

40 tuổi và nhóm người từ 40-60 tuổi ($p = 0,31$). Khi tiến hành so sánh giữa các nhóm khác thì sự

khác biệt đều có ý nghĩa thống kê.

Bảng 4. Kết quả siêu âm tim doppler tim

Thông số	Tuổi <40 (n=23)	Tuổi 40-60 (n=29)	Tuổi >60 (n=17)	p1	p2	p3	p4
LVMl (g/m ²)	69,7 ± 6,1	73,0 ± 16,2	63,1 ± 10,7	0,37	0,34	0,10	0,01
LAVi (ml/m ²)	27,1 ± 4,9	28,8 ± 8,4	26,7 ± 5,6	0,51	0,35	0,90	0,32
Dd (mm)	41,9 ± 3,7	44,7 ± 3,7	41,2 ± 3,6	0,21	0,02	0,61	0,01
EF (%)	68,9 ± 4,4	68,5 ± 7,1	70,2 ± 6,8	0,67	0,82	0,52	0,38
e' vách (cm/s)	9,7 ± 2,3	8,4 ± 1,8	6,6 ± 1,2	0,0	0,03	0,00	0,01
e' bên (cm/s)	13,3 ± 3,0	10,2 ± 2,1	8,4 ± 2,0	0,0	0,0	0,00	0,00
E/A	1,3 ± 0,3	1,1 ± 0,7	0,8 ± 0,3	0,01	0,20	0,00	0,048
E/e' bên	5,95 ± 0,88	7,54 ± 2,25	8,05 ± 2,7	0,22	0,31	0,12	0,23
PA-TDI (ms)	83,2 ± 9,3	87,3 ± 17,6	97,1 ± 13,8	0,01	0,31	0,00	0,03

p1: so sánh giữa 3 nhóm tuổi; p1: so sánh giữa nhóm < 40 tuổi và nhóm 40-60 tuổi; p2: so sánh giữa nhóm < 40 tuổi và nhóm 40-60 tuổi; p3: so sánh giữa nhóm < 40 tuổi và nhóm >60tuổi; p4: so sánh giữa nhóm 40-60 tuổi và nhóm >60 tuổi.

Chúng tôi tiến hành phân tích hồi quy tuyến tính giữa PA-TDI với một số thông số lâm sàng, cận lâm sàng của 69 người bình thường trong nghiên cứu (bảng 5). Kết quả cho thấy PA-TDI tương quan thuận mức độ nhẹ với độ tuổi, nhóm

tuổi với hệ số r tương ứng là 0,26 và 0,34. PA-TDI tương quan nghịch biến mức độ nhẹ với chỉ số khối lượng cơ thất trái ($r = -0,28$, $p = 0,02$), e' vách ($r = -0,27$, $p = 0,03$), e' bên ($r = -0,27$, $p = 0,02$). Không có tương quan tuyến tính giữa PA-TDI với giới, BSA, BMI, huyết áp, nhịp tim, chỉ số thể tích nhĩ trái. Phân tích hồi quy đa biến cho thấy nhóm tuổi và tỉ lệ e/a tương quan tuyến tính thuận với PA-TDI ở mức độ vừa với hệ số r tương ứng là 0,63 và 0,50.

Bảng 5. Chỉ số tương quan của các chỉ số với PA-TDI

Biến số	Phân tích tuyến tính đơn biến			Phân tích tuyến tính đa biến		
	r	Khoảng tin cậy 95%	Giá trị p	r	Khoảng tin cậy 95%	Giá trị p
Tuổi	0,26	0,03 ÷ 0,58	0,03	-0,29	-1,16 ÷ 0,33	0,26
Nhóm tuổi	0,34	0,01 ÷ 0,03	0,00	0,63	3,28 ÷ 34,36	0,02
Giới	0,16	-0,00 ÷ 0,01	0,20	0,20	-8,98 ÷ 24,13	0,36
BSA	0,20	0,00 ÷ 0,00	0,10	-0,23	95,66 ÷ 39,86	0,41
BMI	0,16	-0,02 ÷ 0,08	0,20	0,35	-0,36 ÷ 4,45	0,09
HATT	-0,13	-0,31 ÷ 0,09	0,29	-0,08	-0,67 ÷ 0,46	0,70
HATTr	-0,13	-0,24 ÷ 0,07	0,29	-0,07	-0,95 ÷ 0,65	0,71
Nhịp tim	0,20	-0,04 ÷ 0,39	0,11	0,19	-0,13 ÷ 0,61	0,19
LAVi	-0,12	-0,16 ÷ 0,06	0,34	0,03	-0,66 ÷ 0,78	0,87
LVMl	-0,28	-0,43 ÷ -0,04	0,02	-0,10	-0,49 ÷ 0,25	0,52
E/A	0,16	-0,00 ÷ 0,01	0,19	0,50	6,31 ÷ 23,31	0,00
e/e' bên	0,19	-0,02 ÷ 0,06	0,19	-0,27	-4,53 ÷ 0,75	0,16
e' vách	-0,27	-0,07 ÷ -0,00	0,03	-0,04	-4,36 ÷ 3,75	0,88
e' bên	-0,27	-0,10 ÷ -0,01	0,02	-0,45	-7,46 ÷ 0,53	0,09
EF	-0,02	-0,11 ÷ 0,10	0,86	0,01	-0,67 ÷ 0,73	0,93

