìm thấy mối liên quan giữa tiền sử bệnh tuyến giáp và TPO-Ab dương tính ở thai phụ. Việc tầm soát sớm chức năng tuyến giáp, kháng thể TPO-Ab cho thai phụ đã có tiền sử bệnh tuyến giáp nhằm quản lý tốt các bệnh lý này trong thai kỳ. Cần có nghiên cứu với cỡ mẫu lớn hơn để quan sát mối liên quan giữa TPO-Ab và các yếu tố thai kỳ cũng như liên quan với các tình trạng bệnh lý khác của thai phụ.

## VI. LỜI CẢM ƠN

Chúng tôi xin chân thành cảm ơn Đại học Y Dược Thành Phố Hồ Chí Minh đã tài trợ kinh phí cho nghiên cứu này và Bệnh viện Hùng Vương đã hỗ trợ và tạo điều kiện thuận lợi để chúng tôi thực hiện nghiên cứu tại bệnh viện.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Đỗ Thị Tuyết Nhung, Đinh Bích Thủy, Nguyễn Khoa Diệu Vân.** Nhận xét tình trạng rối loạn chức năng tuyến giáp ở phụ nữ trong 3 tháng đầu của thai kỳ. Tạp chí Phụ sản. 2017;15(2):51 – 57.
2. **Dash P, Tiwari R, Nayak S, et al.** Prevalence of Subclinical Hypothyroidism in Pregnancy and Its Association With Anti-thyroperoxidase Antibody and the Occurrence of Gestational Diabetes Mellitus. Cureus. 2022;14(1):e21087.
3. **De Leo S, Pearce EN.** Autoimmune thyroid disease during pregnancy. The Lancet Diabetes & Endocrinology. 2018;6(7):575-586.
4. **George R, Mohanty N, Kurian S.** Autoimmune Thyroiditis in Pregnancy- A Cross Sectional Study in a Tertiary Care Hospital of Southern Odisha. Journal of Evolution of Medical and Dental Sciences. 2019;8(2):117-120.
5. **Liu M, Wang D, Zhu L, et al.** Association of thyroid peroxidase antibodies with the rate of first-trimester miscarriage in euthyroid women with unexplained recurrent spontaneous abortion. Front Endocrinol (Lausanne). 2022;13:966565.
6. **Liu S, Xu F, Wei H, et al.** The correlation of thyroid autoimmunity and peripheral and uterine immune status in women with recurrent miscarriage. Journal of Reproductive Immunology. 2020;139:103118.
7. **Meng L, Tan J, Du T, et al.** The Effects of LIT and MLR-Bf on Immune Biomarkers and Pregnancy Outcomes in Women With Previous Early Recurrent Miscarriage: A Retrospective Study. Frontiers in Immunology. 2021;12:642120.
8. **Rajput R, Yadav T, Seth S, et al.** Prevalence of Thyroid Peroxidase Antibody and Pregnancy Outcome in Euthyroid Autoimmune Positive Pregnant Women from a Tertiary Care Center in Haryana. Indian Journal of Endocrinology and Metabolism. 2017;21(4):577-580.

## KHẢO SÁT NỒNG ĐỘ VANCOMYCIN MÁU Ở BỆNH NHÂN ĐƯỢC SỬ DỤNG THUỐC TẠI BỆNH VIỆN BỆNH NHIỆT ĐỚI TRUNG ƯƠNG

Đặng Thị Hồng<sup>1</sup>, Lê Thị Đỗ Quyên<sup>2</sup>,  
Đinh Thị Thanh Thủy<sup>2</sup>, Nguyễn Thị Thanh Hải<sup>1,2</sup>

### TÓM TẮT

**Mục tiêu:** 1. Khảo sát đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng bệnh nhân được điều trị vancomycin tại Bệnh viện Bệnh nhiệt đới Trung ương; 2. Đánh giá nồng độ vancomycin trong máu trong quá trình theo dõi điều trị và điều chỉnh liều ở những bệnh nhân này. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang trên 50 bệnh nhân được hiệu chỉnh liều vancomycin theo quy trình giám sát nồng độ thuốc trong máu (TDM) tại Khoa Hồi sức tích cực và Khoa Cấp cứu, Bệnh viện Bệnh nhiệt đới Trung ương từ tháng 6-12/2024. Dựa vào kết quả nồng độ vancomycin máu của bệnh nhân, liều vancomycin được hiệu chỉnh để đạt đích điều trị diện tích dưới đường cong nồng độ-thời gian và MIC (AUC/MIC) 400-600 mg.h/L với truyền ngắt quãng và nồng độ đáy ( $C_{trough}$ ) vancomycin là 20-30 mg/L với truyền liên tục. **Kết quả:** vancomycin được dùng để điều trị chủ yếu ở bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết và nhiễm khuẩn hô hấp, tỷ lệ điều trị thành công là 62%, tỷ lệ xuất hiện độc tính trên thận là 2%. Tỷ lệ đạt đích điều trị sau 2 lần định lượng nồng độ vancomycin máu là 61.5% ở nhóm truyền ngắt quãng và 72.7% ở nhóm truyền liên tục.

**Từ khoá:** vancomycin, theo dõi nồng độ thuốc, TDM, Bệnh viện Bệnh nhiệt đới Trung ương

### SUMMARY

#### INVESTIGATION OF SERUM VANCOMYCIN CONCENTRATIONS IN PATIENTS TREATED AT THE NATIONAL HOSPITAL FOR TROPICAL DISEASES

**Objective:** 1. To investigate the clinical and paraclinical characteristics of patients treated with vancomycin at the National Hospital for Tropical Diseases; 2. To evaluate vancomycin serum concentrations during therapeutic monitoring and dose adjustment in these patients.

**Subjects and method:** A cross-sectional descriptive study was conducted on 50 patients whose vancomycin dosage was adjusted based on therapeutic drug monitoring (TDM) protocols. The study was carried out in the Intensive Care Unit and the Emergency Department of the National Hospital for Tropical Diseases from June to December 2024. Clinical and paraclinical data were collected. Based on serum vancomycin levels, dosages were adjusted to achieve the target therapeutic range: an AUC/MIC of 400–600 mg·h/L for intermittent infusion and a trough concentration ( $C_{trough}$ ) of 20–30 mg/L for continuous infusion. **Results:** Vancomycin was primarily used to treat bloodstream infections and respiratory infections. The treatment success rate was 62%, and the incidence of nephrotoxicity was 2%. The proportion of

<sup>1</sup>Trường Đại học Y Hà Nội

<sup>2</sup>Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới Trung ương

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thị Thanh Hải

Email: nguyenthanhhai@hmu.edu.vn

Ngày nhận bài: 29-5-2025

Ngày phản biện: 4-6-2025

Ngày duyệt bài: 8-6-2025

patients reaching therapeutic targets after two vancomycin level measurements was 61.5% in the intermittent infusion group and 72.7% in the continuous infusion group.

**Keywords:** vancomycin, therapeutic drug monitoring, TDM, National Hospital for Tropical Diseases.

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Nhiễm khuẩn huyết là một vấn đề sức khỏe toàn cầu và là một trong những nguyên nhân chính gây tử vong ở người bệnh. Tác nhân phổ biến nhất gây nhiễm khuẩn huyết nặng là Tụ cầu vàng, đặc biệt là Tụ cầu vàng kháng methicillin (MRSA) <sup>1</sup>. Đến nay, vancomycin vẫn là kháng sinh đầu tay trong điều trị nhiễm khuẩn huyết do MRSA. Tuy nhiên, cùng với sự gia tăng tỷ lệ Enterococci kháng vancomycin và sự thu hẹp cửa sổ điều trị của vancomycin, việc theo dõi thuốc điều trị (TDM) khi điều trị bệnh nhân bằng vancomycin ngày càng được chú trọng. Năm 2009, các hiệp hội trên thế giới đã đưa ra khuyến cáo nồng độ đáy vancomycin trong huyết thanh là trên 10 mg/L với nhiễm trùng không biến chứng và 15-20 mg/L đối với các nhiễm trùng phức tạp <sup>2</sup>. Đến năm 2020 các hội nhận định giá trị AUC/MIC là thông số dự đoán hiệu quả hữu hiệu nhất với mục tiêu là 400-600 mg.h/L<sup>3</sup>.

Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới Trung ương là bệnh viện tuyến cuối với số lượng lớn bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết được điều trị hàng năm. Việc theo dõi nồng độ vancomycin cũng được bệnh viện triển khai trong năm 2024 nhằm nâng cao hiệu quả điều trị, hạn chế tác dụng phụ không mong muốn cho người bệnh và hạn chế tình trạng kháng kháng sinh. Vì vậy, chúng tôi thực hiện đề tài “Khảo sát nồng độ vancomycin máu ở bệnh

nhân được sử dụng thuốc tại Bệnh viện Bệnh nhiệt đới Trung ương” với hai mục tiêu:

1. Khảo sát đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng bệnh nhân được điều trị vancomycin tại Bệnh viện Bệnh nhiệt đới Trung ương.
2. Đánh giá nồng độ vancomycin trong máu trong quá trình theo dõi điều trị và điều chỉnh liều ở những bệnh nhân này.

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 2.1. Đối tượng nghiên cứu

Bệnh nhân điều trị nội trú trên 18 tuổi tại Khoa Hồi sức tích cực và Khoa Cấp cứu Bệnh viện Bệnh nhiệt đới Trung ương từ 01/06/2024 đến 31/12/2024, được chỉ định điều trị vancomycin đường tĩnh mạch ít nhất 24 giờ và được áp dụng quy trình theo dõi nồng độ thuốc vancomycin. Tiêu chuẩn loại trừ nếu bệnh nhân dùng vancomycin với mục đích dự phòng phẫu thuật và lấy mẫu không đúng thời điểm theo hướng dẫn của quy trình.

### 2.2. Phương pháp nghiên cứu

Bệnh nhân trong nghiên cứu được chỉ định dùng vancomycin và hiệu chỉnh liều theo “Quy trình giám sát nồng độ thuốc vancomycin trong máu ở người bệnh trưởng thành” của Bệnh viện được ban hành ngày 01/03/2024. Bệnh nhân được chỉ định liều nạp đầu tiên theo cân nặng và liều duy trì theo độ thanh thải creatinin. Bệnh nhân được theo dõi nồng độ đáy ( $C_{trough}$ ) vancomycin trong máu sau ít nhất 24h kể từ liều đầu tiên hoặc liều hiệu chỉnh nếu không đạt đích  $C_{trough}$  10-20 mg/L với truyền ngắt quãng, hoặc 20-30 mg/L với truyền liên tục.

Số liệu thu thập bao gồm triệu chứng lâm sàng, các chỉ số cận lâm sàng của bệnh nhân, đánh giá nồng độ vancomycin máu trong

theo dõi điều trị trong 24h sau truyền, sau khi hiệu chỉnh liều.

Số liệu được thu thập và xử lý bằng phần mềm SPSS 20.

Nghiên cứu được sự phê duyệt và chấp thuận của Hội đồng khoa học và đạo đức Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới Trung ương.

### III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

#### 3.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Nghiên cứu đã thu thập số liệu của 50 bệnh nhân thoả mãn các tiêu chuẩn lựa chọn và loại trừ với các đặc điểm được trình bày trong Bảng 1.

**Bảng 1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu**

Đặc điểm	Giá trị
Tuổi (năm), trung vị (tứ phân vị)	61 (48.8 - 75.3)
Giới nam, n (%)	43 (86%)
Cân nặng (kg), trung vị (tứ phân vị)	54.5 (50 - 60)
BMI (kg/m <sup>2</sup> ), trung vị (tứ phân vị)	20.8 (19.3 - 22.1)
Bệnh nhân thở máy, n (%)	22 (44%)
Bệnh nhân có lọc máu, n (%)	5 (10%)
Bệnh nhân có sốt, n (%)	36 (72%)
Độ thanh thải creatinin (Cl <sub>Cr</sub> ) khi bắt đầu dùng vancomycin (mL/phút), trung vị (tứ phân vị)	73 (51.8 - 110.5)
Cl <sub>Cr</sub> < 60	16 (32%)
60 ≤ Cl <sub>Cr</sub> < 130	27 (54%)
130 ≤ Cl <sub>Cr</sub>	7 (14%)
Nồng độ albumin, trung vị (tứ phân vị)	27 (24 - 30.3)
Thời gian sử dụng vancomycin (ngày), trung vị (tứ phân vị)	12 (6.8 - 14)
Vị trí nhiễm khuẩn	
- Nhiễm khuẩn huyết, n (%)	28 (56%)
- Nhiễm khuẩn hô hấp, n (%)	24 (48%)
- Nhiễm khuẩn thần kinh, n (%)	11 (22%)
- Nhiễm khuẩn da/mô mềm, n (%)	7 (14%)
- Nhiễm khuẩn tiết niệu	2 (4%)
Vi khuẩn	
- Số mẫu dương tính, n (%)	23 (46%)
- MRSA	7 (30.4%)
- S. pneumoniae	1 (4.3%)
- S. faecium	1 (4.3%)
- Vi khuẩn Gram dương khác	2 (8.7%)
- Vi khuẩn Gram âm	17 (73.9%)
- Nấm	8 (34.8%)

Tình trạng bệnh nhân khi ra viện	
- Khỏi/ đỡ	31 (62%)
- Không thay đổi/nặng hơn/ tử vong/ xin về	19 (38%)
Tỷ lệ bệnh nhân gặp biến cố trên thận, n (%)	1 (2%)

Bệnh nhân trong nghiên cứu chủ yếu là nam (86%) với trung vị tuổi là 61. Tỷ lệ bệnh nhân có thở máy và lọc máu lần lượt là 44% và 10%. Tất cả các bệnh nhân đều được đánh giá chức năng thận nền trước khi dùng vancomycin với trung vị độ thanh thải creatinin là 73 ml/phút. Về đặc điểm bệnh lý nhiễm khuẩn, đa số bệnh nhân mắc nhiễm khuẩn huyết (56%) và nhiễm khuẩn hô hấp

(48%). Căn nguyên nhiễm khuẩn được ghi nhận nhiều nhất là vi khuẩn Gram âm chiếm 73.9%, MRSA chiếm 30.4%.

Bệnh nhân khi ra viện có tỷ lệ khỏi/đỡ là 62%. Trong số 50 bệnh nhân, có 1 bệnh nhân suy thận cấp sau khi điều trị bằng vancomycin 2 ngày chiếm tỷ lệ 2%.

### 3.2. Đặc điểm sử dụng và theo dõi nồng độ vancomycin

**Bảng 2. Đặc điểm sử dụng vancomycin**

Đặc điểm	Kết quả	
	Truyền ngắt quãng (n=39)	Truyền liên tục (n=11)
Thời gian sử dụng vancomycin (ngày), trung vị (tứ phân vị)	12 (8 - 14)	6 (4 - 14)
Liều nạp (mg/kg), trung vị (tứ phân vị)	25 (20 - 28.6)	25 (20 - 26.1)
Liều duy trì ban đầu (mg/kg), trung vị (tứ phân vị)	36.4 (30.8 - 40)	38.4 (29.7 - 44.4)
Tổng liều duy trì ban đầu (g), trung bình	1.9 ± 0.3	1.9 ± 0.6
Tổng liều duy trì sau hiệu chỉnh lần 1 (g), trung bình	2.2 ± 0.8	1.9 ± 0.7

Trong nhóm nghiên cứu, có 39 bệnh nhân được truyền ngắt quãng vancomycin và 11 bệnh nhân truyền liên tục. Trung vị thời gian điều trị bằng vancomycin của 2 nhóm lần lượt là 12 ngày và 6 ngày. Trung vị liều nạp và liều duy trì ban đầu của 2 nhóm là tương đương nhau.

**Bảng 3. Đặc điểm theo dõi nồng độ vancomycin**

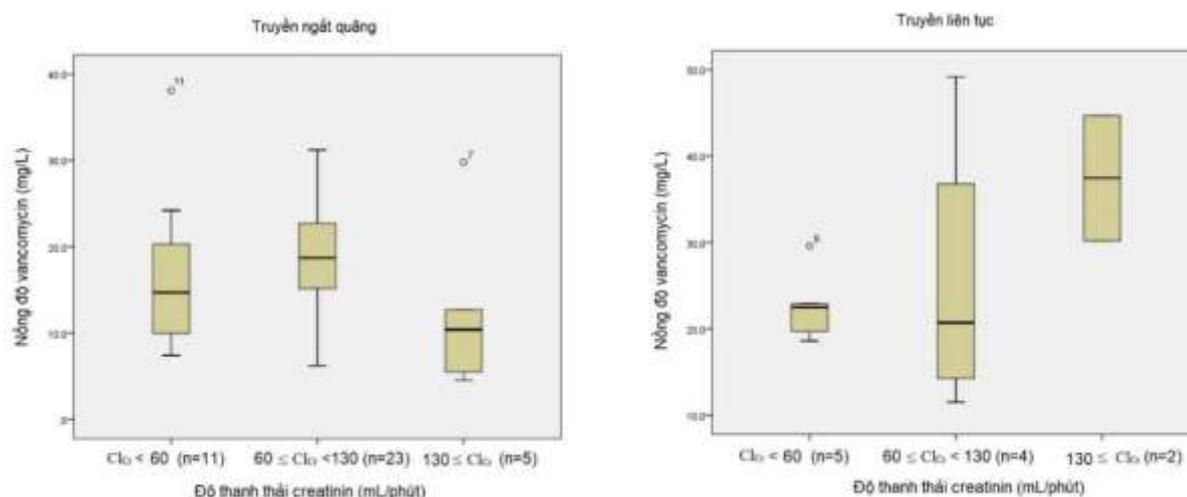
Đặc điểm	Kết quả	
	Truyền ngắt quãng (n=39)	Truyền liên tục (n=11)
Tổng số mẫu máu định lượng	63	27
Số mẫu định lượng/bệnh nhân, trung bình	1.6 ± 0.7	2.5 ± 1.3
Nồng độ vancomycin lần 1 (mg/L), trung vị (tứ phân vị)	16.4 (10.4 - 22.1)	22.9 (18.6 - 30.2)
Tỷ lệ đạt đích lần đầu, n (%)	12 (30.8%)	7 (63.6%)
Tỷ lệ đạt đích sau TDM lần 2, n (%)	12 (70.6%)*	1 (16.7%)**
Tỷ lệ đạt đích tích lũy 2 lần TDM, n (%)	24 (61.5%)	8 (72.7%)

\* n = 17, \*\* n = 6, TDM (Therapeutic drug monitoring): theo dõi nồng độ thuốc trong máu

Ở nhóm truyền vancomycin ngắt quãng, có 63 mẫu máu được thu thập để định lượng nồng độ vancomycin, với trung bình 1.6 mẫu/bệnh nhân và trung vị nồng độ vancomycin là 16.4 mg/L. Trong nhóm truyền vancomycin liên tục, 27 mẫu máu

định lượng vancomycin được thu thập với trung bình 2.5 mẫu/bệnh nhân và nồng độ vancomycin dao động từ 18.6 - 30.2 mg/L.

Tỷ lệ bệnh nhân đạt đích điều trị sau 1 lần và 2 lần định lượng nồng độ vancomycin ở nhóm truyền ngắt quãng là 30.8% và 61.5%, ở nhóm truyền liên tục là 63.6% và 72.7%.



**Hình 1. Kết quả định lượng nồng độ vancomycin máu ở các nhóm bệnh nhân có chức năng thận khác nhau**

Tỷ lệ bệnh nhân đạt mục tiêu  $C_{trough}$  ở nhóm truyền vancomycin ngắt quãng có mức lọc cầu thận bình thường là 34.8%, có  $Cl_{Cr} < 60$  ml/phút là 18.2%. Ở nhóm truyền liên tục, tỷ lệ đạt  $C_{trough}$  mục tiêu cao nhất ở nhóm có  $Cl_{Cr} < 60$  ml/phút (60%) sau đó là bệnh nhân có mức lọc cầu thận bình thường (25%). Những bệnh nhân có tăng thanh thải thận ở cả 2 nhóm đều không đạt  $C_{trough}$  mục tiêu ở lần định lượng đầu tiên.

#### IV. BÀN LUẬN

Nghiên cứu của chúng tôi tiến hành trên 50 bệnh nhân được chỉ định TDM vancomycin tại 2 khoa Hồi sức tích cực và

Cấp cứu. Bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi có độ tuổi khá cao với trung vị (tứ phân vị) là 61 (48.8 - 75.3), trong đó chủ yếu là nam giới (86%). Kết quả của chúng tôi cao hơn so với nghiên cứu của Trần Văn Anh năm 2021 tại Bệnh viện Đa khoa quốc tế Hải Phòng<sup>4</sup> và Trần Thị Minh Đức năm 2022 tại Bệnh viện Hữu nghị Việt Đức<sup>5</sup>. Về chức năng thận, trung vị độ thanh thải creatinin nền của bệnh nhân ở nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn so với nghiên cứu của Trần Thị Minh Đức (2022)<sup>5</sup> là 107 ml/phút và của Yanli Hou (2021) là 96.57 ml/phút<sup>6</sup>. Nguyên nhân có thể do đối tượng nghiên cứu của chúng tôi thu nhận từ khoa Hồi sức tích cực và Cấp

cứu – nơi gồm những bệnh nhân nặng có suy giảm chức năng của nhiều cơ quan. Vancomycin là loại kháng sinh thải trừ chủ yếu qua thận, quá trình này kéo dài đến vài ngày ở bệnh nhân có suy giảm chức năng thận<sup>7</sup>. Chính vì vậy việc theo dõi nồng độ vancomycin máu, đặc biệt ở các khoa lâm sàng có bệnh nhân thay đổi chức năng thận cần được chú ý nhằm đảm bảo hiệu quả điều trị, giảm tác dụng phụ trên thận – một trong những tác dụng phụ thường gặp khi sử dụng vancomycin.

Trong nghiên cứu của chúng tôi vancomycin được sử dụng chủ yếu ở những bệnh nhân có nhiễm khuẩn huyết (56%) và nhiễm khuẩn hô hấp (48%) với tỷ lệ cấy vi sinh cho kết quả MRSA là 30.4%. Kết quả này của chúng tôi thấp hơn so với nghiên cứu của Trần Văn Anh (2021) với vị trí nhiễm khuẩn chính là da mô mềm (67.6%) và tỷ lệ MRSA là 77.2%, nguyên nhân có thể do tỷ lệ mẫu dương tính của chúng tôi thấp hơn (46% so với 75.5%).

Tỷ lệ bệnh nhân điều trị thành công (khỏi/đỡ) trong nghiên cứu của chúng tôi là 62%, tương tự với kết quả nghiên cứu của Đào Quang Minh ở bệnh nhân hồi sức tích cực Bệnh viện Thanh Nhàn<sup>8</sup>. Tỷ lệ nhiễm độc thận ở nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn đáng kể so với các nghiên cứu tương tự tại Việt Nam. Trong tổng số 50 bệnh nhân, có 1 bệnh nhân (2%) suy thận cấp sau khi điều trị vancomycin 2 ngày và đã được dừng thuốc. Tất cả các bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi đều được đánh giá nồng độ creatinin nền, và theo dõi chức năng thận định kỳ theo khuyến cáo khi dùng vancomycin.

Về đặc điểm sử dụng và theo dõi nồng độ vancomycin, bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi được dùng liều nạp và liều duy trì vancomycin ban đầu tương tự nhau giữa nhóm truyền ngắt quãng và truyền liên tục. Liều duy trì ban đầu trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn so với nghiên cứu của Trần Thị Minh Đức ( $40.1 \pm 8.9$  mg/kg)<sup>5</sup>. Điều này là phù hợp khi nhóm bệnh nhân của chúng tôi có độ thanh thải creatinin nền thấp hơn. Theo khuyến cáo của thế giới, nồng độ đáy của vancomycin máu nên duy trì là 15-20 mg/L đối với các nhiễm trùng phức tạp<sup>2</sup>. Ở nhóm bệnh nhân truyền ngắt quãng vancomycin của chúng tôi, nồng độ đáy vancomycin dao động từ 10.4-22.1 mg/L nên tỷ lệ đạt đích điều trị lần đầu còn khá thấp (30.8%). Ở nhóm truyền vancomycin liên tục với nồng độ đáy vancomycin máu được khuyến cáo là 20-30 mg/L, tỷ lệ bệnh nhân đạt đích điều trị lần đầu trong nghiên cứu của chúng tôi là 63.6%. Sau khi hiệu chỉnh liều và định lượng lại nồng độ vancomycin máu, tỷ lệ bệnh nhân đạt đích điều trị ở nhóm truyền ngắt quãng đã được cải thiện hơn. Tỷ lệ đạt đích điều trị sau 2 lần định lượng nồng độ vancomycin máu ở nhóm truyền ngắt quãng và truyền liên tục lần lượt là 61.5% và 72.7%. Kết quả này cao hơn so với nghiên cứu của Trần Văn Anh tại Bệnh viện Đa khoa Quốc tế Hải Phòng<sup>4</sup>. Kết quả này có được là nhờ sự phối hợp giữa các khoa phòng, phần lớn bệnh nhân không đạt đích điều trị được hiệu chỉnh liều và lấy mẫu máu định lượng lại nồng độ vancomycin với số mẫu định lượng trung bình/bệnh nhân là 1.6 mẫu ở nhóm truyền ngắt quãng và 2.5 mẫu ở nhóm truyền liên tục.

## V. KẾT LUẬN

Qua phân tích kết quả trên 50 bệnh nhân được điều trị vancomycin theo dõi nồng độ vancomycin máu thấy vancomycin chủ yếu được sử dụng ở những bệnh nhân có nhiễm khuẩn huyết và nhiễm khuẩn hô hấp. Tỷ lệ điều trị thành công là 62% và 2% bệnh nhân có xuất hiện độc tính trên thận. Tỷ lệ đạt đích điều trị sau 2 lần định lượng nồng độ vancomycin máu là 61.5% ở nhóm truyền ngắt quãng và 72.7% ở nhóm truyền liên tục. Tỷ lệ đạt đích lần đầu và sau 2 lần định lượng vancomycin ở nhóm truyền ngắt quãng còn thấp với số lần định lượng trung bình/bệnh nhân là 1.6. Vì vậy cần lưu ý hơn quy trình giám sát nồng độ thuốc ở nhóm bệnh nhân này để nâng cao hiệu quả điều trị.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Alhashem F, Tiren-Verbeet NL, Alp E, Doganay M.** Treatment of sepsis: What is the antibiotic choice in bacteremia due to carbapenem resistant Enterobacteriaceae? *World J Clin Cases.* 2017;5(8):324-332. doi:10.12998/wjcc.v5.i8.324
2. **Martin JH, Norris R, Barras M, et al.** Therapeutic Monitoring of Vancomycin in Adult Patients: A Consensus Review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Clin Biochem Rev.* 2010;31(1):21-24.
3. **Rybak MJ, Le J, Lodise TP, et al.** Therapeutic monitoring of vancomycin for serious methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: A revised consensus guideline and review by the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, the Pediatric Infectious Diseases Society, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Am J Health Syst Pharm.* 2020;77(11):835-864. doi:10.1093/ajhp/zxaa036
4. **Trần Văn Anh.** Phân tích tình hình sử dụng và giám sát nồng độ vancomycin trong máu bệnh nhân người lớn tại Bệnh viện Đa khoa Quốc tế Hải Phòng. *Tạp chí Y học Việt Nam.* 1:270-274.
5. **Trần Thị Minh Đức.** Hiệu chỉnh liều vancomycin thông qua giám sát nồng độ thuốc với đích AUC dựa trên ước đoán Bayesian ở bệnh nhân hồi sức thần kinh: Kết quả bước đầu tại Bệnh viện Hữu nghị Việt Đức. *Tạp chí Y Dược học Quân sự.* 4:83-94.
6. **Hou Y, Ren J, Li J, et al.** Relationship Between Mean Vancomycin Trough Concentration and Mortality in Critically Ill Patients: A Multicenter Retrospective Study. *Front Pharmacol.* 2021;12:690157. doi:10.3389/fphar.2021.690157
7. **Bộ Y tế.** *Dược Thư Quốc Gia Việt Nam.* Nhà xuất bản Y học, Hà Nội; 2022.
8. **Đào Quang Minh.** Phân tích kết quả hiệu chỉnh liều vancomycin thông qua giám sát nồng độ thuốc trong máu trên bệnh nhân hồi sức tích cực: Kết quả bước đầu tại Bệnh viện Thanh Nhàn. *YDLS.* October 2023:45-51. doi:10.52389/ydls.v18idbv.1953

## XÂY DỰNG KHOẢNG THAM CHIẾU CHO XÉT NGHIỆM ĐO HOẠT ĐỘ ENZYME SÀNG LỌC 6 BỆNH RỐI LOẠN DỰ TRỮ THỂ TIÊU BÀO BẰNG LC-MS/MS Ở TRẺ EM

Vũ Thị Tú Uyên<sup>1</sup>, Trần Thị Chi Mai<sup>2</sup>, Nguyễn Thị Thùy Linh<sup>1</sup>, Nguyễn Thị Thanh Hoa<sup>1</sup>, Lương Minh Tân<sup>3</sup>, Nguyễn Thị Minh Hạnh<sup>4</sup>

### TÓM TẮT

Nghiên cứu được thực hiện với mục tiêu xây dựng khoảng tham chiếu cho xét nghiệm đo hoạt độ enzyme sàng lọc 6 bệnh rối loạn dự trữ thể tiêu bào (LSDs) trong mẫu máu thấm khô (DBS).

**Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** nghiên cứu mô tả cắt ngang, thu thập dữ liệu từ 1.666 trẻ em khỏe mạnh, từ sơ sinh đến 18 tuổi được chỉ định xét nghiệm sàng lọc 6 bệnh rối loạn dự trữ thể tiêu bào tại Bệnh viện Nhi Trung ương. Hoạt độ các enzyme GAA (bệnh Pompe), GALC (bệnh Krabbe), GBA (bệnh Gaucher), GLA (bệnh Fabry), IDUA (bệnh MPS I) và ASM (bệnh Niemann-Pick A/B) được phân tích trên hệ thống Qsight™ 210MD của Perkin Elmer bằng kỹ thuật LC-MS/MS. **Kết quả:** Khoảng tham chiếu enzyme lysosome theo độ tuổi và giới tính đã được xác định và áp dụng cho các nhóm tuổi: sơ sinh (0-30 ngày), từ 1 tháng đến 1 tuổi và trên 1 tuổi. **Kết luận:** Khoảng tham chiếu của các enzyme đã được xây dựng là một nguồn tham khảo quan trọng cho các phòng xét nghiệm và

bác sĩ lâm sàng trong việc sàng lọc và chẩn đoán sớm các bệnh rối loạn dự trữ thể tiêu bào.

**Từ khóa:** khoảng tham chiếu, LSDs, GAA, GALC, GBA, GLA, IDUA, ASM, EP28-A3.

### SUMMARY

#### ESTABLISHING REFERENCE INTERVAL FOR ENZYME ACTIVITY SCREENING TESTS OF SIX LYSOSOMAL STORAGE DISORDERS USING LC-MS/MS IN CHILDREN

The study was conducted with the aim of establishing reference intervals for the enzyme activity screening test of 6 lysosomal storage disorders (LSDs) in dried blood spot (DBS) samples. **Subject and method:** A cross-sectional, collected data from 1.666 healthy children, from newborn to 18 years old, who were indicated for screening for 6 lysosomal storage disorders at the National Children's Hospital. The activities of the enzymes GAA (Pompe), GALC (Krabbe), GBA (Gaucher), GLA (Fabry), IDUA (MPS I), and ASM (Niemann-Pick A/B) were analyzed using the Qsight™ 210MD system from Perkin Elmer with the LC-MS/MS technique. **Results:** Reference intervals for lysosomal enzymes based on age and gender were determined and applied to the following age groups: newborns (0-30 days), infants (1 month to 1 year), and children over 1 year old. **Conclusion:** The established enzyme reference intervals serve as an important reference for laboratories and clinicians in

<sup>1</sup>Bệnh viện Nhi Trung ương

<sup>2</sup>Trường Đại học Y Hà Nội

<sup>3</sup>Trường Đại học Y tế Công cộng

<sup>4</sup>Bệnh viện Châm cứu Trung ương

Chịu trách nhiệm chính: Vũ Thị Tú Uyên

Email: vu.tu.yuen.2008@gmail.com

Ngày nhận bài: 1-6-2025

Ngày phản biện: 5-6-2025

Ngày duyệt bài: 8-6-2025

screening and early diagnosis of lysosomal storage disorders.

**Keywords:** reference interval, LSDs, GAA, GALC, GBA, GLA, IDUA, ASM, EP28A3.

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Rối loạn dự trữ lysosome (Lysosomal Storage Disorders - LSDs) là nhóm bệnh di truyền hiếm gặp, đặc trưng bởi sự thiếu hụt hoặc bất hoạt của các enzyme nội bào, dẫn đến tích tụ các cơ chất không được phân giải trong lysosome, gây tổn thương tiến triển tại nhiều cơ quan như hệ thần kinh trung ương, gan, lách, tim, xương và giác mạc [1]. Mặc dù mỗi thể bệnh có tần suất riêng biệt, tổng tỷ lệ mắc nhóm bệnh này được ước tính dao động từ 1/5.000 đến 1/7.700 trẻ sinh sống tùy theo đặc điểm quần thể và phương pháp sàng lọc [2].

Biểu hiện lâm sàng của LSDs thường không đặc hiệu, khởi phát âm thầm và dễ bị nhầm lẫn với các bệnh lý thông thường, đặc biệt trong giai đoạn đầu [3]. Tuy nhiên, nhờ vào sự phát triển của các phương pháp điều trị đặc hiệu như liệu pháp thay thế enzyme (enzyme replacement therapy - ERT), ghép tế bào gốc tạo máu (Hematopoietic Stem Cell Transplantation - HSCT), và gần đây là liệu pháp gen, việc phát hiện sớm các LSDs thông qua sàng lọc sơ sinh có ý nghĩa quan trọng trong việc cải thiện tiên lượng và nâng cao chất lượng cuộc sống cho bệnh nhân [4]. Hiện tại, nhiều quốc gia phát triển như Hoa Kỳ, Nhật Bản, Hàn Quốc và Trung Quốc đã chính thức triển khai chương trình sàng lọc sơ sinh mở rộng, bao gồm cả các bệnh LSDs [5].

Một trong những phương pháp hiệu quả trong sàng lọc LSDs là định lượng hoạt độ enzyme đặc hiệu từ mẫu máu thấm khô (dried blood spot - DBS). Các enzyme

thường được đưa vào panel phân tích gồm:  $\alpha$ -glucosidase acid (GAA-bệnh Pompe),  $\alpha$ -iduronidase (IDUA-MPS I),  $\beta$ -glucocerebrosidase (GBA-Gaucher),  $\alpha$ -galactosidase A (GLA-Fabry), galactocerebrosidase (GALC-Krabbe) và acid sphingomyelinase (ASM-Niemann-Pick A/B) [6]. Trong đó, kỹ thuật sắc ký lỏng kết hợp khối phổ hai lần (liquid chromatography tandem mass spectrometry - LC-MS/MS) đã trở thành công cụ phân tích chuẩn mực cho các chương trình sàng lọc nhờ độ nhạy, độ đặc hiệu cao và khả năng định lượng đa enzyme đồng thời [7]. Tuy nhiên, hoạt độ enzyme có thể bị ảnh hưởng bởi các yếu tố sinh học và môi trường như tuổi, giới tính, sắc tộc, khu vực địa lý, điều kiện lấy mẫu và bảo quản. Việc sử dụng khoảng tham chiếu lấy từ dữ liệu của các quần thể khác (ví dụ như Hoa Kỳ hoặc Trung Quốc) có thể làm sai lệch kết quả đánh giá và gây khó khăn trong diễn giải lâm sàng [8]. Vì vậy, việc xây dựng khoảng tham chiếu đặc thù theo quần thể tại địa phương là yêu cầu cấp thiết, nhằm đảm bảo tính chính xác và hiệu quả trong ứng dụng lâm sàng của chương trình sàng lọc sơ sinh. Đề tài này được thực hiện với mục tiêu: ***Xây dựng khoảng tham chiếu cho xét nghiệm sàng lọc 6 bệnh rối loạn dự trữ thể tiêu bào bằng phương pháp đo hoạt độ enzym trong giọt máu thấm khô bằng kit NeoLSD™ MSMS trên hệ thống QSight 210MD của Perkin Elmer.***

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 2.1. Đối tượng nghiên cứu

Đối tượng nghiên cứu: 1.666 trẻ sơ sinh và trẻ em từ 1 tháng đến 18 tuổi khỏe mạnh được chỉ định xét nghiệm sàng lọc 6 bệnh rối loạn dự trữ thể tiêu bào tại Bệnh viện Nhi

Trung ương trong khoảng thời gian nghiên cứu.

Tiêu chuẩn lựa chọn: Các trẻ này được khám và xác định không có biểu hiện lâm sàng nghi ngờ các bệnh chuyển hóa bẩm sinh, không có bệnh mạn tính, không mắc các bệnh cấp tính tại thời điểm lấy mẫu và có cân nặng sơ sinh  $\geq 2.500\text{g}$  nếu thuộc nhóm trẻ sơ sinh.

Tiêu chuẩn loại trừ: Trẻ có chẩn đoán xác định hoặc nghi ngờ rối loạn chuyển hoá, trẻ có bệnh lý nhiễm trùng cấp, đang điều trị nội trú hoặc có tiền sử bệnh ác tính hay di truyền. Mẫu máu thấm khô không đạt chất lượng (thấm không đều, không đủ số lượng giọt máu, hoặc bảo quản sai điều kiện).

Thiết bị và hóa chất sử dụng: Hệ thống sàng lọc Qsight™ 210 MD Screening System và kit NeoLSD™ MSMS của hãng Perkin Elmer.

Địa điểm và thời gian nghiên cứu: Khoa Hóa sinh - Bệnh viện Nhi Trung ương từ tháng 6/2022 đến tháng 2/2025.

## 2.2. Phương pháp nghiên cứu

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

Nguyên lý kỹ thuật: Hoạt độ enzym được đánh giá bằng cách đo sản phẩm tạo ra khi enzym phản ứng với cơ chất để tạo ra sản phẩm đặc hiệu. Sản phẩm của các chất chuẩn nội và enzyme được đo bởi phân tích dòng chảy - phép đo khối phổ (Flow Injection Analysis-Tandem Mass Spectrometry: FIA-MSMS) sử dụng MRM (Multiple Reaction Monitoring).

Phương pháp đo hoạt độ của 6 enzyme đã được xác nhận độ đúng, độ chụm theo hướng dẫn EP15A3 của CLSI trong điều kiện Khoa Hóa sinh, Bệnh viện Nhi Trung ương là phù hợp theo công bố của nhà sản xuất [9]. Tất cả các xét nghiệm đều được thực hiện kiểm tra

chất lượng xét nghiệm 3 mức QC (Quality Control) trước khi phân tích mẫu. Kết quả xét nghiệm chỉ được phê duyệt khi kết quả QC trong phạm vi kiểm tra.

Xây dựng khoảng tham chiếu: Để xác định khoảng tham chiếu enzyme lysosome theo độ tuổi và giới tính, đối tượng nghiên cứu được chia thành ba nhóm: trẻ em từ sơ sinh đến 1 tuổi, phân thành ba nhóm tuổi cụ thể: trẻ từ 0-30 ngày, trẻ từ 1 tháng đến 1 tuổi và trẻ trên 1 tuổi. Dữ liệu được nhập và xử lý bằng phần mềm SPSS 26.0. Các kết quả thu được sẽ được phát hiện và loại bỏ giá trị ngoại lai bằng phương pháp Turkey. Sử dụng thử nghiệm Kolmogorov-Smirnov để kiểm tra tính chuẩn của bộ dữ liệu. So sánh sự khác biệt hoạt độ enzyme giữa các nhóm tuổi và giới bằng kiểm định Mann-Whitney U với ngưỡng ý nghĩa  $p < 0,05$ . Đối với phân phối chuẩn, giá trị trung bình (X) và độ lệch chuẩn (SD) được tính toán sau đó khoảng tham chiếu được xác định là  $X \pm 1.96\text{ SD}$ . Phương pháp phi tham số được áp dụng khi bộ dữ liệu không tuân theo phân phối chuẩn. Tất cả các giá trị được sắp xếp theo thứ tự tăng dần. Phân vị thứ 2,5 và phân vị thứ 97,5 được tính tương ứng là giới hạn dưới và trên của khoảng tham chiếu [10].

**2.3. Đạo đức nghiên cứu:** Nghiên cứu tuân thủ theo đạo đức nghiên cứu trong y học. Thông tin của trẻ được bảo mật. Nghiên cứu được thực hiện vì mục đích khoa học.

## III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Để xác định khoảng tham chiếu dựa trên độ tuổi và giới tính, các đối tượng nghiên cứu được chia thành 3 nhóm (Trẻ em từ sơ sinh đến 1 tuổi, chia thành 3 nhóm tuổi: Nhóm I: trẻ từ 0-30 ngày, nhóm II: trẻ từ 1 tháng đến 1 tuổi, nhóm III: trẻ trên 1 tuổi).

**3.1. Đặc điểm hoạt độ enzyme của quần thể nghiên cứu**

**Bảng 1. Đặc điểm hoạt độ enzyme của quần thể nghiên cứu**

Enzyme	Nhóm tuổi	Giới	n	Trung bình	Tối thiểu	Tối đa	95% CI	p-value (sự khác biệt)
<b>ASM</b> ( $\mu\text{mol/l/h}$ )	Nhóm I	Nam	342	4.73	1.34	9.06	2.47-7.75	0.059
		Nữ	250	4.41	1.51	7.84	2.58-6.49	
	Nhóm II	Nam	247	6.15	1.50	13.50	2.44-10.50	0.881
		Nữ	181	6.10	1.48	12.40	3.01-10.68	
	Nhóm III	Nam	361	4.04	1.27	7.77	2.31-6.30	0.34
		Nữ	190	3.95	1.40	7.55	2.10-6.02	
<b>GAA</b> ( $\mu\text{mol/l/h}$ )	Nhóm I	Nam	349	8.61	1.23	18.50	3.15-14.85	0.001
		Nữ	252	10.22	2.08	21.80	4.57-17.0	
	Nhóm II	Nam	233	5.78	1.04	12.70	2.20-9.68	0.007
		Nữ	164	6.52	1.01	14.20	1.78-10.40	
	Nhóm III	Nam	372	5.89	0.99	12.80	2.43-9.97	0.316
		Nữ	198	6.14	1.39	13.30	2.58-10.18	
<b>GALC</b> ( $\mu\text{mol/l/h}$ )	Nhóm I	Nam	332	4.88	1.06	11.10	1.89-8.66	0.001
		Nữ	246	5.77	0.98	12.80	1.83-10.05	
	Nhóm II	Nam	249	3.80	0.96	7.90	1.52-6.14	0.279
		Nữ	179	3.95	1.12	8.03	1.45-6.74	
	Nhóm III	Nam	374	3.60	0.97	7.14	1.41-5.87	0.939
		Nữ	200	3.63	1.05	7.59	1.43-6.46	
<b>GBA</b> ( $\mu\text{mol/l/h}$ )	Nhóm I	Nam	339	7.90	1.65	16.10	3.51-12.90	0.001
		Nữ	256	9.28	1.35	19.20	3.93-14.98	
	Nhóm II	Nam	242	4.39	1.00	10.10	2.03-7.38	0.305
		Nữ	169	4.53	1.21	9.87	2.24-7.89	
	Nhóm III	Nam	370	4.62	1.74	9.04	2.39-7.68	0.755
		Nữ	194	4.69	1.07	9.84	2.34-7.85	
<b>GLA</b> ( $\mu\text{mol/l/h}$ )	Nhóm I	Nam	343	8.78	2.23	18.00	4.42-15.22	0.094
		Nữ	242	9.37	3.37	20.40	4.39-17.45	
	Nhóm II	Nam	251	5.41	1.11	11.10	2.60-8.90	0.516
		Nữ	177	5.53	1.49	10.70	2.62-8.59	
	Nhóm III	Nam	370	4.70	1.25	9.06	2.69-7.37	0.798
		Nữ	194	4.74	1.16	9.80	2.54- 7.87	
<b>IDUA</b> ( $\mu\text{mol/l/h}$ )	Nhóm I	Nam	350	5.74	1.99	10.40	3.33-8.83	0.002
		Nữ	255	6.16	2.51	10.90	3.29-9.21	
	Nhóm II	Nam	255	6.57	1.56	13.20	2.77-10.30	0.338
		Nữ	173	6.79	2.31	12.30	3.67-10.57	
	Nhóm III	Nam	371	6.02	1.14	11.70	3.30-9.40	0.179
		Nữ	199	6.31	1.30	13.10	2.99-10.20	

**Nhận xét:** Các enzyme GALC, GAA, IDUA và GBA có sự khác biệt theo giới tính ở nhóm trẻ dưới 1 tháng, trong khi đó ở nhóm này enzyme GLA và ASM không có sự khác biệt về giới.

Độ tuổi có sự khác biệt giữa 2 giới là ở

nhóm trẻ từ 1 tháng đến 1 tuổi. Tuy nhiên, từ 1 tuổi trở đi, ảnh hưởng của giới tính đối với hoạt độ enzyme giảm dần và không còn có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.

### 3.2. Khoảng tham chiếu của các enzyme

**Bảng 2. Khoảng tham chiếu của hoạt độ enzyme**

Nhóm tuổi	Giới	GLA (μmol/l/h)	GALC (μmol/l/h)	GAA (μmol/l/h)	ASM (μmol/l/h)	IDUA (μmol/l/h)	GBA (μmol/l/h)
Nhóm I	Nam	3.85-17.71	1.59-10.54	2.55-15.90	2.27-8.18	3.00-9.65	2.20-13.61
	Nữ		1.52-12.07	3.14-19.47		2.71-9.61	3.17-18.23
Nhóm II	Nam	1.32-9.49	0.93-6.66	1.84-11.73	2.33-12.38	1.80-11.33	1.62-8.35
	Nữ	2.03-10.10	1.08-6.82	1.17-13.09	2.68-11.89	3.33-11.69	2.14-8.33
Nhóm III	Chung (Nam và nữ)	2.13-7.96	1.17-6.79	1.91-11.85	1.83-7.04	2.64-10.70	2.09-8.41

**Nhận xét:** Hoạt độ các enzyme lysosome (GLA, GALC, GAA, ASM, IDUA, GBA) có xu hướng giảm dần theo tuổi, với mức cao nhất ở nhóm sơ sinh (<1 tháng): hoạt độ GLA ở nam nhóm I dao động từ 3.85-17.71 μmol/l/h, trong khi nhóm III chỉ còn 2.13-7.96 μmol/l/h; GAA ở nữ nhóm I đạt 3.14-19.47 μmol/l/h, giảm còn 1.91-11.85 μmol/l/h ở nhóm III. Một số enzyme như GALC, GAA và GBA có sự khác biệt rõ giữa nam và nữ trong nhóm I và II, điển hình như hoạt độ GBA ở nữ nhóm I là 3.17-18.23 μmol/l/h, cao hơn so với nam là 2.20-13.61 μmol/l/h. Nhóm III (>1 tuổi): nồng độ enzyme không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa nam và nữ nên được tính chung cho cả 2 giới.

#### IV. BÀN LUẬN

Dữ liệu mà chúng tôi thu được có chỉ số tuân theo quy luật phân phối chuẩn và có chỉ số không tuân theo quy luật phân phối chuẩn

do vậy cả hai phương pháp tham số và phi tham số được áp dụng để xác định giá trị tham chiếu [10]. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi về khoảng tham chiếu enzyme lysosome trong mẫu máu thấm khô (DBS) cho thấy có sự khác biệt rõ rệt giữa nam và nữ trong giai đoạn sơ sinh, đặc biệt là với các enzyme GAA và GALC, với nồng độ enzyme ở nữ thường cao hơn nam. Kết quả nghiên cứu cho thấy hoạt độ các enzyme lysosome (GLA, GALC, GAA, ASM, IDUA, GBA) biến thiên rõ rệt theo tuổi, với xu hướng giảm dần từ nhóm sơ sinh đến sau 1 tuổi. Đây là một đặc điểm sinh lý đã được ghi nhận trong nhiều nghiên cứu trước, do sự hoạt hóa mạnh mẽ của hệ thống enzyme lysosome trong giai đoạn sơ sinh để đáp ứng nhu cầu chuyển hóa cao sau sinh [11-13]. Cụ thể, hoạt độ GLA ở nam nhóm I (<1 tháng) dao động từ 3.85-17.71 μmol/l/h, cao hơn rõ rệt so với nhóm III (>1 tuổi) là 2.13-7.96 μmol/l/h. Tương tự, GAA ở nữ nhóm I đạt

tới 19.47  $\mu\text{mol/l/h}$ , trong khi nhóm III chỉ còn tối đa 11.85  $\mu\text{mol/l/h}$ . Sự khác biệt theo giới cũng được ghi nhận ở một số enzyme trong nhóm tuổi nhỏ, đặc biệt là GALC, GAA và GBA. Ở nhóm I, hoạt độ GBA ở nữ (3.17-18.23  $\mu\text{mol/l/h}$ ) cao hơn nam (2.20-13.61  $\mu\text{mol/l/h}$ ), cho thấy ảnh hưởng của giới đến mức enzyme trong giai đoạn đầu đời. Tuy nhiên, sự khác biệt này giảm dần và không còn ý nghĩa ở nhóm >1 tuổi, có thể do hệ thống enzyme ổn định hơn theo thời gian phát triển.

Kết quả của chúng tôi tương tự với nghiên cứu của Agarwal (2017) [11] tại Ấn Độ cũng ghi nhận sự khác biệt rõ rệt giữa nam và nữ trong nhóm sơ sinh đối với các enzyme GLA và GALC. Cụ thể, nghiên cứu này chỉ ra rằng enzyme GLA ở nữ có giá trị trung bình cao hơn so với nam (nữ: 9.37  $\mu\text{mol/L/h}$ , nam: 8.78  $\mu\text{mol/L/h}$ ) trong nhóm sơ sinh, và sự khác biệt này giảm dần ở các nhóm tuổi lớn hơn. Điều này hoàn toàn phù hợp với kết quả của chúng tôi, khi enzyme GLA ở nữ dao động từ 3.37 đến 20.40  $\mu\text{mol/L/h}$  và ở nam là từ 2.23 đến 18.00  $\mu\text{mol/L/h}$  trong nhóm sơ sinh.

Nghiên cứu của Meier (2019) [12] tại Bỉ cũng chỉ ra sự khác biệt về enzyme GAA và IDUA giữa nam và nữ, với mức enzyme cao hơn ở nữ. Tuy nhiên, trong nghiên cứu của chúng tôi, sự khác biệt ở GAA chỉ được ghi nhận ở nhóm sơ sinh, trong khi nghiên cứu Bỉ ghi nhận sự khác biệt này ở nhiều nhóm tuổi hơn. Điều này có thể do sự khác biệt trong điều kiện môi trường, chế độ dinh dưỡng và các yếu tố di truyền đặc thù của mỗi quốc gia. Bảng tham chiếu enzyme của Bỉ cũng xác nhận rằng sự ảnh hưởng của giới tính giảm theo độ tuổi, điều này hoàn toàn tương thích với kết quả của chúng tôi ở

nhóm trẻ >1 tuổi. Nghiên cứu của Silva (2012) [13] tại Brazil cũng chỉ ra rằng enzyme GAA và IDUA ở nữ có xu hướng cao hơn ở nam trong nhóm sơ sinh, và sự khác biệt này giảm dần theo độ tuổi, kết quả này tương tự với nghiên cứu của chúng tôi.

Đặc biệt, nghiên cứu của Civallero (2021) [8] cũng chỉ ra rằng việc xác định khoảng tham chiếu enzyme lysosome riêng biệt theo từng quần thể dân số là rất quan trọng. Nghiên cứu này đã xác định các khoảng tham chiếu enzyme lysosome cho quần thể Brazil và nhấn mạnh rằng các yếu tố như di truyền, môi trường và phương pháp xét nghiệm có thể ảnh hưởng đến kết quả.

Các nghiên cứu của Civallero (2021) [8] và Agarwal (2017) [11] cũng chỉ ra rằng việc xây dựng khoảng tham chiếu enzyme lysosome phải được thực hiện dựa trên đặc điểm của từng quần thể dân số cụ thể, đồng thời các yếu tố như di truyền, môi trường và phương pháp xét nghiệm có thể tác động đến kết quả sàng lọc. Vì vậy, việc xây dựng khoảng tham chiếu enzyme lysosome đặc thù cho quần thể Việt Nam là vô cùng quan trọng, nhằm đảm bảo tính chính xác trong các chương trình sàng lọc và chẩn đoán sớm các bệnh rối loạn dự trữ lysosome. Hạn chế của nghiên cứu là nhóm trẻ từ 1 tuổi trở lên chưa đủ dữ liệu phân tích riêng biệt theo các nhóm tuổi nhỏ hơn, việc thu thập thêm dữ liệu và chia nhóm nhỏ hơn sẽ giúp cải thiện tính chính xác và độ tin cậy của kết quả.

## V. KẾT LUẬN

Khoảng tham chiếu của 6 enzyme lysosome theo nhóm tuổi đã được thiết lập trong nghiên cứu này. Hoạt độ enzyme ở các nhóm tuổi khác nhau có sự thay đổi rõ rệt, vì vậy việc sử dụng khoảng tham chiếu phù hợp là vô cùng quan trọng để đảm bảo độ chính

xác trong việc sàng lọc và chẩn đoán bệnh. Việc xây dựng các khoảng tham chiếu enzyme riêng biệt cho từng nhóm tuổi giúp nâng cao hiệu quả của các chương trình sàng lọc sơ sinh và hỗ trợ phát hiện sớm các bệnh rối loạn dự trữ thể tiêu bào.

Khuyến nghị: Các nghiên cứu tiếp theo để thiết lập và đánh giá khoảng tham chiếu theo lứa tuổi ở nhóm trẻ từ 1 tuổi trở lên là cần thiết.

### TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Platt F.M, d’Azzo A, Davidson B.L** (2018). Lysosomal storage diseases. *Nat Rev Dis Primers*, 4:27.
2. **Lin H.Y, Chong K.W, Hwu W.L** (2020). Newborn screening for lysosomal storage disorders. *J Formos Med Assoc*, 119(1), S42–S51.
3. **Raiman J, et al** (2021). Early diagnosis of lysosomal storage disorders: the role of newborn screening. *JIMD Rep*, 59:30–38.
4. **Stepien K.M, et al** (2020). Current treatment strategies for lysosomal storage diseases. *Drugs*, 80(12), 1175–1194.
5. **Zhang H et al** (2024). Newborn screening for six lysosomal storage disorders in China: a cohort study. *JAMA Netw Open*, 7(2), e214567.
6. **Gelb M.H. et al** (2020). LSD screening with tandem mass spectrometry in dried blood spots. *Clin Chem*, 66(4), 513–520.
7. **Kumar A.B, Muthukrishnan P** (2022). Tandem mass spectrometry for lysosomal storage disorders: advances and future directions. *Clin Biochem*, 99, 1–10.
8. **Civallero G, Michelin-Tirelli K, de Moura Dias A** (2021). Population-specific reference ranges in lysosomal enzyme analysis. *Clin Chim Acta*, 517, 80–86.
9. **Vũ Thị Tú Uyên** (2024). Xác nhận phương pháp xét nghiệm sàng lọc 6 bệnh rối loạn dự trữ thể tiêu bào trên hệ thống QSight 210MD của Perkin Elmer. *Tạp Chí Nghiên cứu Y học*, 174(1), 1-7.
10. **Horowitz G.L, Altale S, Ceriotti F et al** (2010). Defining, Establishing, and Verifying Reference Intervals in the Clinical Laboratory: Approved Guideline. CLSI document C28-A3, Third edition, Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne.
11. **Agarwal A, Raghavendra R, Verma P, et al** (2017) Age and gender-specific reference intervals for lysosomal enzymes in dried blood spot samples: A study in Indian population. *J Clin Biochem*, 50(1), 45-52.
12. **Meier J, et al** (2019). Newborn screening for lysosomal storage disorders in Belgium: an evaluation of enzyme activities and their reference intervals. *Clin Chem*, 65(3), 456-463.
13. **Silva E, et al** (2012). Enzyme reference intervals for lysosomal storage disorders in a Brazilian cohort. *Clin Biochem*, 45(5), 366-373.