IV. BÀN LUẬN

4.1. Trị số PA-TDI ở người bình thường.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi trên 69 người không mắc bệnh tim mạch, không có những yếu tố nguy cơ tim mạch quan trọng có thể thay đổi (tăng huyết áp, đái tháo đường), giá trị PA-TDI đo trên Doppler mô trung bình là $88,3 \pm 15,1$ ms.

So sánh với một số nghiên cứu của các tác giả nước ngoài công bố gần đây, chúng tôi thấy thời gian kích hoạt nhĩ trái toàn bộ (PA-TDI)

trong nghiên cứu của chúng tôi ngắn hơn với PA-TDI trong nghiên cứu của những tác giả này.

Rexhepi [2] và cộng sự tiến hành nghiên cứu PA-TDI của 40 người không đái tháo đường và không mắc bệnh tim mạch, tác giả cho biết, thời gian kích hoạt nhĩ trái toàn bộ trung bình trong nghiên cứu của tác giả là $124,3 \pm 9,4$ ms. Chúng tôi cho rằng đối tượng nghiên cứu của tác giả có tuổi đời cao hơn ($50,2 \pm 7,8$ và $48,1 \pm 17,8$), chỉ số thể tích nhĩ trái lớn hơn ($29,0 \pm 3,4$ ml/m² và $27,8 \pm 6,8$ ml/m²), BMI cao hơn ($28,17 \pm 4,9$

kg/m² và $20,7 \pm 3,1$ kg/m²) và đây có thể là những yếu tố làm cho thời gian kích hoạt nhĩ trái toàn bộ trong nghiên cứu của tác giả kéo dài hơn.

Tác giả About và cộng sự cho biết, trong 386 người không mắc bệnh tim cấu trúc, thời gian kích hoạt nhĩ trái toàn bộ PA-TDI là 129 ± 27 ms. Chúng tôi cũng nhận thấy rằng, đối tượng nghiên cứu của tác giả cũng cao tuổi hơn, tuổi trung vị 58 (16 - 91), nhiều người từ 60 tuổi trở lên, nhất là có nhóm > 75 tuổi: nhóm tuổi < 45 (trung bình 34 ± 8), nhóm 45-54 tuổi (trung bình 49 ± 3), nhóm 55-64 tuổi (trung bình 59 ± 3), nhóm 65-74 tuổi (trung bình 69 ± 3), nhóm > 75 tuổi (trung bình 80 ± 4). Đối tượng nghiên cứu bao gồm cả những bệnh nhân THA, rối loạn lipid máu đang hoặc các bệnh tim mạch khác đang phải dùng thuốc, siêu âm tim không có bệnh tim cấu trúc.

4.2. Một số yếu tố tác động đến thời gian kích hoạt nhĩ trái toàn bộ

4.2.1. Tuổi. Các nghiên cứu đã chỉ ra rằng thời gian PA-TDI tăng theo tuổi, cho thấy thời gian tín hiệu điện truyền qua tâm nhĩ bị kéo dài dần. Điều này có thể là do những thay đổi liên quan đến tuổi ở mô tâm nhĩ, chẳng hạn như xơ hóa. Sự tái cấu trúc này có thể trở thành bệnh lý và tạo cơ sở cho sự hình thành rung nhĩ hoặc dẫn đến suy tim. Việc phân biệt giữa tái cấu trúc nhĩ trái sinh lý và bệnh lý không phải dễ dàng. Các kỹ thuật chẩn đoán hình ảnh không xâm lấn hiện nay cho phép xác định kích thước và hình dạng của nhĩ trái cũng như đặc điểm mô cơ nhĩ trái. Nhĩ trái giãn và dấu hiệu xơ hóa trên hình ảnh cộng hưởng từ là đặc trưng của tái cấu trúc. Tuy nhiên, giãn nhĩ trái thường không đặc hiệu, mặt khác xác định hình ảnh xơ hóa trên cộng hưởng từ đòi hỏi trình độ về thu thập và xử lý hình ảnh.

Một số nghiên cứu đã chỉ ra sự phụ thuộc vào tuổi của thời gian PA-TDI. Erdem và cộng sự [3] đã chứng minh trên 80 đối tượng khỏe mạnh từ 20 đến 40 tuổi rằng thời gian PA-TDI tăng theo tuổi. Weijs và cộng sự [4] đã đánh giá các mối tương quan của PATDI ở 427 bệnh nhân và báo cáo thời gian PA-TDI trung bình là 157,22 ms, trong khi tuổi liên quan độc lập với PA-TDI kéo dài trên phân tích đa biến (mỗi 10 năm tuổi tăng có liên quan với 5 ms tăng PA-TDI). Tuy nhiên, nghiên cứu này bao gồm một phổ rộng bệnh nhân (có tiền sử rung nhĩ, suy tim và bệnh

van tim), và do đó, các giá trị PA-TDI phản ánh nhiều hơn là chỉ ảnh hưởng của lão hóa.

4.2.2. Tần số tim. Mặc dù nhịp tim có thể ảnh hưởng đến hình ảnh điện tim và có khả năng ảnh hưởng đến việc đo thời gian sóng P, nhưng thời gian dẫn truyền nhĩ cơ bản, được đo bằng PA-TDI, vẫn tương đối ổn định ở nhịp tim bình thường theo một số tác giả. Nghiên cứu của chúng tôi không ghi nhận mối tương quan tuyến tính giữa PA-TDI và tần số tim.

4.2.3. Huyết áp. PA-TDI có thể dài hơn ở những người tăng huyết áp và hoặc đái tháo đường. Tuy nhiên trong nghiên cứu của chúng tôi ở những người không tăng huyết áp và không bị đái tháo đường, PA-TDI không có mối tương quan tuyến tính với huyết áp.

V. KẾT LUẬN

1. Thời gian kích hoạt nhĩ trái toàn bộ là $88,3 \pm 15,1$ ms, người dưới 40 tuổi là $83,2 \pm 9,3$ ms, từ 40-60 tuổi là $87,3 \pm 17,6$ ms, trên 60 tuổi là $97,1 \pm 13,8$ ms. Sự khác biệt giữa các nhóm tuổi là có ý nghĩa thống kê.

2. Thời gian kích hoạt nhĩ trái toàn bộ ở người bình thường tương quan tuyến tính thuận với tuổi ($0,26$; $p < 0,05$), chưa thấy mối tương quan với các thông số khác như giới tính, BMI, nhịp tim, huyết áp, chỉ số thể tích nhĩ trái, chỉ số khối lượng cơ thất trái.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Abou R. Leung M. et al**, MBBS, BSc (Med), Anthony M. Tonsbeek, MSc, Tomaz Podlesnikar, MD, Arie C. Maan, PhD, Martin J. Schalij, MD, PhD, Nina Ajmone Marsan, MD, PhD, Victoria Delgado, MD, PhD*, and Jeroen J. Bax, MD, PhD. Effect of Aging on Left Atrial Compliance and Electromechanical Properties in Subjects Without Structural Heart Disease. *Am J Cardiol* 2017;120:140e147.
2. **Atilla Rexhepi, Valon Asani, Hysni Ismaili, Fisnik Demiri, Vlora Ibrahim and Ylber Jani.** Assessment of Echocardiography-Derived Total Atrial Activation Time at Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *European Journal of Medical and Health Sciences* Vol 4 | Issue 3 | May 2022 23-26.
3. **Erdem F.H., Ozlu F., Ozturk S. et al.:** Electrophysiological validation of total atrial conduction time measurement by tissue Doppler echocardiography according to age and sex in healthy adults.
4. **B. Weijs, C.B. de Vos, R.G. Tieleman, R. Pisters, E.C. Cheriex, M.H. Prins, H.J. Crijns** Clinical and echocardiographic correlates of intra-atrial conduction delay *Europace*, 13 (2011), pp. 1681-1687