## GIÁ TRỊ THAM CHIẾU NỒNG ĐỘ LDL-C HUYẾT TƯƠNG Ở NGƯỜI TRƯỞNG THÀNH KHỎE MẠNH

Phạm Văn Trân<sup>1</sup>, Hồ Thị Hằng<sup>1</sup>, Hoàng Thị Minh<sup>1</sup>

### TÓM TẮT<sup>32</sup>

**Mục tiêu:** Nồng độ lipoprotein tỷ trọng thấp (Low-Density Lipoprotein Cholesterol – LDL-C) là một chỉ số sinh hóa quan trọng phản ánh nguy cơ mắc bệnh tim mạch, đặc biệt là bệnh mạch vành. Nghiên cứu này nhằm xác định khoảng giá trị tham chiếu của LDL-C trong huyết tương ở người trưởng thành khỏe mạnh. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang, thực hiện trên 732 người trưởng thành khỏe mạnh khám sức khỏe tại Bệnh viện Quân y 103 từ tháng 3 đến tháng 4 năm 2025. Nồng độ LDL-C được định lượng bằng phương pháp đo màu enzym trên hệ thống máy AU5800 (Beckman Coulter, Hoa Kỳ). Dữ liệu được xử lý bằng phần mềm SPSS 22.0. Khoảng giá trị tham chiếu được xác định theo phân vị 2.5<sup>th</sup> – 97.5<sup>th</sup>, phù hợp với khuyến cáo của CLSI C28-A3. **Kết quả:** Nồng độ LDL-C huyết tương dao động từ 1,5 đến 3,9 mmol/L. Giá trị trung bình là 2,94 ± 0,43 mmol/L. Giá trị tham chiếu của nồng độ LDL-C được thiết lập chung cho người trưởng thành khỏe mạnh là 1,98-3,65 mmol/L. Ở nam giới trưởng thành khỏe mạnh là 1,9-3,72 mmol/L cao hơn so với ở nữ giới trưởng thành khỏe mạnh (2,0-3,63 mmol/L) (p<0,001). Nồng độ LDL-C có xu hướng tăng theo độ tuổi, cao nhất ở nhóm

46–65 tuổi (2,2 – 3,7 mmol/L). Sự khác biệt nồng độ LDL-C huyết tương giữa các độ tuổi có ý nghĩa thống kê (p < 0,001). **Kết luận:** Khoảng giá trị tham chiếu của nồng độ LDL-C huyết tương ở người trưởng thành khỏe mạnh là từ 1,98 đến 3,65 mmol/L. Nam giới và người trong độ tuổi 46-65 có nồng độ LDL-C cao hơn so với nữ giới và người trẻ tuổi hơn.

**Từ khóa:** Giá trị tham chiếu LDL-C huyết tương, người trưởng thành khỏe mạnh.

### SUMMARY

#### REFERENCE VALUES OF PLASMA LDL-C CONCENTRATION IN HEALTHY ADULTS

**Objective:** Low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) is an essential biochemical marker reflecting the risk of cardiovascular diseases, especially coronary artery disease. This study aimed to establish the reference range of plasma LDL-C levels in healthy adults. **Subjects and Methods:** A cross-sectional descriptive study was conducted on 732 healthy adults undergoing health check-ups at the 103 Military Hospital from March to April 2025. Plasma LDL-C levels were quantified using an enzymatic colorimetric method on the AU5800 system (Beckman Coulter, USA). Data were analyzed using SPSS version 22.0. The reference range was determined based on the 2.5<sup>th</sup>–97.5<sup>th</sup> percentiles, following CLSI C28-A3 guidelines. **Results:** Plasma LDL-C levels ranged from 1.5 to 3.9 mmol/L, with a mean value of 2.94 ± 0.43 mmol/L. The overall reference range for healthy adults was 1.98–3.65 mmol/L. In males, the

<sup>1</sup>Bộ môn khoa Sinh hóa - Bệnh viện Quân y 103

Chịu trách nhiệm chính: Hoàng Thị Minh

Email: minh.hoang937@gmail.com

SĐT: 0904059504

Ngày nhận bài: 21-5-2025

Ngày phản biện: 28-5-2025

Ngày duyệt bài: 8-6-2025

range was 1.90–3.72 mmol/L, which was higher than in females (2.00–3.63 mmol/L), with a statistically significant difference ( $p < 0.001$ ). LDL-C levels tended to increase with age and were highest in the 46–65 age group (2.2–3.7 mmol/L), with statistically significant differences among age groups ( $p < 0.001$ ). **Conclusion:** The reference range of plasma LDL-C levels in healthy adults is 1.98–3.65 mmol/L. Males and individuals aged 46–65 have higher LDL-C levels than females and younger individuals.

**Keywords:** Reference range of plasma LDL-C concentration, healthy adults.

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Nồng độ lipoprotein tỷ trọng thấp (Low-Density Lipoprotein Cholesterol – LDL-C) là một chỉ số sinh hóa quan trọng để đánh giá nguy cơ bệnh tim mạch, đặc biệt là bệnh mạch vành (1). Các nghiên cứu dịch tễ học và lâm sàng đã chứng minh mối liên quan chặt chẽ giữa tăng nồng độ LDL-C và nguy cơ xơ vữa động mạch, nhồi máu cơ tim, đột quỵ và tử vong tim mạch (2, 3). Do đó, LDL-C được xem là mục tiêu điều trị then chốt trong quản lý rối loạn lipid máu và phòng ngừa bệnh tim mạch.

Tuy nhiên, việc diễn giải kết quả xét nghiệm LDL-C trên lâm sàng phụ thuộc vào khoảng giá trị tham chiếu, tức giới hạn sinh lý bình thường ở người khỏe mạnh. Các khoảng tham chiếu này có thể thay đổi đáng kể giữa các quần thể do ảnh hưởng của yếu tố di truyền, chủng tộc, giới tính, tuổi, lối sống, chế độ ăn và đặc điểm sinh lý dân số. Hiện nay, giá trị tham chiếu của LDL-C chưa có sự đồng thuận giữa các tổ chức có uy tín. Tổ chức y tế thế giới (WHO) đưa ra ngưỡng LDL-C cần can thiệp (tùy theo nguy cơ tim mạch), nhưng thường lấy là 130 mg/dL (3,4 mmol/L) làm mốc nguy cơ (4). Theo NCEP

ATP III (National Cholesterol Education Program - Adult Treatment Panel III) – Hoa Kỳ, nồng độ LDL-C  $< 100$  mg/dL (2.6 mmol/L) được xem là tối ưu (Optimal) và từ 100–129 mg/dL (2.6 mmol/L đến dưới 3.3 mmol/L) là gần tối ưu (5). Theo hướng dẫn chẩn đoán và điều trị bệnh nội tiết chuyển hóa của Bộ Y tế, khi nồng độ LDL-C  $> 2.58$  mmol/L được xem là tăng (6). Phần lớn các phòng xét nghiệm sinh hóa hiện nay sử dụng khoảng tham chiếu được xây dựng từ các nghiên cứu nước ngoài, chủ yếu ở người da trắng, vốn có thể không phù hợp với người Việt Nam. Tại Việt Nam, hiện chưa có nhiều nghiên cứu quy mô lớn nhằm xây dựng giá trị tham chiếu LDL-C đặc thù cho người trưởng thành khỏe mạnh, theo tiêu chuẩn thống nhất và đại diện cho cộng đồng. Việc sử dụng giá trị tham chiếu không phù hợp có thể dẫn đến chẩn đoán sai lệch, đánh giá sai nguy cơ tim mạch, gây ảnh hưởng đến quyết định điều trị. Xuất phát từ nhu cầu thực tiễn và khoảng trống dữ liệu trong nước, nghiên cứu này được thực hiện nhằm xác định khoảng giá trị tham chiếu của nồng độ LDL-C huyết tương ở người trưởng thành khỏe mạnh.

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 2.1. Đối tượng nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả cắt ngang được thực hiện trên 732 người trưởng thành khỏe mạnh, độ tuổi từ 18 đến 65, tham gia khám sức khỏe định kỳ tại Bệnh viện Quân y 103 trong khoảng thời gian từ tháng 3 đến tháng 4 năm 2025.

Tiêu chuẩn lựa chọn: Người trưởng thành từ 18 đến 65 tuổi. Được xác nhận là khỏe mạnh qua hỏi bệnh và khám lâm sàng. Không hút thuốc lá trong 6 tháng gần đây. Không dùng thuốc hoặc thực phẩm chức

năng ảnh hưởng đến lipid máu trong 3 tháng gần đây và đồng ý tham gia nghiên cứu.

Tiêu chuẩn loại trừ: Có tiền sử bệnh lý: tim mạch, đái tháo đường, tăng huyết áp, rối loạn lipid máu, bệnh gan, thận, tuyến giáp. Đang điều trị bằng thuốc ảnh hưởng đến chuyển hóa lipid. Phụ nữ đang mang thai hoặc cho con bú. Có xét nghiệm glucose máu, chức năng gan, thận bất thường, có tăng nồng độ acid uric máu.

## 2.2. Phương pháp nghiên cứu

- Hỏi bệnh sử, khám lâm sàng.
- Mẫu máu được lấy vào buổi sáng, sau khi đói trạng nhịn ăn từ 8–12 giờ.
- Các xét nghiệm kèm theo: cholesterol TP, HDL-C, TG, glucose, creatinine, acid uric, ALT, AST, GGT.
- Xét nghiệm LDL-C huyết tương được thực hiện bằng phương pháp đo màu enzym (end-point colorimetric assay) trên hệ thống máy phân tích tự động AU5800 của hãng Beckman Coulter (Hoa Kỳ) theo nguyên lý:

Cholesterol trong phân tử LDL có trong mẫu thử sẽ được thủy phân bằng enzym cholesterol esterase (CHE) và bị oxy hóa bằng enzym cholesterol oxidase (CHO) để tạo thành Cholest-4-en-3-one và hydrogen peroxide ( $H_2O_2$ ) và acid béo. Oxi hóa

hydrogen peroxide ( $H_2O_2$ ) bởi 4-aminoantipyrine và F-DAOS nhờ sự xúc tác của enzym peroxidase (POD) để tạo thành phức hợp có màu xanh. Độ đậm độ màu tỷ lệ thuận với nồng độ LDL-Cholesterol có trong mẫu thử, độ hấp thụ quang học được đo ở bước sóng 600/700 nm, dựa vào đường chuẩn để tính kết quả.

- Các mẫu máu được lấy theo một quy trình thống nhất. Các chỉ số xét nghiệm được phân tích trên hệ thống máy xét nghiệm tự động AU5800 của hãng Beckman, Hoa Kỳ).

- Các xét nghiệm được kiểm soát chất lượng theo tiêu chuẩn ISO 15189:2022, đã được đánh giá công nhận bởi Văn phòng công nhận chất lượng Quốc gia (BoA).

## 2.3. Phân tích thống kê

Dữ liệu được quản lý bằng phần mềm Microsoft Excel 2019, xử lý và phân tích thống kê bằng SPSS phiên bản 22.0. Các giá trị trung bình, độ lệch chuẩn, phân vị được tính toán. Khoảng giá trị tham chiếu được xác định theo phương pháp phân vị 2.5<sup>th</sup> và 97.5<sup>th</sup> theo khuyến cáo của CLSI C28-A3. So sánh giữa các nhóm sử dụng phép thử ANOVA, giá trị  $p < 0,05$  được coi là có ý nghĩa thống kê.

## III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

### 3.1. Đặc điểm của đối tượng nghiên cứu

*Bảng 1. Đặc điểm của đối tượng nghiên cứu*

Đặc điểm		n	%
Giới	Nam	255	34,8
	Nữ	477	65,2
Tuổi	18-35	371	50,7
	36-45	244	33,3
	46-65	117	16
	$\bar{X} \pm SD$	36 ± 9	

**Nhận xét:** Độ tuổi trung bình của đối tượng nghiên cứu là 36 ± 9 (năm), độ tuổi từ 18-35 chiếm tỷ lệ cao nhất (50,7%), thấp nhất là từ 46-65 (16%); tỷ lệ nữ giới cao hơn nam giới.

### 3.2. Nồng độ LDL-C

**Bảng 2. Nồng độ LDL-C theo tuổi và giới**

LDL (ng/L)	Chung (n=732)	Nam <sup>1</sup> (n=255)	Nữ <sup>2</sup> (n=477)	Tuổi <sup>3</sup> 18-35 (n=371)	Tuổi <sup>4</sup> 36-45 (n=244)	Tuổi <sup>5</sup> 46-65 (n=117)	p
$\bar{X}$	2,94	3,02	2,89	2,88	2,96	3,05	$p^{1,2} < 0,001$ $p^{3,4,5} < 0,01$ $p^{3,4} < 0,05$ $p^{4,5} > 0,05$ $p^{3,5} < 0,000$
SD	0,43	0,43	0,42	0,43	0,42	0,41	
Min	1,5	1,5	1,7	1,5	1,7	2,0	
Max	3,9	3,9	3,8	3,9	3,8	3,7	
Q1	2,67	2,75	2,6	2,62	2,7	2,71	
Q2	2,98	3,07	2,9	2,91	3,02	3,1	
Q3	3,26	3,32	3,2	3,2	3,26	3,36	

Test One-Way ANOVA

$\bar{X}$ : giá trị trung bình; SD: độ lệch chuẩn; Min: giá trị nhỏ nhất; Max: Giá trị lớn nhất; Q1: tứ phân vị 1; Q2: Tứ phân vị 2; Q3: Tứ phân vị 3.

**Nhận xét:** Nồng độ LDL-C huyết tương dao động trong khoảng từ 1,5 đến 3,9 mmol/L. Giá trị trung bình nồng độ LDL-C của đối tượng nghiên cứu là  $2,94 \pm 0,43$  mmol/L. Nồng độ LDL-C trung bình của

nam giới cao hơn nữ giới, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,001$ . Nồng độ LDL-C trung bình tăng theo tuổi, cao nhất ở độ tuổi từ 46-65, thấp nhất ở độ tuổi từ 18-35 sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,01$ .

Áp dụng phương pháp phân tích phân vị (percentile) theo hướng dẫn CLSI C28-A3, giá trị tham chiếu được xác định là khoảng từ 2.5<sup>th</sup> đến 97.5<sup>th</sup>.

**Bảng 3. Giá trị tham chiếu của nồng độ LDL-C huyết tương**

LDL (ng/L)	Chung (n=732)	Nam (n=255)	Nữ (n=477)	Tuổi 18-35 (n=371)	Tuổi 36-45 (n=244)	Tuổi 46-65 (n=117)
2.5 <sup>th</sup>	1,98	1,90	2,0	1,93	1,97	2,2
97.5 <sup>th</sup>	3,65	3,72	3,63	3,63	3,63	3,7

**Nhận xét:** Giá trị 2.5<sup>th</sup> và 97.5<sup>th</sup> đối với nồng độ LDL-C huyết tương ở người trưởng thành khỏe mạnh lần lượt là 1,98 và 3,65 mmol/L; ở nam giới trưởng thành khỏe mạnh là 1,9-3,72 mmol/L cao hơn so với ở nữ giới trưởng thành khỏe mạnh (2,0-3,63 mmol/L); Ở người trưởng thành có độ tuổi từ 46-65 là 2,2-3,7 mmol/L, cao hơn so với người trưởng thành khỏe mạnh có độ tuổi từ 18-45.

Nghiên cứu này đã xác định khoảng giá trị tham chiếu của nồng độ LDL-C huyết tương ở người trưởng thành khỏe mạnh là từ 1,98 đến 3,65 mmol/L, áp dụng theo phương pháp phân tích phân vị (2.5<sup>th</sup> – 97.5<sup>th</sup> percentile) phù hợp với khuyến cáo của CLSI C28-A3 (7). Đây là bước quan trọng trong việc chuẩn hóa kết quả xét nghiệm. Kết quả nghiên cứu cho thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về nồng độ LDL-C huyết tương giữa hai giới và giữa các độ tuổi, với nồng độ

#### IV. BÀN LUẬN

LDL-C trung bình của nam giới cao hơn nữ giới (3,02 so với 2,89 mmol/L;  $p < 0,001$ ) và tăng dần theo độ tuổi, đặc biệt ở nhóm tuổi 46–65 (trung bình 3,05 mmol/L). Xu hướng này phù hợp với các báo cáo trước đây cho thấy giới tính và tuổi tác có ảnh hưởng đến chuyển hóa lipid và nguy cơ tim mạch.

Nghiên cứu của P. Jaswanth Kumar và cộng sự (2021) tại Ấn Độ cho thấy LDL-C huyết tương lúc đói ở người trưởng thành khỏe mạnh dao động từ 1,46 đến 4,4 mmol/L (56,6–170,4 mg/dL) (8). Tác giả H. Baqi và cộng sự (2021) nghiên cứu tại Iran cũng cho thấy nồng độ LDL-C huyết tương từ 1,5 đến 4,2 mmol/L (58,35–164,3 mg/dL), ở nam giới cao hơn nữ giới và có xu hướng tăng theo độ tuổi (9). Khoảng giá trị tham chiếu trong nghiên cứu của chúng tôi có xu hướng thấp hơn so với các nghiên cứu trên. Điều này cho thấy tính đặc thù về chủng tộc và môi trường sống là yếu tố quan trọng khi xây dựng khoảng tham chiếu cho từng quần thể dân cư.

Bên cạnh đó, kết quả cũng cho thấy nhóm tuổi 46–65 có LDL-C cao nhất (2,2 – 3,7 mmol/L), trong khi nhóm tuổi 18–35 có LDL-C thấp hơn (1,93 – 3,63 mmol/L). Điều này gợi ý rằng việc áp dụng cùng một khoảng tham chiếu cho mọi lứa tuổi có thể dẫn đến sai lệch trong đánh giá lâm sàng. Do đó, trong tương lai, việc xây dựng khoảng giá trị tham chiếu theo nhóm tuổi hoặc giới tính nên được cân nhắc.

So với một số tài liệu quốc tế như hướng dẫn của NCEP ATP III, ngưỡng LDL-C tối ưu thường được xác định là  $< 2,6$  mmol/L, trong khi giá trị trên 3,3 mmol/L được xem là cao (5). Tuy nhiên, các mốc này dựa trên tiêu chí điều trị và phòng bệnh, không phản ánh

trực tiếp phân bố LDL-C trong cộng đồng người khỏe mạnh. Kết quả của nghiên cứu hiện tại phản ánh đúng thực trạng nồng độ LDL-C trong quần thể người Việt Nam trưởng thành, đồng thời cung cấp cơ sở để phân biệt giữa tình trạng bình thường và rối loạn lipid máu một cách chính xác hơn.

Tuy nhiên, nghiên cứu này vẫn còn một số hạn chế như chỉ thực hiện tại một trung tâm y tế, chưa đánh giá các yếu tố ảnh hưởng như BMI, khẩu phần ăn, hoạt động thể lực, và cỡ mẫu một số nhóm tuổi còn thấp. Những yếu tố này cần được khắc phục trong các nghiên cứu đa trung tâm, có tính đại diện cao hơn cho cộng đồng.

## V. KẾT LUẬN

Khoảng giá trị tham chiếu của nồng độ LDL-C huyết tương ở người trưởng thành khỏe mạnh là từ 1,98 đến 3,65 mmol/L. Nam giới và người lớn tuổi có nồng độ LDL-C cao hơn so với nữ giới và người trẻ. Kết quả này giúp nâng cao độ chính xác trong chẩn đoán và quản lý rối loạn lipid máu, đồng thời khẳng định sự cần thiết của việc xây dựng khoảng giá trị tham chiếu theo từng đối tượng dân số cụ thể.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, Ray KK, Packard CJ, Bruckert E, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J*. 2017;38:2459-72. doi: 10.1093/eurheartj/ehx144.

2. **Scudeler TL, da Costa LMA, Nunes RAB, Schneidewind RO, Brito TM, Pereira DCG, et al.** Association between low-density lipoprotein cholesterol levels and all-cause mortality in patients with coronary artery disease: a real-world analysis using data from an international network. *Scientific Reports*. 2024;14: 29201. doi: 10.1038/s41598-024-80578-w.
3. **Lee Y-B, Koo M, Noh E, Hwang SY, Kim JA, Roh E, et al.** Myocardial Infarction, Stroke, and All-Cause Mortality according to Low-Density Lipoprotein Cholesterol Level in the Elderly, a Nationwide Study. *Diabetes Metab J*. 2022;46:722-32. doi: 10.4093/dmj.2021.0225.
4. **World Health O.** Prevention of cardiovascular disease: guidelines for assessment and management of total cardiovascular risk. Geneva: World Health Organization; 2007.
5. **Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) Final Report.** *Circulation*. 2002; 106:3143-. doi: 10.1161/circ.106.25.3143.
6. **Bộ Y tế.** Chẩn đoán và điều trị bệnh nội tiết - chuyển hóa, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, 174 - 258. 2015.
7. **Horowitz GL.** Defining, Establishing, and Verifying Reference Intervals in the Clinical Laboratory; Approved Guideline—Third Edition 2010.
8. **Jaswanth Kumar P, Kumar BS.** Establishment of Reference Intervals for Fasting and Non- fasting Serum Lipid Profile from Healthy Population. *International Journal of Health and Clinical Research*. 2021;4:412-9.
9. **Baqi H, Abdullah T, Ghafor D, Karim S.** Establishment of Lipid Profile Reference Intervals in a Sample Population of Halabja City, Kurdistan Region of Iraq. *Iraqi Journal of Science*. 2021:2855-61. doi: 10.24996/ijs.2021.62.9.2.

## XÂY DỰNG QUY TRÌNH TẠO MẪU NỘI KIỂM CHO XÉT NGHIỆM DẤU ẮN NHIỄM TRÙNG HIỆN TẠI (CIM) VÀ IGG H.PYLORI

Văn Hy Triết<sup>1,2</sup>, Đoàn Thanh Hải<sup>2</sup>, Trần Thiện Khiêm<sup>2</sup>,  
Đào Thanh Hiền<sup>1,2</sup>, Nguyễn Thị Bích Nga<sup>2</sup>, Nguyễn Lâm Đức Vũ<sup>2</sup>,  
Phạm Thị Thanh An<sup>2</sup>, Trần Văn Hoàng Anh<sup>2</sup>,  
Mai Thanh Ngân<sup>1</sup>, Hà Mạnh Tuấn<sup>1,2</sup>

### TÓM TẮT

**Mục tiêu:** Xây dựng quy trình tạo mẫu nội kiểm cho dấu ấn nhiễm trùng hiện tại (Current Infection Marker – CIM) và kháng thể IgG của xét nghiệm nhanh ASSURE H. pylori từ huyết thanh thừa, đồng thời đánh giá tính đồng nhất và độ ổn định của mẫu. **Phương pháp nghiên cứu:** nghiên cứu thực nghiệm, thu thập 15 mL huyết thanh dương tính và 15 mL huyết thanh âm tính từ bệnh nhân tại Bệnh viện Đại học Y Dược TP.HCM cơ sở 2, xử lý, phân phối vào ống eppendorf, và đánh giá bằng kit ASSURE H. pylori. Tính đồng nhất được phân tích bằng kiểm định Chi bình phương, độ ổn định kiểm tra ở -20°C, 2-8°C, và nhiệt độ phòng (20-25°C) tới 3 tháng. **Kết quả:** Xây dựng được quy trình tạo mẫu nội kiểm CIM và HP IgG với 5 bước. Mẫu nội kiểm đạt tính đồng nhất và ổn định trong 3 tháng ở cả ba điều kiện nhiệt độ. **Kết luận:** Xây dựng được quy trình tạo mẫu nội kiểm từ huyết thanh thừa đạt độ đồng nhất và ổn định tới 3 tháng với xét nghiệm nhanh ASSURE H. pylori.

**Từ khóa:** mẫu nội kiểm, ASSURE H. pylori, tính đồng nhất, độ ổn định

### SUMMARY

#### ESTABLISHMENT OF A PROCEDURE FOR PREPARING INTERNAL QUALITY CONTROL SAMPLES IN CURRENT INFECTION MARKER AND IGG H. PYLORI TESTS

**Objective:** To develop a procedure for preparing internal quality control (IQC) samples for the current infection marker (CIM) and IgG antibodies using the ASSURE H. pylori rapid test from residual serum, and to evaluate the homogeneity and stability of the samples. **Methods:** This was an experimental study. A total of 15 mL of H. pylori-positive serum and 15 mL of negative serum were collected from patients at the University Medical Center Ho Chi Minh City – Campus 2. The samples were processed, aliquoted into Eppendorf tubes, and evaluated using the ASSURE H. pylori kit. Homogeneity was assessed using the Chi-squared test. Stability was evaluated at -20°C, 2–8°C, and room temperature (20–25°C) for up to three months. **Results:** A five-step procedure was developed for preparing CIM and HP IgG IQC samples. The IQC samples demonstrated good homogeneity and stability for three months under all three storage conditions. **Conclusion:** A reliable procedure for preparing internal quality control samples from residual serum was established, ensuring sample homogeneity and stability for up to three months using the ASSURE H. pylori rapid test.

<sup>1</sup>Đại học Y Dược thành phố Hồ Chí Minh

<sup>2</sup>Bệnh viện Đại học Y Dược Tp. Hồ Chí Minh

Chịu trách nhiệm chính: Hà Mạnh Tuấn

Email: hamanhtuan@ump.edu.vn

Ngày nhận bài: 1-6-2025

Ngày phản biện: 5-6-2025

Ngày duyệt bài: 8-6-2025

**Keywords:** internal quality control, ASSURE H. pylori, homogeneity, stability

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Helicobacter pylori (HP) là xoắn khuẩn gram âm, gây ra các bệnh lý tiêu hóa nghiêm trọng như viêm loét dạ dày, tá tràng và ung thư dạ dày, chiếm khoảng 89% trường hợp ung thư dạ dày trên toàn cầu theo Tổ chức Y tế Thế giới (WHO, 2020). Theo Hooi và cộng sự (2017), tỷ lệ nhiễm HP tại Việt Nam ước tính khoảng 70,3%, cho thấy cần có các phương pháp chẩn đoán chính xác để điều trị kịp thời [2]. Xét nghiệm nhanh ASSURE H. pylori là một phương pháp không xâm lấn, phát hiện dấu ấn nhiễm trùng hiện tại (CIM) và kháng thể IgG với độ nhạy và độ đặc hiệu cao (87,8% và 89,9%). Theo Bộ Y Tế, với các xét nghiệm sử dụng test nhanh cần phải thực hiện nội kiểm định kì trên mẫu nội kiểm khác bao gồm cả chứng âm và dương [1]. Hiện nay trong bộ kit xét nghiệm nhanh ASSURE H. pylori mà nhà sản xuất đưa ra không bao gồm chất liệu nội kiểm (IQC), việc thiếu mẫu nội kiểm có thể gây ra kết quả dương tính giả hoặc âm tính giả, làm chậm quá trình điều trị hoặc dẫn đến điều trị không cần thiết. Các phòng xét nghiệm tại Việt Nam vẫn đang gặp khó khăn trong việc duy trì kiểm soát chất lượng do thiếu mẫu IQC phù hợp và chi phí thấp. Điều này tạo ra khoảng trống lớn trong việc đảm bảo chất lượng xét nghiệm HP, đặc biệt khi tỷ lệ nhiễm bệnh và nhu cầu xét nghiệm cao.

Nghiên cứu này nhằm: (1) Xây dựng quy trình tạo mẫu nội kiểm CIM và HP IgG từ huyết thanh thừa; (2) Đánh giá tính đồng nhất và độ ổn định của mẫu huyết thanh nội kiểm.

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

**Thời gian và địa điểm:** Nghiên cứu thực nghiệm, thu thập mẫu thuận tiện từ tháng 01/2025 đến tháng 4/2025 tại Khoa Xét nghiệm, Bệnh viện Đại học Y Dược thành phố Hồ Chí Minh cơ sở 2.

**Đối tượng nghiên cứu:** Mẫu huyết thanh trộn từ huyết thanh thừa của bệnh nhân có thực hiện xét nghiệm CIM và IgG, gồm 15 mL huyết thanh dương tính 15 mL huyết thanh âm tính. Loại trừ mẫu bị tiêu huyết, vàng hoặc đục.

Để xác nhận thông số CIM bằng các xét nghiệm xác định tình trạng nhiễm trùng HP hiện tại, dùng 1 trong 3 xét nghiệm: <sup>13</sup>C-UBT, CLO test, hoặc PCR H. pylori.

Để xác nhận thông số HP IgG, dùng phương pháp xét nghiệm có độ nhạy, độ đặc hiệu cao hơn là xét nghiệm ELISA.

**Thiết bị - Vật liệu nghiên cứu:** gồm các ống eppendorf, bộ xét nghiệm ASSURE H. pylori Rapid Test, ống falcon vô trùng, bình cầu thủy tinh 100 mL, kit xét nghiệm H. Pylori IgG (Novatec).

**Quy trình cụ thể được tiến hành như sau:**

### Quy trình tạo mẫu huyết thanh trộn:

**1. Thu thập và xử lý mẫu:** Lựa các ống huyết thanh thừa âm hoặc dương tính với xét nghiệm CIM và HP IgG, lựa chọn các ống huyết thanh có chỉ định thực hiện một trong ba xét nghiệm <sup>13</sup>C UBT, Clo test, PCR H. Pylori. Huyết thanh từ các ống phù hợp được thu thập vào ống falcon vô trùng thể tích thu thập được ghi nhận và được bảo quản ở tủ đông -20°C mỗi ngày, thu thập mẫu kết thúc cho đến khi đủ thể tích 15mL. Sau đó sẽ rửa đông tất cả các ống falcon trong 30 phút. Đổ

huyết thanh từ các ống falcon theo đặc tính của từng xét nghiệm vào trong bình cầu thủy tinh 100 mL, trộn đều bằng máy khuấy từ trong 15 phút và phân phối 0,5 ml huyết thanh vào mỗi ống eppendorf. Đánh số lô 1 là bộ mẫu dương tính và lô 2 là bộ mẫu âm tính. Các ống eppendorf được để trên giá nút được đánh số 100 vị trí.

**2. Xác nhận kết quả IgG:** chọn ngẫu nhiên 3 ống eppendorf bằng hàm RAND trong Excel để xác nhận kết quả âm tính hoặc dương tính bằng xét nghiệm Elisa H. Pylori IgG của Novatec.

**3. Đánh giá tính đồng nhất:** Chọn ngẫu nhiên 10 ống mỗi lô 1 và lô 2 bằng hàm RAND trong Excel, đánh giá bằng xét nghiệm nhanh ASSURE H. pylori, đánh giá tính đồng nhất bằng kiểm định Chi bình phương.

**4. Đánh giá độ ổn định:** khảo sát ở 3 điều kiện  $-20^{\circ}\text{C}$ ,  $2-8^{\circ}\text{C}$ , và nhiệt độ phòng xét nghiệm ( $20-25^{\circ}\text{C}$ ); đánh giá tại 1 tuần, 1 tháng (3 ống mỗi điều kiện được chọn bằng hàm RAND trong Excel). Khảo sát ở nhiệt độ  $-20^{\circ}\text{C}$  trong tủ đông, nhiệt độ  $2-8^{\circ}\text{C}$  sử dụng tủ mát Haier biomedical, nhiệt độ  $20-25^{\circ}\text{C}$  để trong điều kiện hoạt động của phòng xét nghiệm có mở điều hòa 24/24. Sau khảo sát thời gian 1,5 tháng mẫu sẽ được để vào tủ ủ nhiệt độ  $37^{\circ}\text{C}$  để khảo sát thời gian ổn định sau 3 tháng, thời gian khảo sát được tính toán theo phương trình tốc độ phản ứng Arrhenius, cụ thể 18 giờ ( $-20^{\circ}\text{C}$ ), 90 giờ ( $2-8^{\circ}\text{C}$ ), 310 giờ ( $20-25^{\circ}\text{C}$ ). Các mẫu sau khi được đánh giá sẽ bị loại bỏ.

### Quy trình thực hiện xét nghiệm HP CIM

Các bước sử dụng xét nghiệm nhanh ASSURE H. pylori theo nhà sản xuất. Trước khi thực hiện xét nghiệm, mẫu sẽ được để ở nhiệt độ phòng trong 30 phút, sau khi đánh giá mẫu sẽ được loại bỏ.

- Bước 1: Thêm  $25\mu\text{L}$  mẫu vào giếng vuông.

- Bước 2: Đợi khi mẫu di chuyển đến vạch hồng thì thêm 3 giọt dung dịch đệm vào giếng hình bầu dục.

- Bước 3: Kéo tab cho đến khi cảm thấy lực cản, sau đó thêm 1 giọt dung dịch đệm vào giếng vuông, đọc kết quả sau 15 phút.

**Kiểm soát sai lệch:** nghiên cứu được thực hiện trong phòng xét nghiệm đạt chuẩn an toàn sinh học cấp 2. Thao tác nghiên cứu trong tủ an toàn sinh học cấp 2. Nhiệt độ trong thời gian nghiên cứu được theo dõi hàng ngày, dùng đồng hồ đếm ngược thời gian để đọc kết quả của xét nghiệm HP CIM. Các bình cầu chứa mẫu đều được rửa sạch và sấy khô.

**Phần mềm tính toán:** các dữ liệu sẽ được nhập vào phần mềm Microsoft Excel 365, sử dụng kiểm định Chi bình phương để đánh giá mẫu, đồng nhất, ổn định khi  $p > 0,05$ .

**Y đức nghiên cứu:** Nghiên cứu này đã được chấp thuận thông qua bởi Hội đồng đạo đức trong nghiên cứu y sinh học Đại học Y Dược thành phố Hồ Chí Minh số 299/DHYD-HĐĐĐ.

### III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

#### 3.1. Đặc điểm mẫu nghiên cứu

**Bảng 1: Đặc điểm mẫu huyết thanh thừa thu thập**

Số lượng mẫu huyết thanh	Mẫu dương tính	Mẫu âm tính
<sup>13</sup> C-UBT	0 mẫu	2 mẫu
Clo test	23 mẫu	20 mẫu
PCR H. pylori	0 mẫu	0 mẫu
<b>Tổng cộng</b>	23 mẫu huyết thanh	22 mẫu huyết thanh

Thời gian thu thập cả 2 lô mẫu dương tính và âm tính trong 2 tuần, số lượng mẫu dương tính thu thập được gồm có 23 mẫu huyết thanh đã có kết quả dương tính với Clo test. Số lượng mẫu âm tính thu được gồm có 2 mẫu có kết quả âm tính với xét nghiệm <sup>13</sup>C-UBT và 20 mẫu có kết quả âm tính với Clo test.

**Bảng 2: Nhiệt độ các điều kiện trong thời gian nghiên cứu**

Nhiệt độ	-20°C	2 - 8°C	Nhiệt độ phòng (20 - 25°C)	37°C
Trung bình (Độ lệch chuẩn)	-20,5°C (1,0°C)	5,6°C (1,1 °C)	23,45°C (1,5 °C)	36,5°C (0,7°C)

Điều kiện nhiệt độ ở bảo quản ở tủ âm chung, các điều kiện nhiệt độ bảo quản đều sâu thường duy trì với trung bình là -20,5°C. duy trì ổn định và nằm trong giới hạn cho Trong tủ mát nhiệt độ trung bình 5,6°C. phép ở cả 3 mức - 20°C, 2-8°C và nhiệt độ Nhiệt độ ở phòng xét nghiệm trung bình phòng (20 - 25°C) trong thời gian nghiên khoảng 23,45°C. Nhiệt độ trong tủ ấm 37°C cứu. có nhiệt độ trung bình là 36,5°C. Nhìn

**Bảng 3: Kết quả xác nhận xét nghiệm HP IgG bằng ELISA**

	Trung bình mẫu dương lô 1 (n=3)	Trung bình mẫu âm lô 2 (n=3)
Elisa HP IgG (Novatec)	160.6 NTU/ml (157.7 – 163)	18.8 NTU/ml (17.4-21.4)
Kết quả	Dương tính	Âm tính
Giá trị tham chiếu	Âm tính < 15 NTU/ml Dương tính > 20 NTU/ml Vùng xám : 15 – 20 NTU/ml	

Trong bảng 3, ba ống eppendorf của lô 1 và lô 2 được xác nhận với xét nghiệm Elisa HP IgG. Đối với lô 1, 3 ống đều cho kết quả dương tính rõ ràng khoảng 8 lần giá trị cut off. Đối với lô 2, có hai ống ở vùng xám và một ống dương tính yếu với xét nghiệm Elisa HP IgG

### 3.2. Tính đồng nhất

**Bảng 4: Đánh giá độ đồng nhất của mẫu huyết thanh trộn**

Lô 1	Ống 1	Ống 2	Ống 3	Ống 4	Ống 5	Ống 6	Ống 7	Ống 8	Ống 9	Ống 10	P-value
CIM (+)	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0,95
IgG (+)	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0,95
Lô 2	Ống 1	Ống 2	Ống 3	Ống 4	Ống 5	Ống 6	Ống 7	Ống 8	Ống 9	Ống 10	
CIM (-)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,95
IgG (-)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,95

Đánh giá đồng nhất ở bảng 4 cho thấy tất cả 10 ống huyết thanh trộn lô 1 (lô huyết thanh trộn dương) đều dương tính với xét nghiệm nhanh CIM và HP IgG Assure H. pylori. Đối với lô 2 (lô huyết thanh trộn âm)

đều âm tính với xét nghiệm nhanh CIM và HP IgG. Tỷ lệ đồng thuận 10/10 các ống, kiểm định Chi bình phương cho  $p > 0,05$  các ống khác biệt không có ý nghĩa thống kê.

### 3.3. Độ ổn định

**Bảng 5. Kết quả đánh giá tính ổn định của lô 1, lô 2 ở các điều kiện khảo sát**

Điều kiện khảo sát		Lô 1 (n = 3)	Lô 2 (n = 3)	P-value
-20°C	1 tuần	+	-	> 0,05
	1 tháng	+	-	> 0,05
	3 tháng	+	-	> 0,05
2-8°C	1 tuần	+	-	> 0,05
	1 tháng	+	-	> 0,05
	3 tháng	+	-	> 0,05
Nhiệt độ phòng (20 - 25°C)	1 tuần	+	-	> 0,05
	1 tháng	+	-	> 0,05
	3 tháng	+	-	> 0,05

Trong bảng 5, cả ba mẫu của lô 1 đều cho kết quả dương tính, cả ba mẫu lô 2 đều cho kết quả âm tính khi khảo sát ở 3 điều kiện nhiệt độ trong khoảng thời gian 1 tuần, 1 tháng, 3 tháng. Kiểm định Chi bình phương cho thấy giá trị  $p$  lớn hơn 0,05 nên các mẫu đều đạt ổn định đến 3 tháng ở các điều kiện khảo sát.

### 3.4. Quy trình tạo mẫu huyết thanh trộn dùng để nội kiểm xét nghiệm nhanh Assure H. Pylori:

**Bước 1 - thu thập và xử lý mẫu:** Lựa các ống huyết thanh thừa âm hoặc dương tính với xét nghiệm CIM và HP IgG, lựa chọn các ống huyết thanh có chỉ định thực hiện một

trong ba xét nghiệm <sup>13</sup>C UBT, Clo test, PCR H. Pylori. Huyết thanh từ các ống phù hợp được thu thập vào ống falcon vô trùng thể tích thu thập được ghi nhận và được bảo quản ở tủ đông -20°C mỗi ngày cho đến khi đủ thể tích mẫu cần dùng.

**Bước 2 - phân phối chia nhỏ mẫu:** rã đông tất cả các ống falcon trong 30 phút, phân phối 0,5 ml huyết thanh vào mỗi ống eppendorf. Đánh số lô 1 là bộ mẫu dương tính và lô 2 là bộ mẫu âm tính. Các ống eppendorf được để trên giá nút được đánh số 100 vị trí.

**Bước 3 - xác nhận kết quả IgG:** chọn ngẫu nhiên 3 ống eppendorf bằng hàm

RAND trong Excel để xác nhận kết quả âm tính hoặc dương tính bằng xét nghiệm Elisa H. Pylori IgG của Novatec.

**Bước 4 - đánh giá tính đồng nhất:** Chọn ngẫu nhiên 10 ống mỗi lô 1 và lô 2 bằng hàm RAND trong Excel, đánh giá bằng xét nghiệm nhanh ASSURE H. pylori, đánh giá tính đồng nhất bằng kiểm định Chi bình phương.

**Bước 5 - bảo quản ở 2- 8°C và sử dụng như mẫu nội kiểm ổn định đến 3 tháng**

#### IV. BÀN LUẬN

Để thu thập đủ thể tích cho bộ mẫu nội kiểm dương tính và âm tính cho xét nghiệm nhanh ASSURE H. pylori ( bảng 1), với tổng cộng 15 mL huyết thanh dương tính (từ 23 mẫu) và 15 mL huyết thanh âm tính (từ 22 mẫu), được thu thập từ huyết thanh thừa tại Khoa Xét nghiệm - Bệnh viện Đại học Y Dược TP.HCM cơ sở 2. Quy trình thu thập huyết thanh thừa được thực hiện một cách đơn giản và hiệu quả, tận dụng nguồn mẫu sẵn có từ các bệnh nhân, hoàn toàn không quy phạm các vấn đề y đức nên có thể triển khai rộng rãi tại các bệnh viện. Đối với các xét nghiệm <sup>13</sup>C-UBT, CLO test, hoặc PCR H. pylori là những xét nghiệm đánh giá mức độ hoạt động của xoắn khuẩn H. pylori. Xét nghiệm Elisa là phương pháp xét nghiệm có độ nhạy và độ đặc hiệu cao hơn xét nghiệm miễn dịch sắc ký (ASSURE H. pylori) nên phù hợp để dùng xác nhận giá trị của xét nghiệm. Ở bảng 3, đối với lô 1 các mẫu phù hợp giữa 2 phương pháp xét nghiệm, tuy nhiên lô 2 thì xét nghiệm Elisa nằm ở vùng xám hoặc dương tính yếu trong khi xét nghiệm ASSURE H. pylori âm tính điều này lý giải là do độ nhạy của Elisa cao hơn, việc trộn nhiều mẫu huyết thanh thừa từ 22 bệnh nhân sẽ dễ dẫn đến những mẫu dương yếu

lẫn vào mẫu trộn. So với nghiên cứu của Piwchan và cộng sự [5], tập trung vào độ tin cậy của xét nghiệm huyết thanh phát hiện dấu ấn nhiễm trùng hiện tại tại Thái Lan, nghiên cứu này bổ sung giá trị bằng cách phát triển quy trình nội kiểm sử dụng huyết thanh thừa. Tuy nhiên, hạn chế về số lượng mẫu trộn lớn có thể ảnh hưởng đến kết quả mẫu, phản ánh qua kết quả ELISA với 2/3 mẫu âm tính nằm trong vùng xám (17,4–18,8 NTU/mL) và 1 mẫu dương tính nhẹ (21,4 NTU/mL). Điều này có thể do nồng độ kháng thể IgG thấp trong các mẫu huyết thanh thừa, để hạn chế được điều này cần lấy máu từ một người hiến âm tính.

Quy trình tạo mẫu nội kiểm CIM và HP IgG với 5 bước đã chứng minh tính khả thi và tạo nền tảng cho việc tự sản xuất mẫu nội kiểm trong khi sản phẩm thương mại chưa có. Về độ đồng nhất, kết quả cho thấy tất cả 10 ống mẫu dương tính và âm tính đều đạt (p-value > 0,05), phù hợp với tiêu chuẩn ISO 13528:2022 về kiểm soát chất lượng [3]. Sự xuất hiện đồng nhất của vạch control, CIM, và IgG trên kit ASSURE H. pylori trong thời gian quy định đảm bảo chất lượng nghiên cứu.

Độ ổn định của mẫu ở -20°C, 2-8°C, và 20-25°C, tới 3 tháng. Theo nhà sản xuất, mẫu huyết thanh nên được bảo quản ở nhiệt độ 2-8°C trong vòng 7 ngày kể từ ngày lấy mẫu hoặc đông lạnh ở nhiệt độ -20°C hoặc lạnh hơn [4]. Nghiên cứu cũng cho thấy mẫu có độ ổn định dài hơn và ít bị biến đổi ở các điều kiện nhiệt độ và thời gian. Thử nghiệm gia tốc nhiệt, dựa trên phương trình Arrhenius và chỉ số Q10, dự đoán mẫu ổn định tốt, nhưng cần nghiên cứu dài hạn (3-6 tháng) để xác nhận. So với nghiên cứu của Tewabe [6], trong đó mẫu nội kiểm huyết thanh cho xét nghiệm glucose đạt độ ổn định

trong 3 tháng ở nhiệt độ 2-8°C, nghiên cứu này cũng cho thấy sự tương đồng về độ ổn định của mẫu nội kiểm huyết thanh trong 3 tháng. Về mặt hạn chế là nguy cơ nhiễm vi sinh vật do không sử dụng chất bảo quản, đòi hỏi bổ sung quy trình khử khuẩn hoặc chất ổn định như natri azide trong tương lai.

Về mặt thực tiễn, quy trình này đáp ứng yêu cầu nội kiểm định kỳ theo Quyết định 2429/QĐ-BYT, hỗ trợ nâng cao chất lượng xét nghiệm nhanh ASSURE H. pylori tại Việt Nam. Tuy nhiên, để áp dụng rộng rãi, cần mở rộng quy mô thử nghiệm tại nhiều cơ sở.

## V. KẾT LUẬN

5.1. Xây dựng thành công quy trình sản xuất mẫu nội kiểm CIM và HP IgG với 4 bước

- Bước 1: Thu thập và xử lý mẫu.
- Bước 2: Phân phối chia nhỏ mẫu.
- Bước 3: Xác nhận kết quả IgG.
- Bước 4: Đánh giá đồng nhất.
- Bước 5: Bảo quản và sử dụng.

5.2. Độ đồng nhất và ổn định

- Đồng nhất: mẫu nội kiểm dương tính và âm tính đều đạt độ đồng nhất

- Mẫu đạt ổn định đối với xét nghiệm CIM và HP IgG ở -20°C, 2-8°C, 20 - 25°C tới 3 tháng

## VI. LỜI CẢM ƠN

Nhóm nghiên cứu chân thành cảm ơn Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh đã

cấp kinh phí thực hiện nghiên cứu này theo hợp đồng số 205/2025/HĐ-ĐHYD ngày 18 tháng 4 năm 2025.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Bộ Y tế.** Quyết định số 2429/QĐ-BYT Ban hành Tiêu chí đánh giá mức chất lượng phòng xét nghiệm y học. 2017
2. **Hooi JK, Lai WY, Ng WK, et al.** Global prevalence of Helicobacter pylori infection: systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*. 2017;153(2):420-429.
3. **ISO 13528:2022** - Statistical methods for use in proficiency testing by interlaboratory comparison.2022.
4. **MP Biomedicals.** ASSURE H. pylori Rapid Test (CE) [package insert]. Irvine (CA): MP Biomedicals, LLC; [cited 2025 Jun 3]. Available from: <https://www.mpbio.com/emea/0743490020-assure-hp-rt-20t>
5. **Piwchan S, Tossapornpong K, Chuensakul S, et al.** Diagnostic Validity of a Serological Test with the Current Infection Marker in Thai Adults before and after Helicobacter pylori Eradication Therapy. *Journal of cancer prevention*. 2023;28(4):194-200.
6. **Tewabe H, Mitiku A, Yenesew A.** Validation of the efficacy of pooled serum for serum glucose inhouse quality control material in comparison with commercial internal quality control in clinical chemistry laboratory. *Pract Lab Med*. 2024;39:e00377.

# SO SÁNH HIỆU QUẢ PHÁT HIỆN LỖI GIỮA PHƯƠNG PHÁP MOVING AVERAGE VÀ QUY TẮC WESTGARD TRONG KIỂM SOÁT CHẤT LƯỢNG XÉT NGHIỆM

Lê Văn Chương<sup>1</sup>, Phạm Anh Thắng<sup>2</sup>,  
Nguyễn Minh Sơn<sup>1</sup>, Lâm Kiến Thành<sup>1</sup>

## TÓM TẮT

**Mục tiêu:** Nghiên cứu nhằm so sánh hiệu quả phát hiện lỗi giữa phương pháp Moving Average và quy tắc Westgard truyền thống trong kiểm soát chất lượng xét nghiệm.

**Phương pháp:** Bốn loại lỗi (dịch chuyển, xu hướng, dao động và điểm ngoại lai) được mô phỏng trên dữ liệu nội kiểm TG High của Bệnh viện Phục hồi Chức năng Bình Thuận. Phương pháp Moving Average bao gồm Bollinger Bands (dải biên  $MA \pm 1.5SD$ ) và MA Crossover - kỹ thuật phát hiện xu hướng dựa trên giao cắt giữa MA10 và MA20, trong đó MA10 cắt lên trên MA20 báo hiệu xu hướng tăng và ngược lại.

**Kết quả:** Đối với lỗi dịch chuyển, Bollinger Bands và MA Crossover phát hiện sau 1 điểm, trong khi Westgard cần 5 điểm. Với lỗi xu hướng, MA Crossover phát hiện sau 2 điểm, Bollinger Bands sau 2 điểm, Westgard cần 10 điểm. Với lỗi dao động và điểm ngoại lai, cả hai phương pháp có hiệu quả tương đương.

**Kết luận:** Phương pháp Moving Average có hiệu quả vượt trội trong phát hiện lỗi dịch chuyển và xu hướng, trong khi cả hai phương pháp đều hiệu quả với lỗi dao động và điểm ngoại lai. Kết hợp cả hai phương pháp sẽ tạo hệ thống kiểm soát chất lượng toàn diện và hiệu quả.

**Từ khóa:** Moving Average, quy tắc Westgard, kiểm soát chất lượng xét nghiệm, Bollinger Bands, MA Crossover.

## SUMMARY

### COMPARISON OF ERROR DETECTION EFFICIENCY BETWEEN MOVING AVERAGE METHOD AND WESTGARD RULES IN LABORATORY QUALITY CONTROL

**Objective:** This study aims to compare error detection efficiency between Moving Average method and traditional Westgard rules in laboratory quality control.

**Method:** Four error types (shift, trend, oscillation, and outliers) were simulated on TG High internal quality control data from Binh Thuan Rehabilitation Hospital. Moving Average method includes Bollinger Bands ( $MA \pm 1.5SD$  bands) and MA Crossover - a trend detection technique based on the intersection between MA10 and MA20, where MA10 crossing above MA20 signals an upward trend and vice versa.

**Results:** For shift errors, Bollinger Bands and MA Crossover detected after 1 point, while Westgard required 5 points. For trend errors, MA Crossover detected after 2 points, Bollinger Bands after 2 points, and Westgard needed 10 points. For oscillation and outlier errors, both methods showed comparable efficiency.

**Conclusion:** Moving Average method demonstrates superior efficiency in detecting shift and trend errors, while both methods are equally effective for oscillation and outlier errors. Combining both methods would create a

<sup>1</sup>Khoa Kỹ thuật Y học, Trường Đại học Văn Lang

<sup>2</sup>Bệnh viện Phục hồi Chức năng Bình Thuận

Chịu trách nhiệm chính: Lê Văn Chương

Email: chuong.lv@vlu.edu.vn

Ngày nhận bài: 8-4-2025

Ngày phản biện: 25-5-2025

Ngày duyệt bài: 8-6-2025

comprehensive and effective quality control system in medical laboratories.

**Keywords:** Moving Average, Westgard rules, laboratory quality control, Bollinger Bands, MA Crossover.

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Kiểm soát chất lượng nội bộ (IQC) là thành phần quan trọng trong hệ thống đảm bảo chất lượng của phòng xét nghiệm y học, giúp phát hiện sớm các vấn đề về chất lượng và ngăn ngừa việc báo cáo kết quả xét nghiệm không đáng tin cậy [4]. Phương pháp kiểm soát chất lượng truyền thống vẫn tồn tại những hạn chế đáng kể bao gồm tính gián đoạn của việc thực hiện kiểm soát chất lượng định kỳ có thể dẫn đến việc không phát hiện các lỗi phân tích xảy ra giữa hai lần kiểm soát liên tiếp, và vấn đề về tính giao hoán của vật liệu kiểm soát chất lượng thương mại so với mẫu bệnh phẩm thực tế do chúng thường được đông khô và bổ sung các chất ổn định [6].

Quy tắc Westgard được phát triển vào những năm 1980 bởi James O. Westgard và đã trở thành tiêu chuẩn vàng trong kiểm soát chất lượng phòng xét nghiệm, sử dụng biểu đồ kiểm soát Levey-Jennings để phát hiện các lỗi ngẫu nhiên và lỗi hệ thống [8]. Tuy nhiên, mặc dù được sử dụng rộng rãi, quy tắc Westgard có hạn chế đặc biệt là khả năng phát hiện sớm các thay đổi tiệm tiến hoặc xu hướng.

Moving Average (MA), còn được gọi là kiểm soát chất lượng dựa trên kết quả bệnh nhân theo thời gian thực (Patient-Based Real-Time Quality Control - PBRTQC), là phương pháp thay thế có thể bổ sung cho kiểm soát chất lượng truyền thống bằng cách sử dụng kết quả của bệnh nhân để tính toán liên tục các giá trị trung bình động và sử

dụng chúng cho mục đích kiểm soát chất lượng [5]. Phương pháp Moving Average bao gồm các biến thể như MA10, MA20 (trung bình động của 10 hoặc 20 điểm gần nhất) và Bollinger Bands (dải biên MA  $\pm 1.5SD$ ), có thể phát hiện sớm hơn một số loại lỗi so với quy tắc Westgard truyền thống, đặc biệt là các lỗi xu hướng và dịch chuyển nhỏ [7].

Mặc dù quy tắc Westgard đã được áp dụng rộng rãi trong hầu hết các phòng xét nghiệm, phương pháp Moving Average vẫn đang trong giai đoạn nghiên cứu và chưa được áp dụng rộng rãi tại Việt Nam. Do đó, cần có nghiên cứu so sánh trực tiếp hiệu quả phát hiện lỗi của hai phương pháp này trên cùng một bộ dữ liệu trong điều kiện thực tế tại Việt Nam. Nghiên cứu này nhằm mục đích đánh giá và so sánh hiệu quả của hai phương pháp bằng cách phân tích hiệu quả của quy tắc Westgard và phương pháp Moving Average trong việc phát hiện bốn loại lỗi phổ biến và đề xuất một chiến lược tối ưu kết hợp cả hai phương pháp để cải thiện hiệu quả kiểm soát chất lượng trong phòng xét nghiệm.

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu áp dụng phương pháp mô phỏng lỗi trên dữ liệu nội kiểm thực tế có Six Sigma cao với bốn loại lỗi phổ biến được mô phỏng là lỗi dịch chuyển (shift error), lỗi xu hướng (trend error), lỗi dao động (oscillation error) và lỗi điểm ngoại lai (outliers). Hiệu quả phát hiện lỗi được đánh giá thông qua số điểm dữ liệu cần thiết để phát hiện lỗi (NEed - Number of Episodes needed for Error detection) đối với từng phương pháp. NEed được định nghĩa là số điểm dữ liệu tối thiểu kể từ khi lỗi bắt đầu xuất hiện cho đến khi

phương pháp kiểm soát chất lượng phát hiện và đưa ra cảnh báo lần đầu tiên.