ĐA HÌNH ĐƠN NUCLEOTIDE GEN STAT4

Ở BỆNH NHÂN VIÊM THẬN LUPUS

Nghiêm Trung Dũng¹, Cao Thị Như²

TÓM TẮT

Mục tiêu: tìm hiểu tính đa hình đơn nucleotide rs7582694 gen STAT4 ở bệnh nhân viêm thận lupus (VTL). **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** mô tả cắt ngang, hồi cứu 152 trường hợp bệnh nhân mắc VTL điều trị nội trú tại Bệnh viện Bạch Mai từ tháng 01/2014 đến tháng 02/2017. **Kết quả:** Tỷ lệ kiểu gen C/G ở vị trí rs7582694 của gen STAT4 ở nhóm bệnh VTL cao hơn nhóm chứng, khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Người mang alen C có nguy cơ mắc VTL cao gấp 2 lần người không mang alen C (95% CI: 1,14-3,19), với $p < 0,05$. Bệnh nhân có mang alen C tại vị trí rs7582694 có tỷ lệ dương tính với kháng thể kháng dsDNA cao hơn bệnh nhân không mang alen C gấp 2,51 lần (95% CI: 1,24-5,06), $p = 0,008$. Những bệnh nhân mang alen C có nguy cơ gặp tổn thương thận class III cao gấp 11,4 lần so với bệnh nhân gặp tổn thương class I+II không mang alen C; với tổn thương class IV-S là 13 lần và IV-G là 8,9 lần. **Kết luận:** Đa hình đơn nucleotide rs7582694 gen STAT4 đóng vai trò quan trọng trong cơ chế bệnh sinh cũng như nguyên nhân gây VTL.

Từ khóa: VTL, đa hình đơn nucleotide.

SUMMARY

SINGLE NUCLEOTIDE POLYMORPHISM OF STAT4 GENE IN PATIENTS LUPUS NEPHRITIS

Objective: to study the single nucleotide polymorphism rs7582694 of STAT4 gene in patients with lupus nephritis. **Methods:** cross-sectional, retrospective study of 152 cases of lupus nephritis patients treated as inpatients at Bach Mai Hospital from January 2014 to February 2017. **Results:** The C/G genotype rate at position rs7582694 of the STAT4 in the lupus nephritis group was significantly higher than that of the control group with $p < 0.05$. People carrying allele C had a risk of lupus nephritis twice as high as people not carrying allele C (95% CI: 1.14-3.19), with $p < 0.05$. Patients carrying the C allele at position rs7582694 on the STAT4 gene had a 2.51-fold higher rate of anti-dsDNA antibody positivity than patients not carrying the C allele (95% CI: 1.24-5.06), $p = 0.008$. Patients carrying the C allele had an 11.4-fold higher risk of class III renal damage than patients with class I+II damage who did not carry the C allele; with class IV-S damage being 13 times higher and IV-G damage being 8.9 times higher. **Conclusion:** Single nucleotide polymorphisms rs7582694 of the STAT4

gene play an important role in the pathogenesis as well as the cause of lupus nephritis. **Keywords:** lupus nephritis, single nucleotide polymorphisms.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Lupus ban đỏ hệ thống (Systemic Lupus Erythematosus - LBDHT) là một bệnh tự miễn điển hình của tổ chức liên kết mà nguyên nhân và cơ chế bệnh sinh vẫn chưa thực sự được rõ ràng. Nguyên nhân của bệnh được biết đến là đa yếu tố, liên quan nhiều đến gen, hormon giới tính và các yếu tố môi trường. Tổn thương thận trong LBDHT là một trong những tổn thương quan trọng và thường gặp, tỷ lệ bệnh nhân LBDHT có tổn thương thận giao động từ 40-70%, trong đó khoảng 10-15% nhóm bệnh nhân này tiến triển thành bệnh thận mạn giai đoạn cuối [1]. Sự phát triển của sinh học phân tử trong những năm gần đây đã chứng minh được yếu tố di truyền không chỉ có vai trò tham gia trong cơ chế bệnh sinh của LBDHT mà còn ảnh hưởng đến biểu hiện của bệnh và mức độ nặng của bệnh [2]. Hơn 50 gen được chứng minh là có liên quan trong cơ chế bệnh sinh của bệnh và một số gen đã được chứng minh tác động ảnh hưởng đến biểu hiện lâm sàng, cận lâm sàng cũng như mức độ nặng của LBDHT và VTL [3]. Gen STAT4 là 1 trong số hơn 50 gen được nghiên cứu khẳng định có liên quan đến cơ chế bệnh sinh và mức độ nặng của LBDHT [4]. Gen STAT4 liên quan đến quá trình tăng sản xuất Interferon type 1 và các tự kháng nguyên là những yếu tố liên quan mật thiết đến cơ chế bệnh sinh và diễn biến của VTL. Một số nghiên cứu trên thế giới cho thấy đa hình đơn nucleotide rs7582694 gen STAT4 có thể làm tăng nguy cơ mắc LBDHT ở nhóm dân số Ba Lan, Phần Lan và một số dân tộc châu Á như Trung Quốc, Nhật Bản [5, 6]. Xuất phát từ những vấn đề trên, để tìm hiểu yếu tố di truyền ảnh hưởng đến mức độ nặng của bệnh cũng như tổn thương trên mô bệnh học ở những bệnh nhân VTL, chúng tôi tiến hành nghiên cứu: "Khảo sát đa hình đơn nucleotide gen STAT4 trong VTL" với 2 mục tiêu:

1. Mô tả tính đa hình đơn nucleotide rs7582694 gen STAT4 ở nhóm bệnh nhân VTL;
2. Tìm hiểu tính đa hình đơn nucleotide rs7582694 gen STAT4 với một số yếu tố lâm sàng, cận lâm sàng.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

¹Bệnh viện Bạch Mai

²Trường Đại học Y Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Nghiêm Trung Dũng

Email: nghiemitrungdung@gmail.com

Ngày nhận bài: 19.6.2025

Ngày phản biện khoa học: 21.7.2025

Ngày duyệt bài: 25.8.2025

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Được chia thành 2 nhóm: - Nhóm bệnh gồm 152 bệnh nhân VTL được chẩn đoán và điều trị tại Khoa Thận - Tiết niệu Bệnh viện Bạch Mai từ tháng 01/2014 đến tháng 02/2017.

- Nhóm chứng gồm 76 người khỏe mạnh được lựa chọn có tuổi trung bình và tỷ lệ nam/nữ tương ứng nhóm bệnh để phân tích đa hình gen STAT4.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: mô tả cắt ngang có đối chứng. Nghiên cứu hồi cứu.

Các bước tiến hành nghiên cứu: hồi cứu từ hồ sơ bệnh án thu thập các thông tin:.

- Triệu chứng lâm sàng, cận lâm sàng.

- Các bước phân tích đa hình gen STAT4 tại Trung tâm Gen-Protein Trường Đại học Y Hà Nội.

+ Tách chiết DNA từ mẫu máu toàn phần bằng kit Wizard® Genomic DNA Purification (Promega Corporation, USA). Lấy 2µl sản phẩm DNA tách chiết để kiểm tra độ tinh sạch và nồng độ DNA bằng phương pháp đo mật độ quang OD bằng máy NanoDrop 1000 (Thermo).

+ Thiết kế mỗi PCR cho phản ứng PCR-RFLP.

+ Dùng phản ứng nhân gen (PCR) để khuếch đại đoạn gen chứa đa hình nucleotide đơn (SNP): phản ứng khuếch đại DNA có chứa các đa hình bằng phương pháp PCR có điều kiện như sau:

95°C – 5 phút; (95°C – 30 giây; Tm (58°C) – 30 giây; 72°C – 30 phút) x 35 chu kỳ; 72°C – 5 phút. Sau đó giữ sản phẩm ở 4°C. Sử dụng 3 µl - 5 µl sản phẩm PCR ủ với enzyme cắt.

+ Cắt giới hạn HpyCH4III (Promega, USA); enzyme này nhận biết vị trí cắt ACN/GT có SNP rs7582694 của gen STAT4.

+ Sản phẩm cắt với enzyme được điện di trên gel agarose 3%. Sau khi chạy điện di, tiến hành đọc kết quả dưới máy đọc UV.

+ Kiểm tra ngẫu nhiên 05 mẫu với các kiểu gen khác nhau: CG, GG, CC của đa hình rs7582694 gen STAT4 bằng phương pháp giải trình tự gen Sanger để kiểm tra độ chính xác của phương pháp RFLP-PCR.

Giải trình tự Sanger: Trình tự nucleotide quan tâm được xác định trên nguyên tắc của phương pháp Sanger: tạo ra các đoạn DNA một sợi hơn kém nhau một nucleotide, kết thúc bởi các ddNTP đã được đánh dấu huỳnh quang. Chu trình nhiệt cho phản ứng PCR trong máy GenAmp® PCR Syst 9700 như sau: 96 °C - 1 phút; (96 °C - 10 giây; 50 °C - 5 giây; 60 °C - 4 phút) x 25 chu kỳ. Sau đó giữ sản phẩm ở 4 °C.

2.3. Tiêu chuẩn chẩn đoán

- Tiêu chuẩn chẩn đoán lupus ban đỏ hệ thống: chẩn đoán LBDHT dựa theo tiêu chuẩn SLICC 2012 gồm 11 tiêu chuẩn lâm sàng và 6 tiêu chuẩn cận lâm sàng, chẩn đoán xác định khi có ít nhất 4 tiêu chuẩn (có ít nhất 1 tiêu chuẩn lâm sàng và 1 tiêu chuẩn cận lâm sàng) [6].

- Chẩn đoán VTL: bệnh nhân được chẩn đoán VTL khi được chẩn đoán LBDHT theo SLICC 2012 kèm theo có protein niệu 24 giờ $\geq 0,5$ gr, có thể có kèm theo suy thận hoặc các biểu hiện thận khác như: đái máu, trụ niệu,...

2.4. Xử lý số liệu. Các số liệu được quản lý trên phần mềm STATA 12.0

- Tính số trung bình cộng, độ lệch chuẩn:

+ So sánh 2 nhóm: t-student test và Mann Whitney test.