Dữ liệu nội kiểm được thu thập từ Bệnh viện Phục hồi Chức năng Bình Thuận trong thời gian 6 tháng, từ tháng 04/2024 đến tháng 09/2024, bao gồm kết quả nội kiểm hàng ngày của các xét nghiệm hóa sinh trên máy AU480 (Beckman Coulter). Để đánh giá hiệu quả phát hiện lỗi của các phương pháp kiểm soát chất lượng, chúng tôi chọn xét nghiệm TG High (Triglyceride nồng độ cao, khoảng 150-400 mg/dL) có chỉ số Six Sigma cao nhất ( $\text{Sigma} = 7.50$ ) làm dữ liệu nền. Lý do chọn xét nghiệm có Six Sigma cao bao gồm tính ổn định ban đầu do xét nghiệm với Six Sigma cao có sự biến thiên nội tại thấp, giúp phân biệt rõ ràng giữa sự thay đổi do mô phỏng lỗi và sự thay đổi ngẫu nhiên trong quy trình phân tích, độ tin cậy của phát hiện lỗi cũng được đảm bảo vì khi mô phỏng lỗi trên nền dữ liệu ổn định, ta có thể chắc chắn rằng các cảnh báo phát hiện được là do lỗi mô phỏng gây ra, không phải do biến động tự nhiên của phương pháp.

Dữ liệu gốc bao gồm 109 điểm dữ liệu TG High liên tục, trong đó điểm 25 đến 85 được chọn làm vùng mô phỏng lỗi, còn các điểm còn lại giữ nguyên giá trị gốc để mô phỏng dữ liệu trước và sau khi khắc phục vấn đề. Việc chọn vùng 25-85 (61 điểm) trong tổng số 109 điểm nhằm đảm bảo có đủ dữ liệu nền ổn định trước lỗi (24 điểm), tạo vùng lỗi đủ dài để đánh giá hiệu quả phát hiện, và giữ lại dữ liệu sau khắc phục (24 điểm) để đánh giá phản ứng của hệ thống. Số lượng 24 điểm được chọn dựa trên khuyến nghị của Westgard QC về cần tối thiểu 20 điểm dữ liệu để tính toán đáng tin cậy trung bình và độ lệch chuẩn và nguyên tắc SPC thường sử dụng 25 điểm dữ liệu để thiết lập biểu đồ [3], đồng thời đảm bảo MA20 có đủ dữ liệu nền để hoạt động hiệu quả.

Lỗi dịch chuyển được định nghĩa bằng cách tăng đồng loạt tất cả các giá trị trong vùng mô phỏng lỗi lên 2.5SD, tương đương 0.224 đơn vị, mô phỏng các tình huống thực tế như thay đổi lô hóa chất, hiệu chuẩn không chính xác, hoặc sự cố về thiết bị gây ra sự dịch chuyển đột ngột của kết quả xét nghiệm. Lỗi xu hướng được tạo ra bằng cách tăng dần mỗi điểm trong vùng mô phỏng lỗi thêm 0.02 đơn vị so với điểm trước đó, mô phỏng sự suy giảm hiệu năng dần dần của thuốc thử, hao mòn linh kiện, hoặc hiệu chuẩn bị trôi theo thời gian. Lỗi dao động được tạo ra bằng cách nhân độ lệch của mỗi điểm so với giá trị trung bình với hệ số 2.0, làm tăng biên độ dao động và mô phỏng tình huống bất ổn định trong quy trình phân tích như dao động nhiệt độ, độ ẩm, hoặc độ không đồng nhất của mẫu. Lỗi điểm ngoại lai được tạo ra bằng cách tăng giá trị của mỗi điểm thứ 7 trong vùng mô phỏng lỗi lên 3.5SD, mô phỏng các lỗi ngẫu nhiên do sự cố kỹ thuật tạm thời, nhiễu điện, hoặc lỗi đo lường không hệ thống.

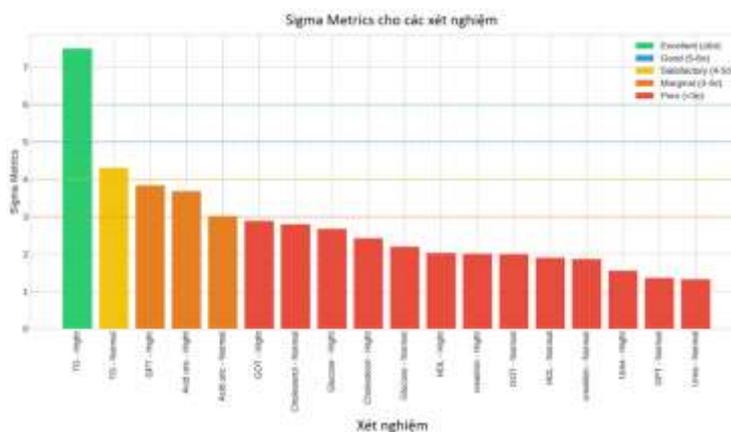
Dữ liệu được phân tích qua hai phương pháp kiểm soát chất lượng song song gồm quy tắc Westgard với việc áp dụng các quy tắc tiêu chuẩn bao gồm 1:3s, 2:2s, R:4s, 4:1s, 10x và 1:2s trên biểu đồ Levey-Jennings, và phương pháp Moving Average với bốn loại chỉ báo được tính toán và đánh giá là MA10 (trung bình động của 10 điểm gần nhất), MA20 (trung bình động của 20 điểm gần nhất), Bollinger Bands ( $\text{MA20} \pm 1.5\text{SD}$  của MA20), và MA Crossover (giao cắt trung bình động) là kỹ thuật phát hiện xu hướng thay đổi dựa trên sự giao cắt giữa hai đường trung bình động có chu kỳ khác nhau (MA10 và MA20). Khi MA10 cắt lên trên MA20, tín hiệu cho thấy xu hướng tăng; khi MA10 cắt xuống dưới MA20, tín hiệu cho thấy xu hướng giảm. Phương pháp này đặc biệt nhạy cảm với các lỗi xu hướng do phản ứng nhanh

với sự thay đổi hướng của dữ liệu. Các phân tích thống kê và mô phỏng được thực hiện bằng phần mềm Python (phiên bản 3.9) với các thư viện pandas, numpy, matplotlib và scikit-learn.

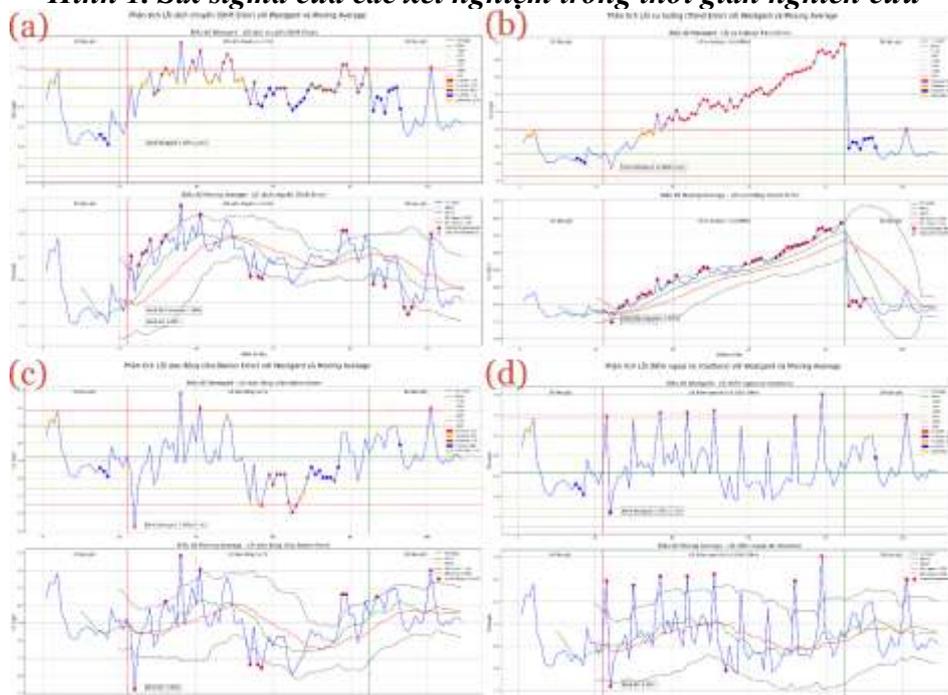
### III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Biểu đồ Sigma Metrics (Hình 1) của các xét nghiệm cho thấy TG High có Sigma

Metrics cao nhất ( $>7$ ), thuộc mức "Excellent" ( $>6\sigma$ ) và là xét nghiệm duy nhất đạt mức này. Với giá trị Sigma Metrics cao như vậy, TG High có độ ổn định phân tích rất tốt, biến thiên nội tại thấp, và do đó là lựa chọn lý tưởng làm dữ liệu nền cho nghiên cứu mô phỏng lỗi.



Hình 1. Six sigma của các xét nghiệm trong thời gian nghiên cứu



Hình 2. So sánh hiệu quả phát hiện lỗi của các phương pháp Westgard và Moving Average cho các loại lỗi khác nhau

(a) Lỗi dịch chuyển (Shift Error): +1.5s từ điểm 25-85; (b) Lỗi xu hướng (Trend Error): tăng dần từ điểm 25-85; (c) Lỗi dao động (Oscillation Error): xen kẽ từ điểm 25-85; (d) Lỗi điểm ngoại lai (Outliers): ngẫu nhiên từ điểm 61-85. Biểu đồ trên mỗi panel: dữ liệu QC gốc có lỗi. Biểu đồ dưới: kết quả phát hiện của các phương pháp. Vùng tô màu (điểm 25-85) là khu vực mô phỏng lỗi để đánh giá hiệu quả phát hiện.

Kết quả so sánh hiệu quả phát hiện lỗi cho thấy sự khác biệt đáng kể giữa các phương pháp. Đối với lỗi dịch chuyển (Hình 2a), cả Bollinger Bands và MA Crossover đều phát hiện lỗi rất sớm, chỉ sau 1 điểm dữ liệu khi lỗi bắt đầu xuất hiện ( $NEed = 1$ ), trong khi quy tắc Westgard cần 5 điểm để phát hiện ra lỗi ( $NEed = 5$ ), sử dụng quy tắc 2:2s. Với lỗi xu hướng (Hình 2b), MA Crossover phát hiện lỗi sau 2 điểm dữ liệu ( $NEed = 2$ ), Bollinger Bands phát hiện sau 2 điểm ( $NEed = 2$ ), trong khi Westgard cần đến 10 điểm mới phát hiện được ( $NEed = 10$ ), sử dụng quy tắc 2:2s. Với lỗi dao động, Westgard phát hiện sau 2 điểm dữ liệu bằng quy tắc 1:3s ( $NEed = 2$ ), tương đương với Bollinger Bands cũng phát hiện sau 2 điểm dữ liệu ( $NEed = 2$ ) (Hình 2c). Với lỗi điểm ngoại lai, cả Westgard và Bollinger Bands đều có khả năng phát hiện cực kỳ nhanh, chỉ cần 1 điểm dữ liệu sau khi xuất hiện lỗi ( $NEed = 1$ ), Westgard phát hiện thông qua quy tắc 1:3s trong khi Bollinger Bands phát hiện thông qua việc điểm dữ liệu vượt ra ngoài dải  $\pm 1.5SD$  của MA20 (Hình 2d).

Tổng hợp kết quả cho thấy phương pháp Moving Average có hiệu quả vượt trội trong việc phát hiện lỗi dịch chuyển với  $NEed = 1$  so với  $NEed = 5$  của Westgard và lỗi xu hướng với  $NEed = 2$  so với  $NEed = 10$  của Westgard, trong khi cả hai phương pháp đều có hiệu quả tương đương đối với lỗi dao động và lỗi điểm ngoại lai với  $NEed = 2$  và  $NEed = 1$  tương ứng.

#### IV. BÀN LUẬN

Nghiên cứu này so sánh hiệu quả phát hiện lỗi giữa phương pháp Westgard truyền thống và phương pháp Moving Average, với kết quả cho thấy sự khác biệt đáng kể giữa hai phương pháp trong việc phát hiện các loại lỗi khác nhau. Đối với lỗi dịch chuyển, kết quả thực nghiệm cho thấy phương pháp Moving Average có hiệu quả vượt trội và sự khác biệt này có ý nghĩa quan trọng trong thực hành lâm sàng, đặc biệt khi xét nghiệm được thực hiện theo ngày vì việc phát hiện lỗi sớm hơn 4 ngày có thể giúp ngăn chặn việc báo cáo khoảng 4 kết quả không chính xác [5].

Đối với lỗi xu hướng, sự chênh lệch giữa hai phương pháp còn lớn hơn với MA Crossover phát hiện lỗi chỉ sau 2 điểm dữ liệu trong khi Westgard cần tới 10 điểm để phát hiện lỗi. Kết quả này nhấn mạnh một trong những hạn chế lớn nhất của quy tắc Westgard là khả năng phát hiện các xu hướng tiệm tiến, vì lỗi xu hướng với mức tăng 0.02 đơn vị/điểm có thể không đủ lớn để kích hoạt các quy tắc Westgard ngay lập tức, nhưng sau 10 ngày sẽ tích lũy thành sai số

0.2 đơn vị, đủ lớn để ảnh hưởng đến đánh giá lâm sàng [2].

Điều đáng chú ý là MA Crossover, một phương pháp ít được đề cập trong các nghiên cứu kiểm soát chất lượng xét nghiệm trước đây, lại cho thấy hiệu quả vượt trội hơn cả Bollinger Bands trong việc phát hiện lỗi xu hướng. Kết quả này gợi ý rằng việc áp dụng các kỹ thuật phân tích kỹ thuật từ lĩnh vực tài chính có thể mang lại những công cụ mạnh mẽ cho kiểm soát chất lượng phòng xét nghiệm. Đối với lỗi dao động và lỗi điểm ngoại lai, cả quy tắc Westgard và Bollinger Bands đều có hiệu quả tương đương, điều này có thể giải thích do bản chất của các lỗi này làm cho các giá trị nhanh chóng vượt ra ngoài giới hạn kiểm soát của cả hai phương pháp [1].

Một phát hiện quan trọng từ nghiên cứu là hiện tượng sau khi hệ thống được khắc phục, các đường Moving Average vẫn tiếp tục báo hiệu lỗi trong một khoảng thời gian ngắn do đặc tính của phương pháp Moving Average, đặc biệt với MA20 vẫn tính toán dựa trên các điểm dữ liệu lỗi trước đó, dẫn đến độ trễ trong việc phản ánh trạng thái hiện tại của hệ thống. Ngược lại, phương pháp Westgard phản ứng nhanh hơn với sự khắc phục này do không phụ thuộc vào lịch sử dữ liệu dài [7].

Với dữ liệu xét nghiệm được thu thập theo ngày, việc phát hiện lỗi sớm hơn 4-8 ngày của MA có ý nghĩa quan trọng trong việc đảm bảo độ tin cậy của kết quả xét nghiệm. Trong thời gian này, nhiều kết quả không chính xác có thể được báo cáo, dẫn

đến các quyết định lâm sàng không phù hợp, đặc biệt đối với xét nghiệm TG High vốn được sử dụng để đánh giá rối loạn lipid máu.

Nghiên cứu này được thực hiện trên xét nghiệm có Six Sigma cao (7.50) với biến thiên nội tại thấp. Đối với các xét nghiệm có Six Sigma thấp hơn ( $<3\sigma$ ), biến thiên nội tại cao có thể ảnh hưởng đến hiệu quả của phương pháp Moving Average do khó phân biệt giữa biến động tự nhiên và lỗi thực sự. Trong trường hợp này, cần điều chỉnh các tham số như tăng số điểm tính MA (từ MA20 lên MA30 hoặc MA50), mở rộng dải Bollinger Bands (từ  $\pm 1.5SD$  lên  $\pm 2.0SD$ ), và kết hợp với các chỉ số khác như coefficient of variation để tăng độ tin cậy phát hiện lỗi. Các nghiên cứu tiếp theo cần đánh giá hiệu quả của Moving Average trên các xét nghiệm có Six Sigma khác nhau để xây dựng hướng dẫn áp dụng phù hợp.

Dựa trên kết quả nghiên cứu, chúng tôi đề xuất một chiến lược kết hợp cả hai phương pháp bao gồm sử dụng Moving Average (Bollinger Bands và MA Crossover) để phát hiện sớm lỗi dịch chuyển và xu hướng, duy trì quy tắc Westgard để phát hiện lỗi dao động và điểm ngoại lai đồng thời đánh giá nhanh hiệu quả của các biện pháp khắc phục, thiết lập hệ thống cảnh báo tự động dựa trên cả hai phương pháp với ngưỡng cảnh báo được điều chỉnh cho phù hợp, và xây dựng quy trình xử lý cảnh báo rõ ràng đảm bảo phản ứng kịp thời với các cảnh báo phát hiện được.

## V. KẾT LUẬN

Phương pháp Moving Average có hiệu quả vượt trội trong phát hiện lỗi dịch chuyển và xu hướng với khả năng phát hiện sớm hơn 4-8 điểm dữ liệu so với quy tắc Westgard, trong khi cả hai phương pháp đều hiệu quả tương đương với lỗi dao động và điểm ngoại lai. Kết hợp cả hai phương pháp sẽ tạo hệ thống kiểm soát chất lượng toàn diện và hiệu quả, tận dụng ưu điểm riêng của từng phương pháp để đảm bảo chất lượng xét nghiệm tối ưu. Các nghiên cứu tương lai nên mở rộng phạm vi đánh giá sang nhiều loại xét nghiệm khác với các đặc tính khác nhau và đánh giá hiệu quả phát hiện lỗi trong các tình huống phức tạp hơn.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Badrick T. et al.** (2019), "Patient-Based Real-Time Quality Control: Review and Recommendations", *Clin Chem.* 65 (8), pp. 962-971.
2. **Lukic V. , Ignjatovic S.** (2022), "Moving average procedures as an additional tool for real-time analytical quality control: challenges and opportunities of implementation in small-volume medical laboratories", *Biochem Med (Zagreb).* 32 (1), pp. 010705.
3. **Mohammed M. A.** (2024), *Statistical process control*, Cambridge University Press.
4. **Rosenbaum M. W. et al.** (2018), "Quality Control Practices for Chemistry and Immunochemistry in a Cohort of 21 Large Academic Medical Centers", *Am J Clin Pathol.* 150 (2), pp. 96-104.
5. **Rossum H. H. V., Kemperman H.** (2017), "Implementation and application of moving average as continuous analytical quality control instrument demonstrated for 24 routine chemistry assays", *Clin Chem Lab Med.* 55 (8), pp. 1142-1151.
6. **van Rossum H. H., van den Broek D.** (2019), "Design and implementation of quality control plans that integrate moving average and internal quality control: incorporating the best of both worlds", *Clin Chem Lab Med.* 57 (9), pp. 1329-1338.
7. **Vergura S.** (2020), "Bollinger Bands Based on Exponential Moving Average for Statistical Monitoring of Multi-Array Photovoltaic Systems", *Energies.* 13 (15), pp. 3992.
8. **Westgard J. O. et al.** (1981), "A multi-rule Shewhart chart for quality control in clinical chemistry", *Clin Chem.* 27 (3), pp. 493-501.

# XÁC ĐỊNH TẦN SUẤT NỘI KIỂM XÉT NGHIỆM SINH HÓA DỰA TRÊN ĐÁNH GIÁ RỦI RO BẰNG CHỈ SỐ SIGMA VÀ CÔNG CỤ QC CONSTELLATION TẠI BỆNH VIỆN ĐẠI HỌC Y DƯỢC THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH

Nguyễn Hữu Huy<sup>1</sup>, Mai Thị Bích Chi<sup>1</sup>, Lưu Nguyễn Trung Thông<sup>1</sup>,  
Vi Kim Phong<sup>1</sup>, Nguyễn Quang Duy<sup>1</sup>, Phan Trần Hồng Diễm<sup>2</sup>,  
Nguyễn Hoàng Ngọc Thu<sup>3</sup>, Nguyễn Trung Ngân<sup>1</sup>, Nguyễn Thành Trí<sup>1</sup>,  
Nguyễn Di Linh<sup>1</sup>, Nguyễn Thị Băng Suong<sup>1,2</sup>,  
Lê Minh Khôi<sup>1,2</sup>, Nguyễn Hoàng Bắc<sup>1,2</sup>

## TÓM TẮT

**Đặt vấn đề:** Trong xét nghiệm y học, kiểm soát nội kiểm dựa trên rủi ro là xu hướng hiện đại giúp nâng cao chất lượng và đảm bảo an toàn cho người bệnh. Các tiêu chuẩn như ISO 15189:2022 khuyến nghị xây dựng kế hoạch kiểm soát chất lượng (QC) dựa trên mức độ rủi ro thay vì áp dụng cố định tần suất nội kiểm.

**Mục tiêu:** Đánh giá chất lượng xét nghiệm sinh hóa thông qua chỉ số Sigma và xác định tần suất nội kiểm tối ưu dựa trên đánh giá rủi ro, ứng dụng trên hệ thống máy sinh hóa AU5800 tại Bệnh viện Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh.

**Đối tượng – phương pháp:** Nghiên cứu hồi cứu dữ liệu IQC và EQA từ tháng 10/2023 đến 09/2024 đối với 6 xét nghiệm sinh hóa thường quy (Albumin, Bilirubin toàn phần, Cholesterol, Triglyceride, GGT, Lipase). Chỉ số Sigma được tính bằng Excel, sau đó sử dụng công cụ QC

Constellation để xác định số mẫu tối đa giữa hai lần nội kiểm (Run size) sao cho mức rủi ro  $MaxE(Nuf) < 1$ .

**Kết quả:** Chỉ số Sigma của xét nghiệm Cholesterol ở mức 3 Sigma, trong khi các xét nghiệm còn lại đều trên 5 Sigma. Kế hoạch QC đề xuất cho phép xác định tần suất nội kiểm hợp lý với Run size tối ưu, giúp giảm chi phí kiểm soát mà vẫn duy trì chất lượng xét nghiệm.

**Kết luận:** Việc ứng dụng chỉ số Sigma kết hợp công cụ QC Constellation là giải pháp hiệu quả để xác định tần suất nội kiểm phù hợp từng mức độ rủi ro, góp phần giảm thiểu sai sót, tiết kiệm chi phí và đáp ứng yêu cầu của ISO 15189:2022.

**Từ khóa:** Six Sigma; Tần suất nội kiểm; Kiểm soát chất lượng dựa trên rủi ro; QC Constellation.

## SUMMARY

**DETERMINING RISK-BASED  
INTERNAL QUALITY CONTROL  
FREQUENCY FOR BIOCHEMICAL  
TESTING USING SIGMA METRICS  
AND THE QC CONSTELLATION  
TOOL AT THE UNIVERSITY  
MEDICAL CENTER HO CHI MINH  
CITY**

<sup>1</sup>Bệnh viện Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh

<sup>2</sup>Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh

<sup>3</sup>Bệnh viện Đa khoa tỉnh Quảng Ngãi

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thị Băng Suong

Email: suong.ntb@umc.edu.vn

Ngày nhận bài: 8-5-2025

Ngày phản biện: 15-5-2025

Ngày duyệt bài: 8-6-2025

**Background:** In clinical laboratory testing, risk-based internal quality control (IQC) has emerged as a modern approach to enhance test quality and ensure patient safety. Standards such as ISO 15189:2022 recommend designing quality control (QC) plans based on risk assessment rather than applying a fixed frequency of IQC.

**Objectives:** To evaluate the analytical performance of biochemical tests using Sigma metrics and to determine the optimal frequency of internal quality control based on risk assessment for the AU5800 biochemical analyzer at the University Medical Center Ho Chi Minh City.

**Materials and Methods:** A retrospective analysis of IQC and EQA data was conducted from October 2023 to September 2024 for six routine biochemical tests (Albumin, Total Bilirubin, Cholesterol, Triglyceride, GGT, and Lipase). Sigma metrics were calculated using Excel, and the QC Constellation tool was used to determine the optimal run size (number of patient samples between two QC events) corresponding to a MaxE(Nuf) risk level of  $<1$ .

**Results:** The Sigma metric for cholesterol was at the 3 Sigma level, while the remaining tests achieved metrics above 5 Sigma. The proposed QC plan provided an optimized run size, allowing for an appropriate IQC frequency that reduces QC costs while maintaining testing quality.

**Conclusions:** The application of Sigma metrics and the QC Constellation tool offers an effective solution for determining risk-based IQC frequency. This approach minimizes the risk of undetected errors, reduces unnecessary costs, and aligns with ISO 15189:2022 requirements.

**Keywords:** Six Sigma; Internal QC frequency; Risk-based quality control; QC Constellation.

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Trong hệ thống xét nghiệm y học hiện đại, đảm bảo an toàn bệnh nhân không chỉ nằm ở việc thực hiện đúng quy trình mà còn phụ thuộc vào khả năng kiểm soát và dự đoán rủi ro sai lệch của kết quả. Tiêu chuẩn ISO 15189:2022 và các hướng dẫn thực hành lâm sàng như CLSI C24-Ed4 và EP23-A đều nhấn mạnh sự cần thiết của kiểm soát chất lượng nội kiểm (IQC) theo hướng tiếp cận quản lý rủi ro [1]. Rủi ro trong xét nghiệm được hiểu là sự kết hợp giữa xác suất xảy ra sai sót và mức độ nghiêm trọng nếu sai sót đó ảnh hưởng đến kết quả bệnh nhân. Trong đó, “kết quả sai” (erroneous result) được định nghĩa là kết quả không đáp ứng yêu cầu chất lượng – thường biểu hiện dưới dạng vượt quá tổng sai số cho phép (TEa). Việc phát hiện các sai lệch này không phải lúc nào cũng xảy ra ngay lập tức vì QC truyền thống mang tính xác suất – mỗi quy tắc QC chỉ có một xác suất nhất định để phát hiện lỗi, gọi là Ped (Probability of error detection).

Để giải quyết hạn chế này, mô hình QC dựa trên rủi ro không chỉ đánh giá khả năng phát hiện lỗi mà còn ước tính số lượng kết quả sai cuối cùng có thể xảy ra nếu QC không phát hiện ra sai số – biểu diễn qua chỉ số E(Nuf) (Expected number of unacceptable final results) [2], [3]. Trong xu hướng hiện đại này, phần mềm QC Constellation đóng vai trò là công cụ hỗ trợ đắc lực. Đây là ứng dụng web viết trên nền tảng Python 3.11, tích hợp nhiều mô-đun tiên tiến như biểu đồ Levey-Jennings, quy tắc Westgard, phân tích Sigma và đặc biệt là kế hoạch QC tối ưu hóa dựa trên rủi ro. Phần mềm cho phép tính toán các chỉ số như Sigma, MaxE(Nuf), Run Size và đề xuất chiến lược QC phù hợp với từng xét nghiệm cụ thể [4].

Tại Việt Nam, việc ứng dụng QC theo hướng này vẫn còn hạn chế, phần lớn các phòng xét nghiệm còn dựa trên mô hình QC truyền thống, thiếu công cụ phân tích định lượng rủi ro. Điều này dẫn đến hai hệ quả: hoặc kiểm soát thiếu, gây nguy cơ bỏ sót lỗi, hoặc kiểm soát dư, gây tốn kém không cần thiết.

Trước thực trạng đó, nghiên cứu này được thực hiện nhằm:

- Đánh giá hiệu suất thực tế của sáu xét nghiệm sinh hóa thường quy (Albumin, Bilirubin toàn phần, Cholesterol, Triglyceride, GGT, Lipase) thông qua chỉ số Sigma;
- Ứng dụng phần mềm QC Constellation để lập kế hoạch nội kiểm dựa trên rủi ro;
- Đưa ra chiến lược QC tối ưu hóa, hướng tới giảm thiểu rủi ro sai sót, tiết kiệm chi phí và phù hợp tiêu chuẩn ISO 15189.