+ So sánh >2 nhóm: ANOVA test và Kruskal Wallis test.

- Tính tỷ lệ phần trăm, so sánh tỷ lệ phần trăm: χ^2 và Fisher's exact test.

- Tính chỉ số nguy cơ OR (Odds Ratio): phương trình hồi quy Logistic.

- Kết quả kiểm định được đánh giá có ý nghĩa thống kê với giá trị $p < 0,05$ (độ tin cậy trên 95%).

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Kết quả xác định đa hình rs7582694 gen STAT4 bằng kỹ thuật PCR-RFLP. Sử dụng kỹ thuật enzym cắt giới hạn PCR-RFLP. Enzym HpyCH4III nhận biết cắt ACN/GT tại vị trí đa hình rs7582694 gen STAT4. Điện di sản phẩm trên agarose 3% và chụp hình bằng hệ thống EC3 Imaging system.

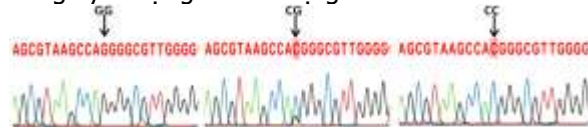
(+) C1 C2 C3 C4 C5 P1 P2 P3 P4 P5 MK



Hình 1. Sản phẩm cắt enzym tại vị trí rs7582694 của gen STAT4 bằng enzym HpyCH4III

Kết quả giải trình tự kiểm tra độ đặc hiệu của sản phẩm PCR-PRFP.

Kết quả cắt enzym giới hạn tại vị trí rs7582694 của gen STAT4 được kiểm tra lại bằng kỹ thuật giải trình tự gen.



Hình 2. Kết quả giải trình tự sản phẩm PCR chứa rs7582694 của gen STAT4 tương ứng với kiểu gen GG, CG, CC

Bảng 1. Tỷ lệ kiểu gen STAT4 vị trí rs7582694 nhóm nghiên cứu

Kiểu gen	Bệnh (n=152) n (%)	Chứng (n=76) n (%)	OR (95%CI)	p
G/G	60 (39,5)	43 (56,6)	1	
C/G	87 (57,2)	32 (42,1)	1,95 (1,11-3,42)	0,02*
C/C	5 (3,3)	1 (1,3)	3,58 (0,40-31,8)	0,25
C/G+ C/C	92 (60,5)	33 (43,4)	2,0 (1,14-3,19)	0,015*

3.2. Tỷ lệ kiểu gen STAT4 vị trí rs7582694 nhóm nghiên cứu. Nhóm bệnh

Bảng 2. Phân bố tính đa hình rs7582694 gen STAT4 với đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng

Triệu chứng	GG (n=60) n (%)	GC (n=87) n (%)	CC (n=5) n (%)	GC/GG OR(95%CI) p	CC/GG OR(95%CI) p	GC+CC/GG OR(95%CI) p
Ban	30 (50,0)	51 (58,6)	4 (80,0)	1,42(0,73-2,76) 0,3	4(0,4-39,74) 0,2	1,49(0,77-2,88) 0,24
Da nhạy cảm ánh sáng	31 (51,7)	41 (47,1)	0	0,83(0,43-1,62) 0,59	-	0,75(0,39-1,45) 0,39
Viêm khớp	11 (18,3)	17 (19,5)	0	1,08(0,46-2,52) 0,86	-	1,01(0,43-2,34) 0,98
Tổn thương tâm thần kinh	3 (5,0)	3 (3,4)	1 (20,0)	0,68(0,13-3,51) 0,64	4,75(0,38-59,9) 0,18	0,86(0,19-4,02) 0,85
Tràn dịch màng phổi/tim	37 (61,7)	56 (64,4)	4 (80,0)	1,12(0,57-2,22) 0,74	2,49(0,25-24,35) 0,42	1,17(0,59-2,29) 0,66
Kháng thể ANA (+)	54 (90,0)	83 (95,4)	5 (100)	2,31(0,61-8,65) 0,2	-	2,44(0,65-9,17) 0,17
Kháng thể dsDNA (+)	54 (90,0)	83 (95,4)	5 (100)	2,32(1,15-4,69) 0,016*	-	2,51(1,24-5,06) 0,008*
Tăng huyết áp	25 (41,7)	40 (46,0)	3 (60,0)	1,19(0,61-2,32) 0,61	2,1(0,32-13,83) 0,43	1,23(0,64-2,38) 0,54
Hội chứng thận hư	32 (53,3)	49 (56,3)	3 (60,0)	1,13(0,58-2,19) 0,72	1,31(0,2-8,56) 0,78	1,14(0,59-2,19) 0,7

3.4. Mối liên quan giữa phân bố kiểu gen STAT4 và điểm SLEDAI.

Có 5 bệnh nhân mang alen C đều nằm trong nhóm bệnh nhân có điểm hoạt động cao và rất cao, tuy nhiên không tìm thấy sự khác biệt về tỷ lệ phân bố kiểu gen với mức độ hoạt động bệnh qua chỉ số SLEDAI, khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$ (Bảng 3).

Bảng 3. Mối liên quan giữa phân bố kiểu gen STAT4 và điểm SLEDAI

SLEDAI	GG (n=60) n (%)	GC (n=87) n (%)	CC (n=5) n (%)	GC/GG OR (95%CI) p	GC+CC/GG OR (95%CI) p
Hoạt động trung bình	8 (13,3)	12 (13,8)	0	1	1
Hoạt động cao	27 (45,0)	38 (43,7)	1 (20,0)	0,94 (0,34-2,61) 0,9	0,96 (0,35-2,67) 0,94
Hoạt động rất cao	25 (41,7)	37 (42,5)	4 (80,0)	0,99 (0,35-2,76) 0,98	1,1 (0,39-3,04) 0,86

3.5. Mối liên quan giữa tỷ lệ phân bố kiểu gen STAT4 và phân loại mô bệnh học theo ISN/RPS. 2003 Bệnh nhân mang alen C có nguy cơ gặp tổn thương thận class III cao

nhân VTL có kiểu gen C/G cao hơn nhóm chứng, khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Người mang alen C có nguy cơ mắc VTL cao gấp 2 lần người không mang alen C (95% CI: 1,14-3,19), với $p < 0,05$ (Bảng 1).

3.3. Phân bố tính đa hình gen STAT4 rs7582694 với đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng. Bệnh nhân có mang alen C tại vị trí 7582694 trên gen STAT4 có tỷ lệ dương tính với kháng thể kháng dsDNA cao hơn bệnh nhân không mang alen C gấp 2,51 lần (95% CI: 1,24-5,06), $p = 0,008$ (Bảng 2).

gấp 11,4 lần so với bệnh nhân gặp tổn thương class I+II không mang alen C; với tổn thương class IV-S là 13 lần và IV-G là 8,9 lần, khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. (Bảng 4).

Bảng 4. Mối liên quan giữa tỷ lệ phân bố kiểu gen STAT4 và phân loại mô bệnh học theo ISN/RPS 2003

Phân loại	GG n=60	GC n=87	CC n=5	GC/GG OR	GC+CC/GG OR
-----------	---------	---------	--------	----------	-------------

class	n (%)	n (%)	n (%)	(95%CI) p	(95%CI) p
Class I+II	6 (10,0)	1 (1,2)	0 (0)	1	1
Class III	10 (16,7)	19 (21,8)	0 (0)	11,4 (1,2-108,3) 0,03*	11,4 (1,2-108,3) 0,03*
Class IV-S	12 (20,0)	24 (27,6)	2 (40,0)	12 (1,3-111,3) 0,03*	13 (1,41-120,3) 0,02*
Class IV-G	23 (38,3)	31 (35,6)	3 (60)	8,09 (0,91-71,9) 0,08	8,9 (1,001-78,6) 0,05*
Class V	0 (15,0)	12 (13,8)	0 (0,0)	8 (0,81-78,7) 0,08	8 (0,81-78,73) 0,08