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 2.1. Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả hồi cứu, sử dụng dữ liệu thứ cấp từ hệ thống LIS của phòng xét nghiệm trong khoảng thời gian từ tháng 10/2023-09/2024

### 2.2. Đối tượng nghiên cứu

• Dữ liệu QC (IQC) và EQA của 6 xét nghiệm sinh hóa tại Khoa Xét nghiệm – Bệnh viện Đại học Y Dược TP.HCM (10/2023–09/2024), sử dụng vật liệu nội kiểm của hãng Randox (Randox IQC) và

tham gia chương trình ngoại kiểm RIQAS (Randox International Quality Assessment Scheme).

• Kết quả được thực hiện trên hệ thống máy sinh hóa tự động công suất cao AU5800 của hãng Beckman Coulter - Mỹ.

### 2.3. Tiêu chí chọn mẫu & Cỡ mẫu

• Cỡ mẫu bao gồm tất cả dữ liệu IQC và EQA có đầy đủ thông tin trong giai đoạn nghiên cứu.

• Tiêu chí chọn mẫu:

\* Tiêu chí chấp nhận: Kết quả IQC, EQA được xem xét, kiểm duyệt bởi lãnh đạo khoa.

\* Tiêu chí loại trừ: Kết quả IQC, EQA bị loại nếu không đạt các tiêu chí trên.

• Vật liệu nghiên cứu: Mẫu IQC của nhà sản xuất máy AU5800 và EQA của Khoa Xét nghiệm-Bệnh viện Đại học Y dược Thành phố Hồ Chí Minh.

### 2.4. Biến số nghiên cứu

• CV (%), Bias (%), TEa (%), Sigma value, MaxE(Nuf), Run size.

### 2.5. Kỹ thuật phân tích dữ liệu

• Tính toán Sigma:

$$\text{Sigma}(x)=[(\%TEa(x)-\%Bias(x))/\%CV(x)]$$

Trong đó:

TEa (x): Tổng sai số cho phép tại nồng độ x

Bias (x): Độ lệch của xét nghiệm tại nồng độ x

CV (x): Hệ số biến thiên của phương pháp xét nghiệm tại nồng độ x.

Điểm Sigma	Đánh giá
1	Không chấp nhận được
2	Không tốt
3	Chấp nhận được
4	Tốt
5	Rất tốt
6	Xuất sắc

CV từ dữ liệu IQC với 2 mức (Randox Chemistry, Anh)

$CV\% = (SD/Mean) \times 100$ : CV% sử dụng trong phép tính Sigma là CV tích lũy của PXN cho một phương pháp xét nghiệm. Chỉ số này được lấy từ chính dữ liệu QC của PXN, tối thiểu nên lấy CV tích lũy 3 tháng.

• Bias từ kết quả EQA chương trình RIQAS.

$$Bias\% = \frac{|\text{Mean PXN} - \text{True Value}|}{\text{True Value}} \times 100$$

• TEa tham khảo CLIA 2024 hoặc biến thiên sinh học theo Westgard.

	TEa
Albumin	8
Billirubin-total	20
Cholesterol	10
Triglyceride	15
GGT	15
Lipase	30

• Tính Run size bằng phần mềm QC Constellation.

• Phân tích mô tả bằng Excel/SPSS.

### 2.6. Kiểm soát sai lệch

• Sử dụng QC nội kiểm ổn định sẽ theo dõi được sự biến động nhanh chóng và kịp thời phát hiện sai lệch. Hệ số biến thiên (CV%), chỉ số Sigma là các biến cần được

định nghĩa chặt chẽ để đảm bảo độ chính xác và ổn định.

• Việc sử dụng thông tin từ các nguồn EQA giúp phòng xét nghiệm có thể so sánh kết quả của mình với các phòng xét nghiệm khác, từ đó phát hiện sớm các vấn đề. Việc này sẽ giúp nhanh chóng phát hiện và sửa chữa các sai lệch, đảm bảo tính khách quan và tăng độ tin cậy.

## III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

### 3.1. Giá trị CV, Bias, TEa và Sigma của từng xét nghiệm

**Bảng 1. Kết quả Sigma mà mức đánh giá**

Xét nghiệm	TEa (%)	QC1				QC2			
		Bias (%)	CV (%)	Sigma	Mức đánh giá	Bias (%)	CV (%)	Sigma	Mức đánh giá
Albumin	10	0.45	1.61	5.94	Rất tốt	1.08	1.7	5.26	Rất tốt
Bilirubin-total	20	2.39	2.61	6.74	Xuất sắc	0.61	3.05	6.36	Xuất sắc
Cholesterol	10	2.85	2.01	3.56	Chấp nhận	0.09	1.97	5.04	Rất tốt
Triglyceride	25	1.9	4.24	5.45	Rất tốt	0.65	2.56	9.5	Xuất sắc
GGT	22.11	5.83	2.16	7.54	Xuất sắc	1.57	2.06	9.97	Xuất sắc
Lipase	29.1	3.45	3.94	6.51	Xuất sắc	4.98	2.94	8.2	Xuất sắc

**Nhận xét:** Hầu hết các xét nghiệm đều đạt chất lượng rất tốt đến xuất sắc ở cả hai mẫu QC1 và QC2. Các chỉ số Bias và CV đều nằm trong giới hạn cho phép, giúp đảm

bảo chính xác và sự ổn định của hệ thống xét nghiệm. Đặc biệt, các xét nghiệm như Bilirubin-total, GGT và Lipase đều có chỉ số Sigma cao (>6). Chỉ có xét nghiệm

Cholesterol ở QC1 có Sigma ở mức 3.56 (mức độ chấp nhận), tuy nhiên đã được cải thiện ở QC2 với Sigma đạt 5.04 (rất tốt). Nhìn chung, các kết quả QC2 cho thấy độ ổn định và độ tin cậy cao hơn so với QC1, có

thể hiện qua Bias thấp hơn và Sigma cao hơn.

### 3.2. Kế hoạch QC đề xuất dựa trên QC Constellation

**Bảng 2. Kế hoạch QC đề xuất dựa trên QC Constellation**

Xét nghiệm	QC1				QC2			
	Sigma	Run Size (n)	MaxE (Nuf)	Chiến lược QC đề xuất	Sigma	Run Size (n)	MaxE (Nuf)	Chiến lược QC đề xuất
Albumin	5.94	6754	0.06	1:3s/2:2s /R:4s N=2	5.26	941	0.42	1:3s/2:2s /R:4s N=2
Bilirubin-total	6.74	>10.000	0.07	1:3s N=2	6.36	4257	0.19	1:3s N=2
Cholesterol	3.56	55	0.45	1:3s/2:2s /R:4s/4:1 s/8x N=4	5.04	531	0.38	1:3s/2:2s /R:4s N=2
Triglyceride	5.45	1644	0.12	1:3s/2:2s /R:4s N=2	9.5	>10.000	0.0	1:3s N=2
GGT	7.54	>10.000	0.0	1:3s N=2	9.97	>10.000	0.0	1:3s N=2
Lipase	6.51	6440	0.08	1:3s N=2	8.2	>10.000	0.0	1:3s N=2

**Nhận xét:** Số lượng mẫu giữa 2 lần QC của các xét nghiệm có giá trị Sigma cao (bilirubin-total, GGT, lipase, triglyceride) lớn hơn 10.000, cho phép chạy hiệu quả, tiết kiệm chi phí và tiết kiệm thời gian

Số lượng mẫu giữa 2 lần QC hạn chế (chỉ 55 mẫu trong QC1 và 531 mẫu trong QC2), cho thấy sự biến động đáng kể và đòi hỏi phải kiểm soát chất lượng thường xuyên đối với xét nghiệm Cholesterol.

#### IV. BÀN LUẬN

Six Sigma và phân tích chỉ số Sigma là một thước đo được chấp nhận rộng rãi để đánh giá chất lượng của phương pháp, cải tiến, xử lý và tối ưu hóa quy trình QC. Trong nghiên cứu này đã phân tích 6 chỉ số xét nghiệm hóa sinh bằng phương pháp Sigma. Kết quả nhận được, hệ số biến thiên (CV) lớn nhất là 4,24% thấy ở xét nghiệm Triglyceride QC1, tất cả các xét nghiệm khác có hệ số biến thiên đều nằm trong khoảng cho phép (CV <5%). Tất cả các xét nghiệm đều có phần trăm sai lệch (Bias) nhỏ hơn 5%.

Những kết quả này tương đồng với nghiên cứu của Westgard và cộng sự (2012) trong đó nhấn mạnh rằng với CV <5% và Bias <5%, các xét nghiệm thường đạt mức Sigma chấp nhận được từ 4 trở lên, được phép áp dụng các quy trình QC tối ưu, giảm tần suất kiểm tra nhưng vẫn đảm bảo an toàn chất lượng [5]. Tại Việt Nam, nghiên cứu của Bệnh viện Quốc tế Phương Châu (2023) cũng ghi nhận các khác biệt về kế hoạch QC giữa các xét nghiệm. Ví dụ, xét nghiệm Acid Uric và Triglyceride với kiểm soát Sigma > 6 được đề xuất kiểm tra QC theo chế độ tối giản, trong khi các xét nghiệm như ALT, AST với Sigma thấp hơn yêu cầu tần suất kiểm tra dày hơn và áp dụng nhiều quy tắc hơn. Điều này cho thấy áp dụng phương pháp Sigma không chỉ giúp chuẩn hóa mà còn phù hợp với từng xét nghiệm, nâng cao hiệu quả quản lý chất lượng và sử dụng tài nguyên hợp lý [6].

Khi Sigma cao, Max E(NUF) thấp, cho phép tăng số lượng mẫu giữa hai lần QC (Run Size). Khi Sigma thấp, Max E(NUF)

cao, cần giảm Run Size để kiểm soát sai sót. Kết quả nghiên cứu cho thấy hầu hết các xét nghiệm đều đạt hiệu suất Sigma cao, đặc biệt là Bilirubin toàn phần, GGT, Lipase và Triglyceride, với run size vượt trên 10.000, cho phép giãn cách giữa các lần QC mà vẫn đảm bảo độ tin cậy. Tuy nhiên, xét nghiệm Cholesterol tại mức QC1 có Sigma chỉ 3.56 và run size 55, cho thấy độ ổn định thấp hơn, cần được kiểm soát chặt chẽ hơn để tránh sai lệch. Sự chênh lệch run size giữa hai mức QC (QC1 và QC2) ở một số xét nghiệm cũng phản ánh độ nhạy của từng mức kiểm soát với biến động phân tích. Đây là yếu tố quan trọng cần xem xét khi thiết kế chiến lược QC phù hợp với từng thông số sinh hóa cụ thể. Dựa trên các phân tích này, Khoa Xét nghiệm – Bệnh viện Đại học Y Dược TP.HCM dự kiến duy trì thực hiện nội kiểm sinh hóa với 2 mức nồng độ, 2 lần mỗi ngày, đảm bảo vừa kiểm soát hiệu quả các xét nghiệm có độ biến động cao, vừa tối ưu chi phí cho các xét nghiệm ổn định. Chiến lược này giúp cân bằng giữa an toàn chất lượng và hiệu quả vận hành, phù hợp với tiêu chuẩn ISO 15189 và xu hướng kiểm soát dựa trên rủi ro hiện nay. QC Constellation và các công cụ tương tự sẽ giúp tính toán Run Size dựa trên Sigma và Max E(NUF), từ đó đề xuất kế hoạch QC tối ưu để giảm thiểu chi phí và tăng hiệu quả kiểm soát[7], [8].

## V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu đánh giá chỉ số Sigma của sáu xét nghiệm sinh hóa trên hệ thống AU5800 tại Bệnh viện ĐHYD TP.HCM, cho thấy hầu hết các xét nghiệm đạt mức Sigma từ 5-9, tương ứng “rất tốt” đến “xuất sắc”, ngoại trừ Cholesterol có Sigma thấp (3.56 ở QC1). Dựa trên Sigma và MaxE(Nuf), QC Constellation đề xuất tăng số mẫu giữa hai

lần QC cho các xét nghiệm có Sigma cao (>6), giúp tiết kiệm chi phí và duy trì chất lượng xét nghiệm.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Badrick, T., M. Cervinski, and T.P. Loh,** A primer on patient-based quality control techniques. *Clinical biochemistry*, 2019. 64: p. 1-5.
2. **Parvin, C.A.,** What's new in laboratory statistical quality control guidance? The 4th edition of CLSI C24, statistical quality control for quantitative measurement procedures: principles and definitions. *The Journal of Applied Laboratory Medicine*, 2017. 1(5): p. 581-584.
3. **Westgard, J. O., & Westgard, S. A. (2017).** Six sigma quality management system and design of risk-based statistical quality control. *Clinics in Laboratory Medicine*, 37(1), 85-96.
4. **Çubukçu, H. C. (2024).** QC Constellation: a cutting-edge solution for risk and patient-based quality control in clinical laboratories. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*, 62(11), 2185-2197.
5. **Westgard S.** Prioritizing risk analysis quality control plans based on Sigma-metrics. *Clin Lab Med*. 2013;33(1):41-53.
6. **Võ Thành Trí, et al.** "Ứng dụng phương pháp Six Sigma đánh giá chất lượng xét nghiệm hóa sinh tại Bệnh viện Quốc tế Phương Châu." *Tạp chí Y Dược học Cần Thơ* 69 (2023): 43-50.
7. **Yago, M., & Alcover, S. (2016).** Selecting statistical procedures for quality control planning based on risk management. *Clinical chemistry*, 62(7), 959-965.
8. **Westgard, S., Bayat, H., & Westgard, J. O. (2018).** Analytical Sigma metrics: A review of Six Sigma implementation tools for medical laboratories. *Biochimica medica*, 28(2), 174-185.

## CHƯƠNG TRÌNH NGOẠI KIỂM HbA1c CHÂU ÂU (EURA1c) NĂM 2023 TẠI VIỆT NAM

Phạm Thị Hương Trang<sup>1</sup>, Trần Huy Thịnh<sup>1</sup>, Nguyễn Trần Phương<sup>1</sup>,  
Ngô Diệu Hoa<sup>1</sup>, Nguyễn Thị Dinh<sup>1</sup>, Trịnh Thị Phương Dung<sup>1</sup>,  
Nguyễn Quỳnh Giao<sup>1</sup>, Lê Vũ Huyền Trang<sup>1</sup>

### TÓM TẮT

**Đặt vấn đề:** HbA1c là một xét nghiệm quan trọng trong chẩn đoán và theo dõi bệnh đái tháo đường, cần được kiểm soát chất lượng liên tục. **Mục tiêu:** Đánh giá kết quả chương trình ngoại kiểm HbA1c Châu Âu (EurA1c) của IFCC năm 2023 tại Việt Nam. **Phương pháp:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang kết quả ngoại kiểm và hiệu suất xét nghiệm HbA1c bằng mô hình mục tiêu chất lượng của IFCC. **Kết quả:** Hiệu suất xét nghiệm HbA1c tại Việt Nam nằm ngoài ranh giới tiêu chuẩn. Với giới hạn chấp nhận  $\pm 8\%$ , tỷ lệ kết quả đánh giá ngoại kiểm đạt của các PXN tại Việt Nam ở mẫu 1 và mẫu 2 lần lượt là 88% và 76%. **Kết luận:** Chương trình ngoại kiểm EurA1c của IFCC hữu ích trong chuẩn hóa và đánh giá hiệu suất xét nghiệm HbA1c. Giới hạn chấp nhận  $\pm 8\%$  của HbA1c là tiêu chuẩn tối thiểu và phù hợp trong đánh giá thành thạo cho HbA1c. Việc xem xét kết quả ngoại kiểm EurA1c cần cân nhắc đến các vấn đề: quy trình thực hiện của PXN, “hiệu ứng nền” của mẫu EurA1c đồng khô với phương pháp xét nghiệm.

**Từ khóa:** HbA1c, chương trình ngoại kiểm HbA1c Châu Âu, IFCC

### SUMMARY

#### EURA1c TRIAL 2023 IN VIETNAM

**Background:** HbA1c is an essential assay for diagnosis and monitoring diabetes, hence it requires regular quality control. **Objective:** To evaluate the results of the IFCC EurA1c Trial 2023 in Vietnam. **Methods:** A descriptive cross-sectional study was conducted, analyzing HbA1c assay results and performance using the IFCC quality targets model. **Results:** HbA1c assay performance in Vietnam was borderline outside the criterion. When applying the  $\pm 8\%$  acceptable limit criterion, 88% and 76% of Vietnamese laboratories achieved acceptable results for the two EurA1c samples, respectively. **Conclusion:** The IFCC EurA1c Trial provides valuable insights into standardization and performance assessment of HbA1c testing. The  $\pm 8\%$  acceptance limit is considered a minimum standard and appropriate for HbA1c Proficiency Testing. Interpretation of EurA1c results should consider factors such as laboratory practices, matrix effect between the lyophilized samples and assay methodologies.

**Keywords:** HbA1c, EurA1c, IFCC

### I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Hemoglobin A1c (HbA1c) là một xét nghiệm quan trọng trong chẩn đoán và theo dõi bệnh đái tháo đường. Các phương pháp được sử dụng để đo nồng độ HbA1c trong máu bao gồm: sắc ký trao đổi ion (HPLC),

<sup>1</sup>Trung tâm Kiểm chuẩn chất lượng Xét nghiệm Y học - Trường Đại học Y Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Lê Vũ Huyền Trang

Email: levuhuyentrang@hmu.edu.vn

Ngày nhận bài: 20-5-2025

Ngày phản biện: 30-5-2025

Ngày duyệt bài: 8-6-2025

điện di mao quản, sắc ký ái lực, miễn dịch và enzym. Các đặc tính và tính chọn lọc khác nhau của các phương pháp này có thể dẫn đến sự khác biệt trong kết quả HbA1c. Tuy nhiên, các bác sĩ lâm sàng luôn mong muốn nhận được các kết quả tương đương giữa các phương pháp, bất kể phương pháp nào được sử dụng. Điều này có thể đạt được thông qua sự chuẩn hóa xét nghiệm HbA1c.<sup>7</sup> Theo Hiệp hội Đái tháo đường Hoa Kỳ (ADA) 2025, HbA1c nên được xét nghiệm bằng phương pháp được chứng nhận bởi Chương trình chuẩn hóa Glycohemoglobin quốc gia (NGSP) và được chuẩn hóa/truy nguyên đến phương pháp tham chiếu của Thử nghiệm kiểm soát đái tháo đường và biến chứng (DCCT). Ngoài Hoa Kỳ, các phương pháp có thể được chứng nhận bởi Liên đoàn hóa sinh lâm sàng quốc tế (IFCC).<sup>1</sup>

Để đảm bảo độ chính xác và tin cậy của kết quả HbA1c, các phòng xét nghiệm (PXN) cần theo dõi và kiểm soát chất lượng xét nghiệm liên tục. Ngoại kiểm là hệ thống đánh giá khách quan hiệu suất của PXN bằng cách sử dụng phương tiện của một cơ quan bên ngoài. Chương trình ngoại kiểm HbA1c Châu Âu (EurA1c) được điều phối bởi PXN tham chiếu Châu Âu của IFCC, được thực hiện với quy mô toàn cầu từ năm 2016 đến nay nhằm chuẩn hóa và theo dõi hiệu suất xét nghiệm HbA1c của các PXN, quốc gia và nhà sản xuất theo tiêu chí của mô hình mục tiêu chất lượng IFCC.<sup>8</sup>

Năm 2023, Trung tâm Kiểm chuẩn chất lượng xét nghiệm y học - Trường Đại học Y Hà Nội (gọi tắt là Trung tâm Kiểm chuẩn) là

một trong 26 tổ chức ngoại kiểm phối hợp cùng với IFCC triển khai chương trình EurA1c tại Việt Nam. Đây là chương trình ngoại kiểm có phương pháp đánh giá mới đối với các PXN. Do đó, chúng tôi thực hiện nghiên cứu này nhằm mục tiêu đánh giá kết quả ngoại kiểm của các PXN tham gia chương trình EurA1c năm 2023 tại Việt Nam.

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

**Đối tượng nghiên cứu:** Chương trình EurA1c năm 2023 và 17 kết quả ngoại kiểm của 15 PXN tại Việt Nam.

**Phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang.

### Biến số nghiên cứu:

+ Các đặc điểm của chương trình EurA1c năm 2023

+ Giá trị gán (assigned value) được quy ước là giá trị thực của mẫu ngoại kiểm, xác định bởi các quy trình đo lường tham chiếu thứ cấp (IFCC-SRMP)

+ Hiệu suất xét nghiệm HbA1c: Biểu đồ hiệu suất gồm trục tung là Bias, trục hoành là BLCV% (Hệ số biến thiên giữa các PXN). Vẽ các đường thẳng nối giá trị +5 hoặc -5 mmol/mol từ trục tung đến giá trị 5% trên trục hoành. Hiệu suất nằm trong tam giác giới hạn bởi 2 đường này và trục tung là đáp ứng tiêu chuẩn.

+ Kết quả PXN (mmol/mol): kết quả của mẫu ngoại kiểm đo được bởi PXN.

$$\%Diff = \%Difference = \frac{\text{Kết quả PXN} - \text{Giá trị gán}}{\text{Giá trị gán}} \times 100 (\%)$$

+ Kết quả ngoại kiểm được đánh giá là đạt khi  $|\%Diff| \leq$  Giới hạn chấp nhận.

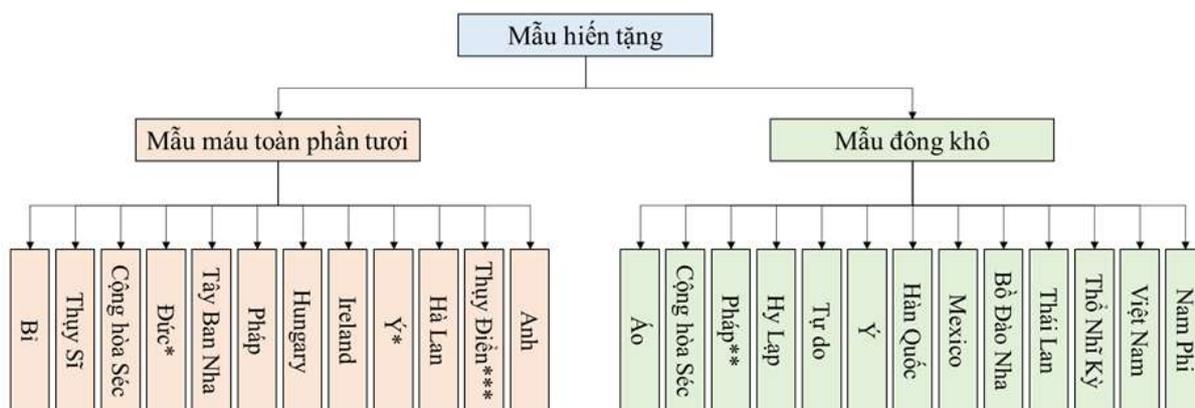
**Thu thập và xử lý số liệu:** Số liệu được thu thập từ Report EurA1c 2023<sup>3</sup> và Kết quả đánh giá ngoại kiểm của 15 PXN tại Việt Nam, sau đó được tiến hành tổng hợp, phân tích, xử lý số liệu bằng phần mềm Excel.

**Đạo đức nghiên cứu:** Nghiên cứu đã được lãnh đạo Trung tâm Kiểm chuẩn và các tổ chức hợp tác đồng ý về việc sử dụng dữ liệu để báo cáo. Các quan điểm được trình bày trong bài viết này là của chính nhóm nghiên cứu, không theo quan điểm hoặc định hướng của bất kỳ nhà tài trợ nào.

### III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

#### 3.1. Đặc điểm chương trình EurA1c 2023

Mẫu EurA1c 2023 được tạo từ máu toàn phần của người hiến tình nguyện không mắc và có mắc đái tháo đường để thiết kế 2 mẫu với 2 mức nồng độ: EurA1c 2023-1 (Mẫu 1); EurA1c 2023-2 (Mẫu 2). Mẫu gồm 2 dạng: mẫu máu toàn phần tươi và mẫu đông khô. Mẫu EurA1c 2023 đạt độ đồng nhất và độ ổn định theo ISO 13528:2015. Độ ổn định mẫu đông khô là 5 năm ở  $\leq -20^{\circ}\text{C}$  và 6 tháng ở  $2-8^{\circ}\text{C}$ . Giá trị gán của mẫu EurA1c 2023 được xác định từ mẫu máu toàn phần tươi và áp dụng cho cả mẫu đông khô: mẫu 1 là 44,0 mmol/mol; mẫu 2 là 59,7 mmol/mol.



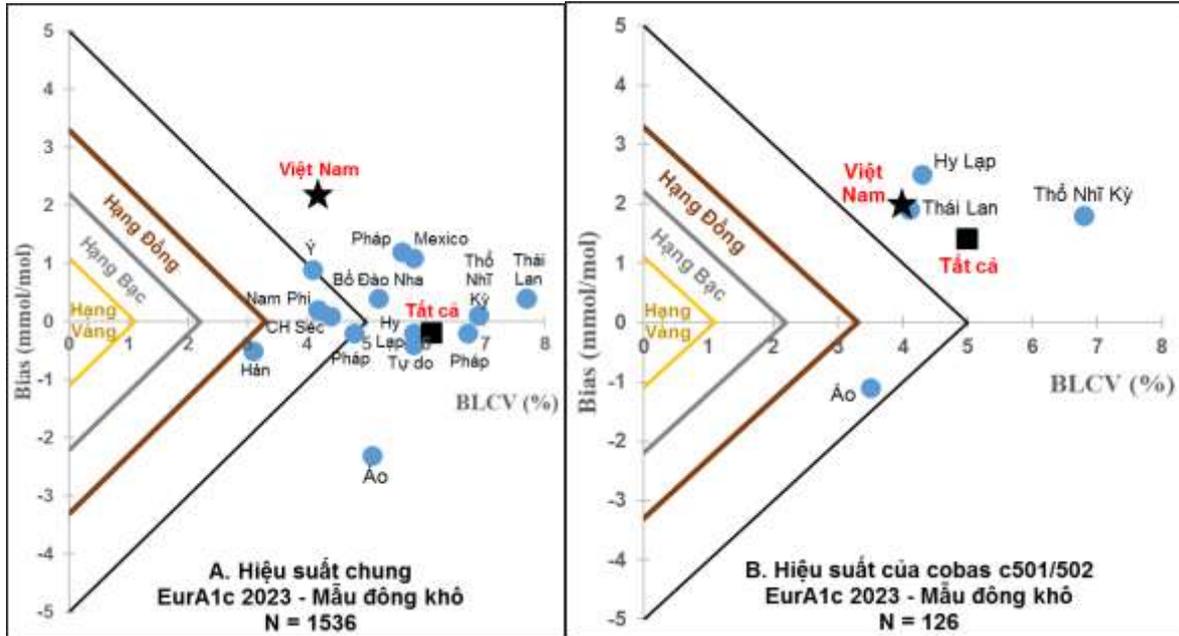
Ghi chú: \* Ở Đức và Ý có 2 tổ chức ngoại kiểm tham gia \*\* Ở Pháp có 3 tổ chức ngoại kiểm tham gia  
\*\*\* Mẫu của Thụy Điển bị thất lạc trong quá trình vận chuyển nên không có kết quả

**Hình 1. Các quốc gia tham gia chương trình EurA1c 2023**

Chương trình EurA1c 2023 có sự tham gia của 26 tổ chức ngoại kiểm đến từ 22 quốc gia, trong đó: 14 tổ chức/12 quốc gia sử dụng mẫu máu toàn phần tươi với 2546 kết quả; 15 tổ chức/13 quốc gia sử dụng mẫu đông khô với 1536 kết quả (3 tổ chức sử dụng cả 2 loại

mẫu). Các quốc gia tham gia đến từ Châu Âu và các khu vực khác bao gồm Việt Nam, Hàn Quốc, Thái Lan, Nam Phi, Mexico.

#### 3.2. Hiệu suất xét nghiệm HbA1c theo quốc gia, nhà sản xuất/phương pháp

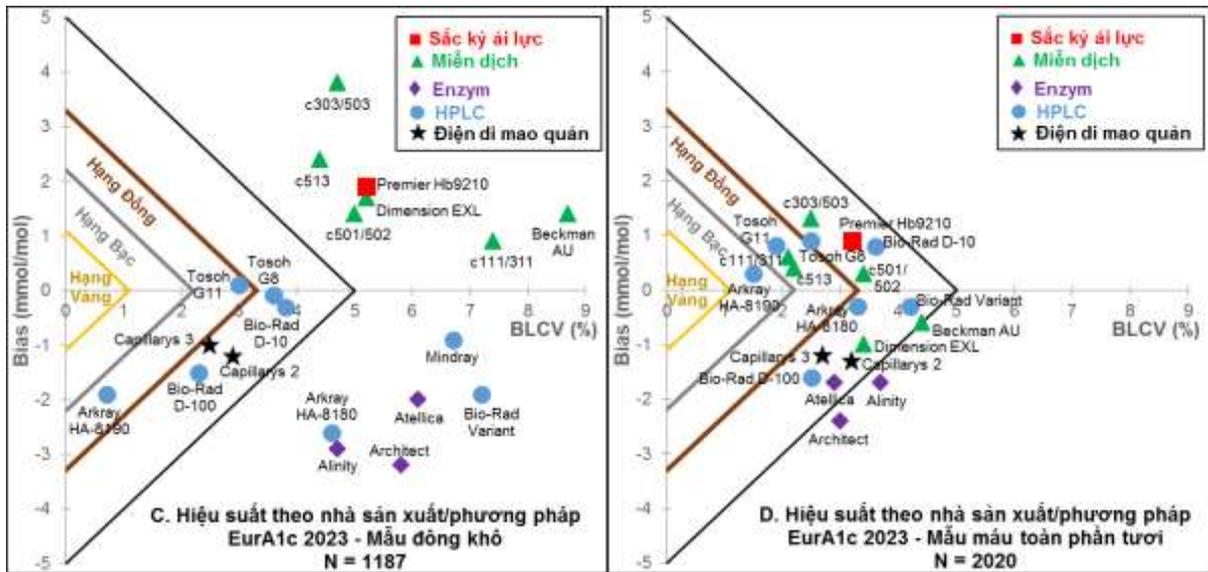


**Hình 2. Hiệu suất xét nghiệm HbA1c theo quốc gia**

Hình 2A: Việt Nam có Bias = 2,2 mmol/mol và BLCV% = 4,2%; hiệu suất của Việt Nam nằm ngoài ranh giới tiêu chuẩn. Có 5/15 quốc gia (Hàn Quốc, Nam Phi, Ý,

Pháp, Cộng hòa Séc) đạt tiêu chuẩn hiệu suất.

Hình 2B: Hiệu suất của cobas c501/502 tại các quốc gia đều nằm ngoài ranh giới tiêu chuẩn, ngoại trừ Áo.



**Hình 3. Hiệu suất xét nghiệm HbA1c theo nhà sản xuất/phương pháp**

Ghi chú: dữ liệu của một số nhà sản xuất/phương pháp không được hiển thị

Hình 3C - Mẫu đông khô: Phương pháp HPLC và điện di mao quản đạt tiêu chuẩn hiệu suất. Hiệu suất của phương pháp miễn dịch và sắc ký ái lực đều lệch dương; phương

pháp enzym lệch âm và đều nằm ngoài ranh giới tiêu chuẩn.

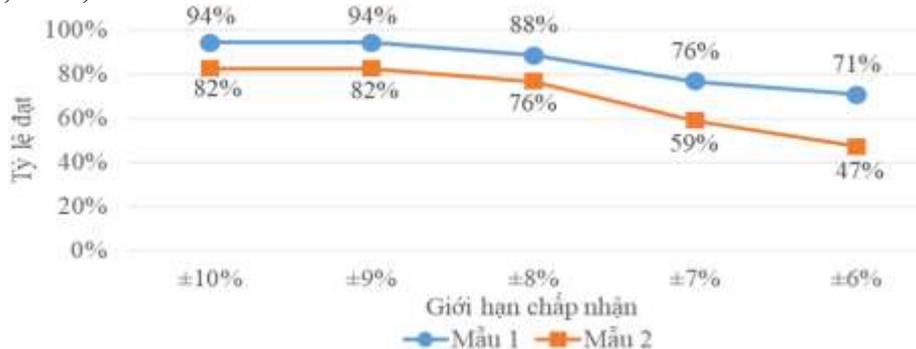
Hình 3D - Mẫu máu toàn phần tươi: Hầu hết các phương pháp đều đạt tiêu chuẩn hiệu suất.

### 3.3. Kết quả chương trình EurA1c 2023 tại Việt Nam

**Bảng 1. Kết quả chương trình EurA1c 2023 tại Việt Nam**

TT	Thiết bị	Mẫu 1 (assigned 44,0 mmol/mol)		Mẫu 2 (assigned 59,7 mmol/mol)	
		Kết quả PXN	%Diff	Kết quả PXN	%Diff
1	cobas c303	47,23	7,3%	64,6	8,2%
2	cobas c311	45,33	3,0%	57,16	-4,3%
3	cobas c501	47,5	8,0%	66,1	10,7%
4	cobas c501	44,5	1,1%	61,75	3,4%
5	cobas c501	45,93	4,4%	64,24	7,6%
6	cobas c501	45,01	2,3%	63,98	7,2%
7	cobas c501	46,97	6,8%	62,93	5,4%
8	cobas c501	44,76	1,7%	63,56	6,5%
9	cobas c501	44,26	0,6%	61,12	2,4%
10	cobas c501	45,59	3,6%	64,25	7,6%
11	cobas c501	45,25	2,8%	62,4	4,5%
12	cobas c501	43,06	-2,1%	65,91	10,4%
13	cobas c502	44,92	2,1%	62,62	4,9%
14	cobas c502	38,65	-12,2%	60,41	1,2%
15	cobas c502	42,26	-4,0%	62,81	5,2%
16	cobas c513	45,8	4,1%	63,59	6,5%
17	cobas c513	47,9	8,9%	65,9	10,4%

Các PXN tại Việt Nam tham gia chương trình EurA1c 2023 sử dụng các thiết bị cobas c303, c311, c501, c502 và c513. Hầu hết các PXN có %Diff ở mẫu 2 cao hơn so với mẫu 1.



**Hình 4. Sự thay đổi của kết quả đánh giá ngoại kiểm theo giới hạn chấp nhận**

Khi tiêu chuẩn của giới hạn chấp nhận giảm từ ±10% xuống ±6%, tỷ lệ PXN có kết quả đánh giá ngoại kiểm đạt cũng giảm dần. Tỷ lệ đạt của mẫu 1 cao hơn mẫu 2.

## IV. BÀN LUẬN

### 4.1. Đặc điểm chương trình EurA1c 2023

Chương trình EurA1c của IFCC được thiết lập nhằm mục đích chuẩn hóa và đánh giá hiệu suất xét nghiệm HbA1c của các quốc gia và nhà sản xuất, từ đó nâng cao nhận thức và cải thiện chất lượng xét nghiệm HbA1c. Năm 2016 là năm đầu tiên chương trình triển khai với sự tham gia của 17 tổ chức ngoại kiểm ở Châu Âu với 2166 kết quả.<sup>8</sup> Đến năm 2023, chương trình có 26 tổ chức ngoại kiểm đến từ 22 quốc gia tham gia với 4082 kết quả. Ngoài Châu Âu, các quốc gia thuộc các khu vực khác cũng đã tiếp cận với chương trình này trong đó có Việt Nam. Sự mở rộng này chứng tỏ các quốc gia ngày càng quan tâm đến chất lượng và sự chuẩn hóa xét nghiệm HbA1c.

Mẫu EurA1c được điều chế ở 2 dạng mẫu máu toàn phần tươi và mẫu đông khô, đạt độ đồng nhất và độ ổn định theo ISO 13528:2015, đủ điều kiện để sử dụng trong đánh giá thành thạo. Mẫu máu toàn phần tươi đảm bảo tính hoán đổi (tương đồng với mẫu thực của bệnh nhân) nhưng lại bị hạn chế ở sự ổn định. Mẫu có thể bị phân hủy theo thời gian, sự tiêu thụ glucose của hồng cầu hình thành acid lactic làm giảm pH, mẫu chuyển sang màu nâu làm thay đổi quang phổ...<sup>8</sup> Những sự thay đổi này phụ thuộc vào thời gian vận chuyển và điều kiện bảo quản mẫu, dẫn đến sự tác động khác nhau đến kết quả ngoại kiểm của các PXN. Mẫu đông khô có độ ổn định tốt hơn, nhưng cần cân nhắc đến tính hoán đổi. Mẫu đông khô được hoàn

nguyên để tái tạo thể tích sao cho nồng độ HbA1c tương tự mẫu máu toàn phần tươi, nhưng chất nền của mẫu có thể thay đổi do việc bổ sung các chất ổn định.

Các tổ chức ngoại kiểm cần cân bằng những ưu điểm và nhược điểm của 2 dạng mẫu EurA1c khi lựa chọn. Ở các quốc gia đảm bảo quá trình từ lúc hiến máu, phân phối/đóng gói mẫu, vận chuyển và phân tích trong PXN diễn ra trong 1 tuần, mẫu máu toàn phần tươi là khả thi. Ở các quốc gia không thực hiện được điều này, mẫu đông khô nên được lựa chọn.<sup>8</sup> Việc sử dụng mẫu đông khô là phù hợp với điều kiện về địa lý và vận chuyển của Việt Nam.

Theo ISO 17043:2023, giá trị gán có thể được xác định bởi các PXN tham chiếu hoặc giá trị đồng thuận từ các PXN tham gia. Chương trình ngoại kiểm HbA1c của Riqas sử dụng giá trị gán theo nhóm đồng đẳng (cùng thiết bị/phương pháp/hóa chất). Với cách thức này, giá trị gán có thể khác nhau giữa các nhóm đồng đẳng khác nhau. Mặt khác, nếu số lượng PXN trong nhóm đồng đẳng nhỏ thì giá trị gán có thể không phản ánh chính xác nồng độ của mẫu và ảnh hưởng đến kết quả đánh giá của PXN. Với chương trình EurA1c, giá trị gán của mẫu ngoại kiểm là giá trị trung bình đo được bởi các PXN tham chiếu và được áp dụng cho tất cả các PXN tham gia. Cách thức này đáp ứng mục tiêu chuẩn hóa xét nghiệm HbA1c.

Thông thường, giá trị gán của mẫu EurA1c được xác định bởi quy trình đo lường tham chiếu của IFCC (IFCC-RMP) và có thể kéo dài hàng tháng.<sup>4</sup> Năm 2023, IFCC

sử dụng các quy trình đo lường tham chiếu thứ cấp (IFCC-SRMP) đã được hiệu chuẩn theo IFCC-RMP nên đảm bảo truy nguyên nguồn gốc đến hệ thống tham chiếu IFCC. Quá trình phân tích và thu thập dữ liệu cho kết quả nhanh trong vòng 2 ngày, rút ngắn thời gian trả kết quả ngoại kiểm cho các PXN. Giá trị gán của 2 mẫu ngoại kiểm lần lượt là 44,0 mmol/mol (6,2%) và 59,7 mmol/mol (7,6%). Theo ADA 2024, một trong các tiêu chuẩn chẩn đoán đái tháo đường là  $HbA1c \geq 48$  mmol/mol (6,5%),<sup>1</sup> mục tiêu điều trị là  $HbA1c \leq 53$  mmol/mol (7%).<sup>2</sup> Như vậy, mẫu EurA1c đã bao phủ được các mức quyết định lâm sàng, giúp PXN đánh giá được đầy đủ chất lượng xét nghiệm.

#### 4.2. Hiệu suất xét nghiệm HbA1c theo quốc gia, nhà sản xuất/phương pháp

Hiệu suất xét nghiệm HbA1c được đánh giá theo tiêu chí của mô hình mục tiêu chất lượng IFCC và được thể hiện dưới dạng biểu đồ hiệu suất. Mô hình được xây dựng dựa trên sai số tổng, trong đó xem xét các nguồn lỗi chính của phương pháp bao gồm độ lệch Bias và độ không tập trung thông qua BLCV%. Sai số tổng được so sánh với sai số tối đa cho phép (TEa) để xác định hiệu suất xét nghiệm có đạt hay không. Tiêu chuẩn được đặt ở mức TEa = 5 mmol/mol (0,46%). Các tiêu chuẩn nghiêm ngặt hơn có thể được áp dụng với mức TEa = 3,3; 2,2; 1,1 mmol/mol (0,3; 0,2; 0,1%) tương ứng với hạng đồng, hạng bạc và hạng vàng.<sup>8</sup>

Theo Hình 2A, có 5/15 quốc gia đạt tiêu chuẩn hiệu suất. Hiệu suất của Việt Nam

nằm ngoài ranh giới tiêu chuẩn với Bias = 2,2 mmol/mol và BLCV% = 4,2%. Điểm dữ liệu đại diện cho các quốc gia có vị trí gần trục hoành và xa trục tung tức là sự đóng góp chính vào sai số tổng bắt nguồn từ sự khác biệt giữa các PXN tại mỗi quốc gia. Bias thấp cho thấy các nhà sản xuất đã có những cải tiến đáng kể trong việc hiệu chuẩn thiết bị của họ, nhằm hướng tới mục tiêu truy nguyên nguồn gốc đến hệ thống tham chiếu IFCC. Để nâng cao chất lượng xét nghiệm HbA1c tại các quốc gia, trọng tâm là giảm thiểu sự khác biệt giữa các PXN.

Việt Nam có 13/17 thiết bị tham gia EurA1c 2023 là cobas c501/502, do đó chúng tôi tiến hành phân tích hiệu suất của cobas c501/502 tại các quốc gia sử dụng mẫu đông khô (Hình 2B). Kết quả cho thấy chỉ có Áo đạt tiêu chuẩn hiệu suất. Các quốc gia còn lại trong đó có Việt Nam đều nằm ngoài ranh giới tiêu chuẩn và đều lệch dương. Câu hỏi được đặt ra là: “Liệu rằng sự không đạt hiệu suất là do PXN, do phương pháp xét nghiệm hay do tính hoán đổi (sự không tương thích) của mẫu EurA1c đông khô với phương pháp đó?”.

Để trả lời câu hỏi trên, chúng tôi tiếp tục đánh giá hiệu suất xét nghiệm HbA1c theo nhà sản xuất/phương pháp. Kết quả (Hình 3) cho thấy: HPLC và điện di mao quản đạt tiêu chuẩn hiệu suất ở cả 2 dạng mẫu; miễn dịch và sắc ký ái lực chỉ đạt hiệu suất ở mẫu máu toàn phần tươi, cả 2 phương pháp này đều lệch dương và nằm ngoài ranh giới tiêu chuẩn ở mẫu đông khô. Điều này dẫn đến nghi ngờ về "hiệu ứng nền" (matrix effect)

của mẫu EurA1c đông khô với phương pháp miễn dịch.

Các PXN Việt Nam tham gia chương trình EurA1c 2023 đều sử dụng các dòng model của Roche cobas với phương pháp miễn dịch. Các phương pháp xét nghiệm HbA1c của Roche cobas được IFCC và NGSP cấp chứng nhận hàng năm, đảm bảo sự truy nguyên nguồn gốc và phù hợp sử dụng trong chẩn đoán đái tháo đường. Sự không tương thích của mẫu EurA1c đông khô với phương pháp xét nghiệm HbA1c của Roche cũng đã từng được IFCC đề cập đến, nhưng chưa được khẳng định chắc chắn.<sup>8</sup> Trong quá trình đông khô, các chất ổn định được thêm vào để đảm bảo tính ổn định của mẫu ngoại kiểm. Các chất ổn định này có thể gây thay đổi tính chất của mẫu làm cho một vài phương pháp xét nghiệm thường quy không thu được kết quả giống như ở mẫu máu tươi (hiệu ứng nền). Do đó, hiệu suất xét nghiệm HbA1c không đạt cần xem xét đến các nguyên nhân: quy trình thực hiện của PXN; “hiệu ứng nền” của mẫu EurA1c đông khô với phương pháp xét nghiệm.

#### **4.3. Kết quả chương trình EurA1c 2023 tại Việt Nam**

Năm 2023 là năm đầu tiên Trung tâm Kiểm chuẩn phối hợp cùng IFCC triển khai chương trình EurA1c cho 15 PXN tại Việt Nam với 17 thiết bị tham gia. Kết quả ngoại kiểm của PXN được đánh giá đạt khi  $|\%Diff| \leq$  Giới hạn chấp nhận. Việc xác định tiêu chuẩn cho Giới hạn chấp nhận của HbA1c trong đánh giá thành thạo là một yếu tố cần xem xét. Tại Thái Lan, giới hạn chấp nhận

giảm dần từ  $\pm 10\%$  (2016-2017);  $\pm 9\%$  (2018-2019) và  $\pm 8\%$  (2020).<sup>6</sup> Tại Đức, hướng dẫn của Rili-BAEK cũng thay đổi từ  $\pm 18\%$  xuống còn  $\pm 8\%$ . Hướng dẫn CLIA có sự cập nhật từ năm 2019 (CMS-3355-P) đến năm 2024 (CMS-3355-F): giảm từ  $\pm 10\%$  xuống  $\pm 8\%$ . Tiêu chuẩn của CAP (College of American Pathologists) ban đầu được đặt ở mức  $\pm 15\%$ , sau đó giảm dần và tiến đến mức  $\pm 6\%$  (2013). Giới hạn chấp nhận để đạt chứng nhận của NGSP cũng thay đổi qua các năm từ  $\pm 7\%$  (2013);  $\pm 6\%$  (2014-2018) và  $\pm 5\%$  (2019).<sup>5</sup> Có thể thấy rằng, các quốc gia và tổ chức đều đang không ngừng nâng cao tiêu chuẩn để cải thiện chất lượng của xét nghiệm HbA1c.

Với kết quả của các PXN tại Việt Nam (Hình 4), nếu sử dụng tiêu chuẩn  $\pm 10\%$ , tỷ lệ đạt của mẫu 1 và mẫu 2 lần lượt là 94% và 82%. Tỷ lệ này giảm xuống còn 88% và 76% nếu sử dụng tiêu chuẩn  $\pm 8\%$ ; 71% và 47% nếu sử dụng tiêu chuẩn  $\pm 6\%$ . Rõ ràng rằng, nếu siết chặt tiêu chuẩn đánh giá cho xét nghiệm HbA1c thì PXN sẽ khó đạt được kết quả ngoại kiểm tốt. Theo báo cáo tổng kết chương trình ngoại kiểm HbA1c của Riqas mà Trung tâm Kiểm chuẩn đang triển khai, tỷ lệ đạt của các PXN Việt Nam tham gia năm 2022-2024 dao động từ 82-85% (trên tổng 200-270 thiết bị). Dựa trên thực trạng tại Việt Nam và hướng dẫn của các tổ chức trên thế giới, Trung tâm Kiểm chuẩn lựa chọn giới hạn chấp nhận  $\pm 8\%$  là tiêu chuẩn để đánh giá thành thạo cho xét nghiệm HbA1c. Các PXN có thể áp dụng các tiêu chuẩn nghiêm ngặt hơn để nâng cao chất

lượng xét nghiệm HbA1c trong PXN của mình.

Hạn chế của nghiên cứu này là số lượng PXN Việt Nam tham gia còn ít, có thể chưa phản ánh được hết thực trạng chất lượng xét nghiệm HbA1c tại Việt Nam. Trong những năm tới, Trung tâm Kiểm chuẩn sẽ tiếp tục triển khai chương trình EurA1c và mong muốn nhiều PXN có thể tiếp cận với chương trình này.

## V. KẾT LUẬN

Chương trình ngoại kiểm EurA1c của IFCC hữu ích trong chuẩn hóa và đánh giá hiệu suất xét nghiệm HbA1c. Với giới hạn chấp nhận  $\pm 8\%$ , tỷ lệ đạt của kết quả ngoại kiểm EurA1c 2023 của các PXN tại Việt Nam ở mẫu 1 và mẫu 2 lần lượt là 88% và 76%. Việc xem xét kết quả ngoại kiểm EurA1c cần cân nhắc đến các vấn đề: quy trình thực hiện của PXN, “hiệu ứng nền” của mẫu EurA1c đồng khô với phương pháp xét nghiệm.

## VI. LỜI CẢM ƠN

Chúng tôi cảm ơn sự hợp tác và tài trợ kinh phí từ công ty TNHH Roche Việt Nam trong việc triển khai chương trình ngoại kiểm HbA1c châu Âu (EurA1c), với mục đích chuẩn hóa và nâng cao chất lượng xét nghiệm HbA1c cho các PXN tại Việt Nam.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **American Diabetes Association Professional Practice Committee, ElSayed NA, McCoy RG, et al.** Diagnosis and Classification of Diabetes: Standards of Care in Diabetes 2025. *Diabetes Care*. 2025; 27-49.
2. **American Diabetes Association Professional Practice Committee, ElSayed NA, McCoy RG, et al.** Glycemic Goals and Hypoglycemia: Standards of Care in Diabetes 2025. *Diabetes Care*. 2025; 128-145.
3. **Carla Siebelder.** Report EurA1c 2023. The International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC); 2024; 1-17.
4. **Jeppsson JO, Kobold U, Barr J, et al.** Approved IFCC reference method for the measurement of HbA1c in human blood. *Clin Chem Lab Med*. 2002; 78-89.
5. **Little RR, Rohlfing C, Sacks DB.** The NGSP: Over 20 Years of Improving HbA1c Measurement. *Clin Chem*. 2019; 839-848.
6. **Suparak S, Pratumvinit B, Nueanchanthong K, et al.** External quality assessment scheme for HbA1c assays in Thailand: A 5-year experience. *Pract Lab Med*. 2022; 1-10.
7. **Weykamp C.** HbA1c: A Review of Analytical and Clinical Aspects. *Ann Lab Med*. 2013; 393-400.
8. **Weykamp C, John WG, The EurA1c Trial Group et al.** EurA1c: The European HbA1c Trial to Investigate the Performance of HbA1c Assays in 2166 Laboratories across 17 Countries and 24 Manufacturers by Use of the IFCC Model for Quality Targets. *Clin Chem*. 2018; 1183-1192.

## ỨNG DỤNG PHƯƠNG PHÁP SẮC KÝ LỎNG KHỐI PHỔ ĐỊNH LƯỢNG LOVASTATIN TRONG DỊCH LÊN MEN CỦA NẤM MONASCUS PURPUREUS

Trịnh Minh Việt<sup>1,2</sup>, Nguyễn Thị Ngọc Lan<sup>1</sup>, Đỗ Tuấn Mên<sup>1</sup>,  
Nguyễn Thị Trung<sup>1</sup>, Nguyễn Nhật Linh<sup>3</sup>, Đỗ Thị Tuyên<sup>3</sup>

### TÓM TẮT

**Mục tiêu:** Xây dựng quy trình định lượng lovastatin trong dịch lên men của nấm *Monascus purpureus* bằng kỹ thuật sắc ký lỏng khối phổ (LC-MS). **Phương pháp:** Dịch lên men được chiết bằng ethyl acetate, phân tích trên hệ thống LC-MS chế độ MRM (Multiple Reaction Monitoring). Phương pháp được đánh giá theo tiêu chuẩn ICH/FDA: tính đặc hiệu, tuyến tính, độ chính xác, lặp lại và hiệu ứng nền. **Kết quả:** LC-MS có khoảng tuyến tính 0,005–10 µg/mL,  $R^2 = 0,9998$ , LOD = 0,0005 µg/mL. Độ chính xác đạt 81,4–105,2%, RSD < 12%. Kết quả định lượng bằng LC-MS (1,23–5,23 mg/kg) thấp hơn nhiều lần so với sắc ký lỏng gắn đầu dò mangan diod (LC-DAD) (45,9–76,3 mg/kg), phản ánh độ chọn lọc vượt trội. Môi trường MEB cho hàm lượng lovastatin cao nhất. **Kết luận:** LC-MS là phương pháp đáng tin cậy để định lượng lovastatin trong mẫu sinh học phức tạp, phù hợp ứng dụng trong nghiên cứu và sản xuất.

**Từ khóa:** Lovastatin; *Monascus purpureus*; Ion hóa phun điện tử (ESI); Sắc ký lỏng – khối phổ hai lần (LC-MS);

<sup>1</sup>Bộ môn Hóa sinh – Trường Đại học Y Hà Nội

<sup>2</sup>Viện 69

<sup>3</sup>Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam

Chịu trách nhiệm chính: Đỗ Thị Tuyên

Email: dttuyen@ibt.ac.vn

Ngày nhận bài: 20-5-2025

Ngày phản biện: 27-5-2025

Ngày duyệt bài: 8-6-2025

### SUMMARY

#### APPLICATION OF LIQUID CHROMATOGRAPHY–MASS SPECTROMETRY FOR QUANTIFICATION OF LOVASTATIN IN FERMENTATION BROTH OF MONASCUS PURPUREUS

**Objective:** Development of a quantification procedure for lovastatin in fermentation broth of *Monascus purpureus* using liquid chromatography–mass spectrometry (LC-MS). **Methods:** Fermentation broth was extracted with ethyl acetate and analyzed using LC-MS in Multiple Reaction Monitoring (MRM) mode. The method was validated according to ICH/FDA guidelines for specificity, linearity, accuracy, repeatability, and matrix effect. **Results:** The LC-MS method showed good linearity in the range of 0.005–10 µg/mL ( $R^2 = 0.9998$ ), with an LOD of 0.0005 µg/mL. Accuracy ranged from 81.4% to 105.2%, with RSDs below 12%. Quantification results by LC-MS (1.23–5.23 mg/kg) were significantly lower than those by LC-DAD (45.9–76.3 mg/kg), demonstrating the superior selectivity of LC-MS. The MEB medium yielded the highest lovastatin content. **Conclusion:** LC-MS is a reliable method for quantifying lovastatin in complex biological matrices, suitable for research and industrial applications.

**Keywords:** Lovastatin; *Monascus purpureus*; Electrospray Ionization (ESI); Liquid Chromatography–Tandem Mass Spectrometry (LC-MS)

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

*Monascus purpureus* là loài nấm mốc có khả năng sinh tổng hợp nhiều hợp chất sinh học, trong đó lovastatin là một statin tự nhiên có tác dụng ức chế HMG-CoA reductase, giúp giảm cholesterol<sup>1</sup>. Lovastatin (LOV) được tạo ra qua quá trình lên men và tồn tại ở hai dạng: acid và lacton - có thể chuyển đổi qua lại phụ thuộc pH, gây khó khăn trong phân tích. Ngoài lovastatin, *Monascus* còn tạo ra monacolin J, L, các sắc tố monascin, rubropunctatin, citrinin, GABA và ergosterol<sup>2,3</sup> làm tăng độ phức tạp nền mẫu. Phân tích lovastatin bằng LC-DAD thường gặp hạn chế về tính chọn lọc do ảnh hưởng của tạp chất hấp thụ cùng bước sóng 238 nm. Trong khi đó, LC-MS với độ nhạy và chọn lọc cao là giải pháp phù hợp cho mẫu sinh học phức tạp. Tuy đã được ứng dụng trong phân tích thực phẩm và huyết thanh, LC-MS vẫn ít được khai thác cho dịch lên men *Monascus*. Nghiên cứu này nhằm xây dựng qui trình định lượng lovastatin trong dịch lên men của nấm *monascus purpureus* bằng kỹ thuật LC-MS.

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 2.1. Đối tượng nghiên cứu

Dung dịch lên men từ chủng nấm mốc *Monascus purpureus* được cung cấp từ Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam.

### 2.2. Hóa chất và môi trường

Các hóa chất tinh khiết dùng trong thí nghiệm gồm: methanol, ethyl acetate, dichloromethane, acetonitrile, acid formic (Merck); D-glucose (Bio Basic); LOV chuẩn (Sigma, 99%). Môi trường nuôi cấy gồm: PDA (20% dịch chiết khoai tây, 2% dextrose, 2% agar), PDB (20% khoai tây, 2% dextrose), MEB (20% malt extract, 20% glucose, 1% peptone), MP (20% mal + 20%

peptone) và GP (20% glucose + 20% peptone).