IV. BÀN LUẬN

Gen STAT4 nằm trên nhiễm sắc thể 2q32.3, bao gồm 24 exon có kích thước 120 kb. STAT4 thuộc họ STAT được biểu hiện trong lympho bào, đại thực bào và các tế bào đuôi gai, mã hóa một nhân tố phiên mã nằm trong nguyên sinh chất. STAT4 truyền các tín hiệu nội bào gây ra bởi các cytokine bao gồm interleukin-12 (IL-12), IL-23, IL-27 và interferon typ 1 (IFN-1) [7]. Khi có tín hiệu từ cytokine, STAT4 được phosphoryl hóa và được vận chuyển vào nhân và đóng vai trò chính làm gia tăng tế bào Th1 phụ thuộc IL-12. Vì các tế bào Th1 và các tế bào Th17 liên quan đến các bệnh lý viêm mạn tính và tự miễn nên có thể đóng một vai trò quan trọng trong quá trình sinh bệnh của các bệnh này. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy có sự khác biệt trong phân bố kiểu gen STAT4 vị trí rs7582694 giữa nhóm bệnh nhân VTL với nhóm chứng. Cụ thể tỷ lệ phân bố kiểu gen bệnh/chứng như sau: kiểu gen GG 39,5%/ 56,6%; CG 57,2%/ 42,1%; CC 3,3%/ 1,3%. Người mang alen C có nguy cơ mắc VTL cao gấp 2 lần người không mang alen C (95% CI: 1,14-3,19), với $p < 0,05$. Nghiên cứu của Piotr Piotrowski và cộng sự cho thấy alen nguy cơ trên gen STAT4 rs7582694 có thể làm tăng nguy cơ mắc bệnh LBĐHT trong dân số Balan [5]. Điều này tương tự như nghiên cứu gần đây của tác giả Luan và cộng sự [8] trong khi nghiên cứu của chúng tôi những người mang alen C vị trí rs7582694 trên gen STAT4 có nguy cơ mắc bệnh cao gấp 2 lần so với những người không mang alen này. Không chỉ vị trí rs7582694 được đánh giá mà một số vị trí SNP khác trên STAT4 cũng được nghiên cứu, trong đó sự kết hợp của đa hình STAT4 G/T (rs7574865) với sự phát triển của LBĐHT cũng đã được quan sát ở các nhóm dân tộc châu Á khác như: Hồng Kông, Trung Quốc và Nhật Bản [6].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, những bệnh nhân có các kiểu gen STAT4 C/C hoặc G/C có nguy cơ đái máu và tỷ lệ kháng thể dsDNA cao hơn 2,5 lần so với nhóm không mang kiểu gen này, $p < 0,05$. Triệu chứng đái máu và dương tính với kháng thể dsDNA cũng là hai biểu hiện khá đặc trưng của tổn thương VTL. Một mối liên hệ giữa đa hình STAT4 G/C (rs7582694) hoặc STAT4 G/T (rs7574865) đối với việc sản

xuất kháng thể kháng dsDNA đã được tìm thấy ở người Thụy Điển và người Mỹ gốc châu Âu [9]. Gen STAT4 G/T (rs7574865) cũng có liên quan đến hội chứng kháng phospholipid ở các nhóm người Ý, cũng như việc sản xuất kháng thể kháng Sm ở nhóm bệnh nhân bắc Hán Trung Quốc [9]. Ngoài ra, các SNP khác trên STAT4 cũng tương quan với bệnh VTL, viêm khớp và sản xuất các kháng thể kháng SSA/B ở nhóm bệnh nhân bắc Hán Trung Quốc [6]. Sự khác nhau của các nghiên cứu trên gen STAT4 G/C (rs7582694) hoặc G/T (rs7574865) đối với các biểu hiện lâm sàng ở các dân tộc khác nhau có thể là kết quả từ các cơ chế khác nhau của các nhóm nghiên cứu, sự không đồng nhất di truyền hoặc tương tác của bệnh nhân với các yếu tố môi trường khác nhau.

Nghiên cứu di truyền của chúng tôi phù hợp với các nghiên cứu khác đã chứng minh kiểu gen trên STAT4 G/C (rs7582694) như một yếu tố nguy cơ đáng kể của tỷ lệ mắc LBĐHT. Hơn nữa, chúng tôi thấy rằng SNP này có thể liên quan đến triệu chứng nặng của bệnh LBĐHT qua thang điểm SLEDAI. Kết quả cho thấy mặc dù không tìm thấy sự khác biệt ở nhóm bệnh nhân mang alen nguy cơ C nhưng 5 bệnh nhân có kiểu gen đồng hợp tử C/C đều nằm ở nhóm bệnh nhân có điểm SLEDAI mức độ hoạt động cao và rất cao, trong đó 4/5 bệnh nhân kiểu gen C/C ở nhóm hoạt động rất cao. Cho dù sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê rất có thể do cỡ mẫu nghiên cứu của chúng tôi chưa lớn, nhưng cũng là một giả thiết cho việc sự xuất hiện của alen nguy cơ có thể làm tăng tình trạng nặng ở bệnh nhân LBĐHT cũng như VTL. Một số nghiên cứu khác trên thế giới cũng khẳng định sự xuất hiện của alen nguy cơ làm tăng khả năng xuất hiện một số triệu chứng nặng như tổn thương thận và thần kinh [10]; tổn thương da và huyết học; miễn dịch và một số loại kháng thể [9].

Đối tượng nghiên cứu của chúng tôi là nhóm bệnh nhân VTL, do vậy phân loại tổn thương thận theo ISN/RPS 2003 qua sinh thiết có ý nghĩa tiên lượng quan trọng với bệnh nhân. Kết quả cho thấy những bệnh nhân mang alen C có nguy cơ bị tổn thương thận nặng (class III; IV) cao từ 8,9 đến 11,4 lần so với bệnh nhân không mang alen này, khác biệt có ý nghĩa thống kê với