### 2.3. Chuẩn bị mẫu

Chuẩn bị mẫu: Dung dịch chuẩn LOV được pha trong methanol ở nồng độ 1 mg/mL, sau đó pha loãng vào môi trường nuôi cấy trắng để thu dãy chuẩn từ 0,001–10 µg/mL, dùng xây dựng đường chuẩn. Simvastatin (nội chuẩn) được pha 1 mg/mL, thêm cố định 5 µg/mL vào tất cả các mẫu để hiệu chỉnh hiệu ứng nền.

Xử lý dịch lên men: Chủng *Monascus purpureus* được nuôi trong các môi trường MEB, MP, GP và PDB ở 28°C, 200 vòng/phút trong 14 ngày. Sau nuôi, dịch lên men được lọc tách sinh khối (sấy khô 60°C, 24h), phần dịch lọc chiết LOV bằng ethyl acetate (1:1, lắc 2 giờ, 200 vòng/phút). Pha hữu cơ được thu sau ly tâm, chiết 3 lần, gộp lại và cô quay chân không thu cạn. Cặn được hòa tan trong 0,5 mL pha động, lọc qua màng 0,45 µm để phân tích LC-MS và LC-DAD. Mọi mẫu được xử lý đồng nhất.

### 2.4. Thiết bị và điều kiện phân tích

Hệ thống sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC) Agilent 1290 Infinity, kết nối đầu dò mảng diod (DAD), sử dụng cột: Cột Zorbax SB- C18 (50 mm × 2,1 mm; 1,8µm). Hệ thống khối phổ Agilent 6430 Triple Quadrupole. Pha động gồm acetonitrile và dung dịch acid formic 0,1% được khảo sát ở nhiều tỷ lệ (v/v). Tốc độ dòng: 0,25 mL/phút; nhiệt độ cột: 25–50°C; thể tích tiêm: 5 µL. Đầu dò DAD quét phổ 200–400 nm, đo tại bước sóng 238 nm. MS: Nguồn ion hóa ESI ở chế độ dương; điện áp ESI: 3,5 kV; khí phân mảnh: nitơ, áp suất 25 psi. Phân tích MS/MS tiến hành ở chế độ MRM, theo dõi cặp ion tiền chất – ion phân mảnh đặc trưng. Thông số fragmentor voltage (Slen) và năng lượng va chạm (CE) được tối ưu để tăng

cường tín hiệu ion mục tiêu.

### 2.5. Thẩm định phương pháp

Quá trình thẩm định phương pháp được thực hiện theo hướng dẫn ICH và FDA về phân tích sinh học<sup>4</sup>, bao gồm: Tính đặc hiệu: Kiểm tra bằng mẫu trắng (môi trường trắng và dung môi chiết) nhằm loại trừ nhiễu tại thời gian lưu và m/z đặc trưng của LOV và nội chuẩn. Hiệu ứng nền: So sánh diện tích peak của LOV trong mẫu thêm chuẩn với chuẩn tinh khiết cùng nồng độ để đánh giá mức độ ức chế hoặc tăng cường ion do nền. Tính tuyến tính: Xây dựng đường chuẩn từ 5

nồng độ (0,005–10 µg/mL) trong nền trắng, lặp lại 3 ngày;  $y = ax + b$  với y là tỷ số peak (analyte/IS), x là nồng độ.  $R^2 \geq 0,99$ ; sai số từng điểm  $\leq \pm 15\%$  (LLOQ:  $\pm 20\%$ ). Độ chính xác và lặp lại: Đánh giá tại 5 nồng độ (0,01–10 µg/mL) với 5 mẫu/ngày, lặp lại 3 ngày.  $RSD \leq 20\%$  tại LLOQ,  $\leq 15\%$  các mức khác. Thử thu hồi ở 0,5 và 5 µg/mL; chấp nhận nếu hồi phục 80–120%. Hiệu suất thu hồi: So sánh peak giữa mẫu chiết và mẫu chuẩn trong pha động, đánh giá tại 3 mức nồng độ. Nội chuẩn simvastatin cũng được kiểm tra để đảm bảo hiệu chỉnh mất mẫu.

## III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

### 3.1. Tối ưu hóa các điều kiện phân tích và thẩm định phương pháp sắc ký lỏng khối phổ

**Bảng 1: Kết quả tối ưu các điều kiện phân tích LC-MS**

Yếu tố khảo sát	Thông số thử nghiệm
pH pha động (đệm)	Ammonium formate pH 4,0 – 7,0
Tỷ lệ pha động	Acetonitrile/nước (0,1% formic acid) từ 40:60 đến 80:20 (v/v)
Chế độ rửa giải	Đẳng dòng và gradient
Tốc độ dòng chảy	Từ 0,2 đến 1,0 mL/phút
Nhiệt độ cột	25 – 50 °C

Kết quả tối ưu điều kiện phân tích là pH 4,0, phù hợp với ion hóa ESI và giúp tăng độ nhạy phân tích. Tỷ lệ acetonitrile/nước 70:30 (v/v) cho hiệu quả tách tốt và thời gian lưu hợp lý. Chế độ đẳng dòng được lựa chọn nhằm giảm nhiễu nền, ổn định tín hiệu ion và tăng độ lặp lại. Tốc độ dòng 0,25 mL/phút

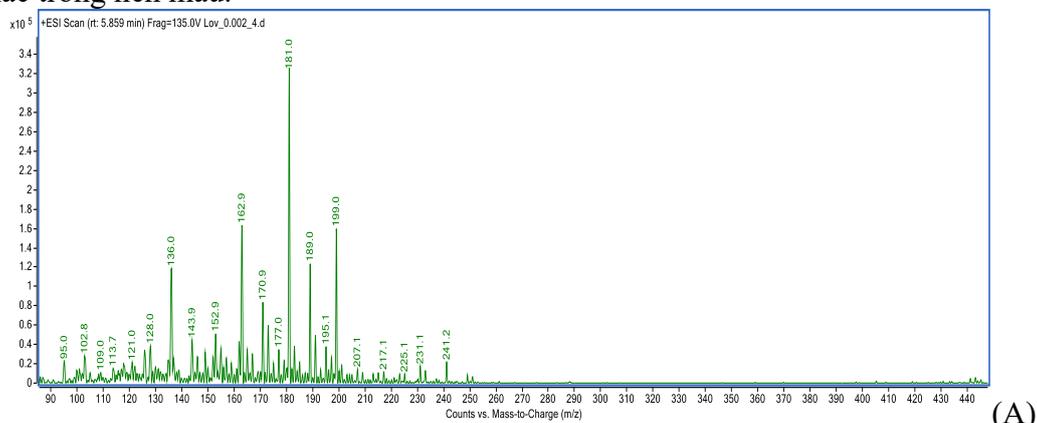
phù hợp với đầu dò MS, cải thiện khả năng tách chất. Nhiệt độ cột 45 °C giúp giảm hiện tượng kéo đuôi và nâng cao độ phân giải.

Sau khi tối ưu hóa điều kiện sắc ký, phương pháp LC-MS được triển khai nhằm xác định ion đặc trưng của LOV.

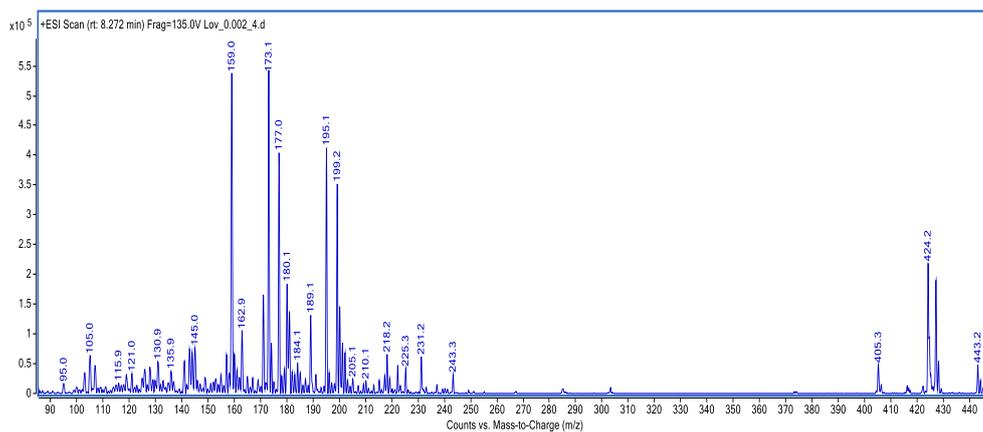
**Bảng 2: Quá trình chuyển đổi từ ion tiền chất (precursor ion) sang ion phân mảnh (product ion) sau khi phân mảnh và các điều kiện khối phổ.**

Hoạt chất	Chuyển đổi ion (m/z)		S len V	CE
	Ion tiền chất	Ion phân mảnh		
LOV _ lacton	405,3 →	225,3	60	10
	405,3 →	159,0		18
LOV_ acid	421,12 →	225,1,1	110	18
	421,12 →	181,0		24
Simvastatin	419,01 →	303,1	60	10
	419,01 →	164,9		15

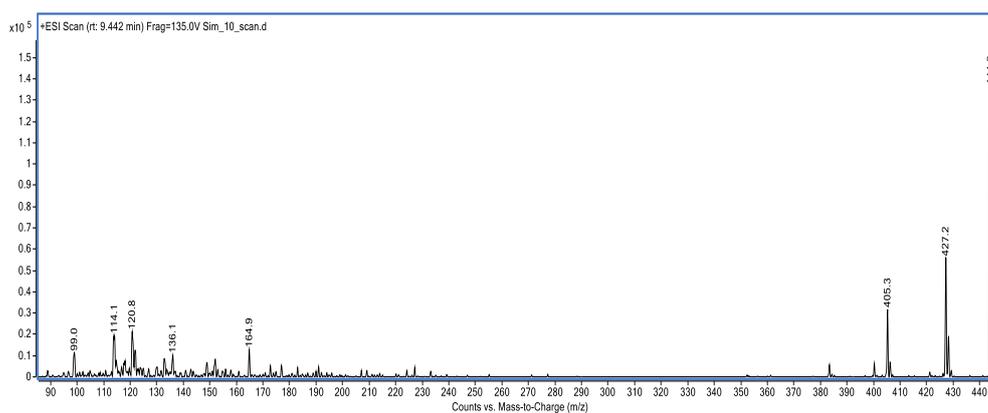
**Chú thích:** Slens (V) – điện áp trên thấu kính ion; CE (eV) – năng lượng va chạm  
 Đã tối ưu hóa và xác định được cặp ion tiền chất – ion phân mảnh đặc trưng cho mỗi chất, giúp phát hiện đặc hiệu lovastatin và simvastatin trong mẫu, loại trừ được ảnh hưởng của các chất khác trong nền mẫu.



(A)

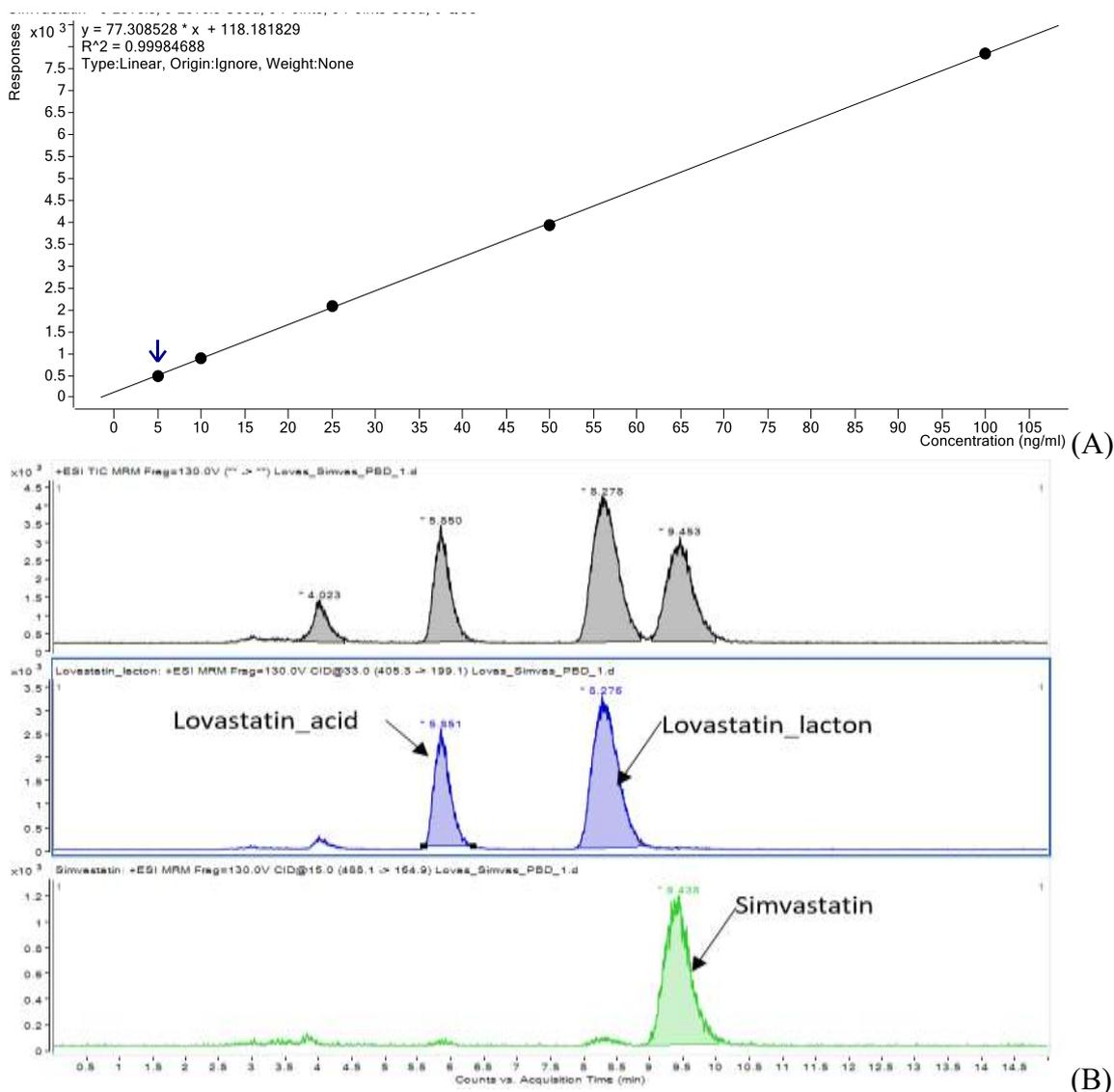


(B)



(C)

**Hình 1. Phổ ESI-MS/MS các ion  $[M+H]^+$  của dạng acid LOV (A), dạng lacton của LOV (B) và simvastatin (C)**



**Hình 2. Đường chuẩn LOV (A) và sắc đồ (B) LOV, simvastatin phân tích bằng LC-MS**  
**Bảng 3. Các thông số thẩm định Phương pháp của LC-MS đối với LOV**

Thông số	LOV
Khoảng nồng độ tuyến tính ( $\mu\text{g/mL}$ )	0,005 – 10
Hệ số góc (a) $\pm$ sai số chuẩn	77,3 $\pm$ 4,8
Hệ số chặn (b) $\pm$ sai số chuẩn	118,18 $\pm$ 6,9
Hệ số tương quan ( $R^2$ )	0,9998
Giới hạn phát hiện (LOD) ( $\mu\text{g/mL}$ )	0,0005
Giới hạn định lượng (LOQ) ( $\mu\text{g/mL}$ )	0,005

Kết quả thẩm định cho thấy phương pháp LC-MS có độ tuyến tính tốt trên khoảng nồng độ rộng (0,005–10  $\mu\text{g/mL}$ ) với  $R^2 = 0,9998$ . Giá trị LOD và LOQ rất thấp ( $10^{-4}$  - $10^{-3}$   $\mu\text{g/mL}$ ), chứng tỏ độ nhạy cao của phương pháp. Tất cả các điểm chuẩn khi tính ngược đều sai lệch dưới 15% so với giá trị thực, đáp ứng tiêu chuẩn chấp nhận.

**Bảng 4. Độ lặp lại, độ chính xác và hiệu ứng nền mẫu của phương pháp LC-MS đối với LOV (các mức QC thấp, trung bình, cao)**

Chỉ tiêu	Thấp	Trung bình	Cao
Độ lặp lại trong ngày (%RSD)	11,6	4,95	3,04
Độ lặp lại giữa các ngày (%RSD)	0,7	3,26	1,78
Độ chính xác (% thu hồi thực nghiệm)	81,41	105,17	96,2
Ảnh hưởng của nền mẫu (%)	42,15	15,1	8,8

Độ lặp lại và độ đúng của phương pháp cũng đạt yêu cầu. Hệ số RSD% trong mọi trường hợp đều dưới 12%, thể hiện độ lặp lại tốt. Hiệu ứng nền mẫu thể hiện qua giảm tín hiệu LOV ở mức 42,15 % tại nồng độ thấp và giảm ít hơn (khoảng 8,8–15,1%) ở mức nồng độ cao hơn.

### 3.2. Ứng dụng phương pháp LC-MS

#### phân tích LOV trong dịch lên men

Phương pháp LC-MS sau khi thẩm định đã được áp dụng để phân tích hàm lượng LOV trong các mẫu dịch lên men *Monascus purpureus* nuôi trong các môi trường khác nhau. Đồng thời, so sánh với kết quả các mẫu này khi định lượng LOV bằng phương pháp LC-DAD.

**Bảng 5. Hàm lượng LOV thu được từ *Monascus purpureus* trên bốn môi trường nuôi cấy khác nhau (mg/kg sinh khối khô)**

Môi trường nuôi cấy	LC-DAD (mg/kg)	LC-MS (mg/kg)
MEB	76,3 ± 15	5,23 ± 1,21
MP	58,8 ± 18	4,37 ± 1,85
GP	64,6 ± 24	4,12 ± 1,82
PDB	45,9 ± 12	1,23 ± 0,20

Kết quả phân tích LOV bằng 2 phương pháp có sự khác biệt lớn, ở cả 4 mẫu dịch chiết từ 4 môi trường khác nhau. Phương pháp LC-MS cho phép đánh giá mức độ tinh khiết về LOV, cũng như độ tinh sạch trong các mẫu dịch chiết từ nền mẫu phức tạp như dịch chiết sinh học hoặc từ các mẫu huyết tương.

## IV. BÀN LUẬN

### 4.1. Tối ưu hóa điều kiện phân tích và thẩm định phương pháp LC-MS

Trong nghiên cứu này, các thông số sắc ký được tối ưu nhằm đạt hiệu quả tách tốt giữa lovastatin (LOV) và các tạp chất đồng phân. Việc tách gặp khó khăn do các hợp chất có tính chất lý-hóa tương tự và ái lực

cao với pha tĩnh C18. LOV tồn tại ở hai dạng lacton và acid, có thể chuyển hóa lẫn nhau phụ thuộc vào pH. Nghiên cứu trước cho thấy quá trình thủy phân dạng lacton được hạn chế khi pH nằm trong khoảng 4–6<sup>5</sup>. Vì vậy, pH ~4,0 được lựa chọn cho pha động đệm để đảm bảo tính ổn định của LOV trong quá trình phân tích. Pha động gồm acetonitril/nước (0,1% formic acid) được khảo sát trong khoảng 40:60–80:20 (v/v). Tỷ lệ 70:30 cho kết quả tách tốt và độ phân giải cao giữa LOV và thành phần khác trong mẫu, với thời gian lưu phù hợp. Tốc độ dòng 0,25 mL/phút được chọn nhằm tối ưu hóa cho đầu dò MS và cải thiện hiệu quả tách. Nhiệt độ cột ảnh hưởng rõ đến phân tách; ở 45°C, hiện tượng kéo đuôi giảm và độ phân

giải được cải thiện, nên được xem là điều kiện tối ưu cho LC-MS.

Phổ khối MS/MS cho thấy đối với các statin được nghiên cứu, ion phân mảnh chính trong phổ MS/MS thường được tạo thành do sự mất nhóm butanoate từ ion phân tử  $[M+H]^+$ <sup>6,7</sup> (Bảng 2). Phương pháp LC-MS với chế độ MRM cho phép định lượng đồng thời LOV ở cả dạng acid và dạng lacton trong cùng một lần phân tích. Mặc dù đầu dò MS/MS có tính đặc hiệu cao, sự tách biệt bằng cột sắc ký vẫn đóng vai trò quan trọng để loại bỏ nhiễu nền và cải thiện các thông số phân tích như độ lặp lại, giới hạn định lượng (LLOQ) và giới hạn phát hiện (LOD). Độ chính xác (độ thu hồi thực nghiệm) được kiểm chứng bằng phép thử bổ sung chuẩn: ở cả hai mức nồng độ 0,5 và 5  $\mu\text{g/mL}$  (tương ứng gần LLOQ và gần mức cao của đường chuẩn), tỷ lệ thu hồi LOV đều trên 95%. Bên cạnh đó, phép thử độ thu hồi qua quy trình chiết cho thấy hiệu suất thu hồi LOV nằm trong khoảng 75–85% tùy nồng độ. Kết quả này chấp nhận được đối với mẫu sinh học phức tạp như dịch lên men, đồng thời việc sử dụng nội chuẩn cấu trúc tương tự (simvastatin) giúp hiệu chỉnh phần nào mất mẫu và hiệu ứng nền, do đó không ảnh hưởng đáng kể đến tính chính xác của phép đo.

Nhìn chung, phương pháp LC-MS cho độ lặp lại tốt ở cả ngắn hạn và dài hạn ( $\text{RSD}\% \leq 5\%$  ở mức nồng độ trung bình và cao; hơi cao hơn ở mức thấp nhưng vẫn dưới 15%). Độ chính xác (độ thu hồi) tại các mức nồng độ phân lớn nằm trong khoảng 80–110%, phù hợp với tiêu chuẩn phân tích sinh học<sup>8</sup>. Mặc dù hiệu ứng nền ở mức thấp khá lớn, việc sử dụng nội chuẩn simvastatin (cùng được ion hóa trong điều kiện tương tự) giúp bù trừ phần lớn sự suy giảm tín hiệu này. Do

đó, ảnh hưởng của nền mẫu được kiểm soát ở mức chấp nhận được đối với phương pháp định lượng LOV bằng LC-MS.

#### 4.2. Ứng dụng phương pháp LC-MS định lượng LOV trong dịch lên men

So sánh phương pháp LC-MS đã được tối ưu với LC-DAD trong định lượng LOV từ dịch lên men của nấm *Monascus purpureus*, kết quả cho thấy sự chênh lệch rất lớn giữa hai phương pháp. Phương pháp LC-DAD cho kết quả cao bất thường, dao động từ ~45,9 đến ~76,3 mg/kg sinh khối khô, trong khi LC-MS chỉ đo được khoảng 1,23–5,23 mg/kg — thấp hơn hàng chục lần.

Sự sai lệch này chủ yếu do LC-DAD thiếu tính chọn lọc. Các hợp chất có cấu trúc tương tự LOV hoặc sắc tố hấp thụ ở bước sóng gần 238 nm có thể bị đo nhầm, đặc biệt nếu chúng có thời gian lưu gần với LOV. Điều này dẫn đến chồng lấp peak và làm tăng giả diện tích peak, khiến kết quả định lượng cao giả. Nói cách khác, LC-DAD không phân biệt được LOV với các tạp chất đồng chiết, gây sai lệch nghiêm trọng. Trong khi đó, LC-MS sử dụng tín hiệu ion đặc trưng, cho phép nhận diện và định lượng chính xác LOV, phản ánh đúng hàm lượng thực tế trong mẫu.

Ngoài ra, khi áp dụng phương pháp LC-MS để khảo sát ảnh hưởng của môi trường nuôi cấy, mẫu MEB (Malt Extract Broth) cho kết quả cao nhất, với khoảng  $5,23 \pm 1,21$  mg/kg. Các môi trường còn lại chỉ đạt khoảng 1–4 mg/kg, trong đó PDB là thấp nhất (~1,23 mg/kg). Điều này cho thấy thành phần dinh dưỡng của MEB phù hợp hơn cho sinh tổng hợp LOV bởi *Monascus purpureus*. Kết quả này phù hợp với các nghiên cứu trước về ảnh hưởng của cơ chất đến quá trình sinh tổng hợp LOV<sup>2,3</sup>, khẳng định vai trò quan trọng của việc tối ưu hóa môi trường nuôi cấy.

## V. KẾT LUẬN

Đã xây dựng được phương pháp LC-MS sử dụng chế độ MRM để định lượng nhanh và chính xác LOV trong dịch lên men. Với độ đặc hiệu cao nhờ phân tích ion đặc trưng, độ nhạy tốt (LOD 0,5 ng/mL), tuyến tính rộng và đáp ứng các tiêu chí phân tích sinh học. Môi trường nuôi cấy ảnh hưởng lớn đến hàm lượng LOV, môi trường MEB sinh tổng hợp LOV cao nhất (gấp 4–5 lần các môi trường khác). So với LC-DAD, phương pháp LC-MS vượt trội nhờ khả năng phân tích chọn lọc, loại bỏ nhiễu nền và phù hợp với mẫu nồng độ thấp. Phương pháp này không chỉ hiệu quả trong phòng thí nghiệm mà còn tiềm năng ứng dụng trong sàng lọc vi sinh vật và tối ưu hóa điều kiện nuôi cấy để sản xuất LOV. Ngoài ra nó cũng là công cụ hữu hiệu để phân tích hàm lượng thuốc LOV trong máu bệnh nhân để theo dõi và đánh giá hiệu quả điều trị.

## VI. LỜI CẢM ƠN

Công trình có sự hỗ trợ kinh phí của đề tài cấp Viện Hàn lâm KH&CN Việt Nam "Sàng lọc, chiết xuất, tinh sạch và xác định cấu trúc của một số hợp chất thứ cấp định hướng ứng dụng trong điều trị bệnh mỡ máu từ chủng nấm phân lập ở Việt Nam", mã số: KHCBSS.01/23-25, 2023-2025.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Seenivasan A, Subhagar S, Aravindan R, Viruthagiri T.** Microbial production and biomedical applications of lovastatin. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences.* 2008;70(6):701.
2. **Gargano ML, van Griensven LJ, Isikhuemhen OS, et al.** Medicinal mushrooms: Valuable biological resources of high exploitation potential. *Plant Biosystems-An International Journal Dealing with all Aspects of Plant Biology.* 2017;151(3):548-565.
3. **Koutrotsios G, Patsou M, Mitsou EK, et al.** Valorization of olive by-products as substrates for the cultivation of *Ganoderma lucidum* and *Pleurotus ostreatus* mushrooms with enhanced functional and prebiotic properties. *Catalysts.* 2019;9(6):537.
4. **Chavan SD, Desai DM.** Analytical method validation: A brief review. *World J Adv Res Rev.* 2022;16:389-402.
5. **Kearney AS, Crawford LF, Mehta SC, Radebaugh GW.** The interconversion kinetics, equilibrium, and solubilities of the lactone and hydroxyacid forms of the HMG-CoA reductase inhibitor, CI-981. *Pharmaceutical research.* 1993;10:1461-1465.
6. **Miao X-S, Metcalfe CD.** Determination of cholesterol-lowering statin drugs in aqueous samples using liquid chromatography–electrospray ionization tandem mass spectrometry. *Journal of Chromatography A.* 2003;998(1-2):133-141.
7. **Chen C-H, Yang J-C, Uang Y-S, Lin C-J.** Improved dissolution rate and oral bioavailability of lovastatin in red yeast rice products. *International journal of pharmaceuticals.* 2013;444(1-2):18-24.
8. **González AG, Herrador MÁ, Asuero AG.** Intra-laboratory assessment of method accuracy (trueness and precision) by using validation standards. *Talanta.* 2010;82(5):1995-19