

2. **Barbara Austin** (2017). Primary Hyperparathyroidism A Case-based Review. Clinician Reviews.
3. **Witteveen J.E, Thiel S.V et al** (2013). Hungry bone syndrome: still a challenge in the post-operative management of primary hyperparathyroidism: a systematic review of the literature. European Journal of Endocrinology, 168, R45-R53.
4. **Angela A Khan, Yasmin Khatun, Abigail Walker et al** (2020). Role of Intraoperative PTH Monitoring and Surgical Approach in Primary Hyperparathyroidism. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26468374>. Journal, 22, 122-124.
5. **Vũ Trung Lương**. Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và đánh giá kết quả cắt u tuyến cận giáp tại khoa Tai Mũi Họng bệnh viện Bạch Mai. Y học thực hành (893) - số 11/2013, 2013: p. 81-84.
6. **Prasarttong-Osoth P, Wathanaoran P, Imruetaicharoenchoke W et al** (2012). Primary hyperparathyroidism: 11-year experience in a single institute in Thailand. International Journal of Endocrinology, 1-4.
7. **Bhansali A, Masoodi S.R, Reddy S et al** (2005). Primary hyperparathyroidism in north India: a description of 52 cases. Annals of Saudi Medicine, 25(1), 1-7.
8. **Alexander Shifrin** (2020). Atlas of Parathyroid Surgery – p: 173-185.

ĐẶC ĐIỂM ĐA HÌNH RS1333040 GEN ANRIL Ở NGƯỜI BỆNH NHỒI MÁU CƠ TIM CẤP TẠI BỆNH VIỆN ĐA KHOA HOÀN MỸ CỬU LONG

Trần Thị Thu Lan¹, Phạm Thị Ngọc Nga², Đỗ Hoàng Long²,
Trịnh Thị Hồng Cúa², Huỳnh Võ Hoài Thanh³, Dương Hồng Quân⁴

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Đa hình đơn nucleotide rs1333040 gen ANRIL được biết đến có liên quan với một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng ở người bệnh nhồi máu cơ tim (NMCT) cấp. **Mục tiêu:** Khảo sát đặc điểm đa hình rs1333040 gen ANRIL ở người bệnh nhồi máu cơ tim cấp tại Bệnh viện Đa khoa Hoàn Mỹ Cửu Long. **Đối tượng và phương pháp:** nghiên cứu mô tả cắt ngang, có phân tích trên 80 người bệnh. NMCT cấp được chẩn đoán và điều trị tại Bệnh viện Đa khoa Hoàn Mỹ Cửu Long. **Kết quả:** đối tượng nghiên cứu có tuổi trung bình 66,8±10,47; nam giới chiếm 58,8%. Tăng huyết áp (83,8%) và rối loạn lipid máu (80,0%) là các yếu tố nguy cơ bệnh mạch vành thường gặp nhất. 55,0% người bệnh thuộc nhóm nhồi máu cơ tim cấp không ST chênh lên. Đặc điểm đa hình rs1333040: kiểu gen TT, TC, CC lần lượt là 58,8%, là 33,7 %, 7,5%, kiểu alen T với 75,6%, alen C 24,4%. Nghiên cứu chưa ghi nhận sự khác biệt mang ý nghĩa thống kê giữa tỷ lệ 3 kiểu gen TT, TC và CC với các đặc điểm: tuổi, giới tính, thể lâm sàng và một số yếu tố nguy cơ tim mạch. **Kết luận:** Khảo sát đa hình rs1333040 ở 80 người bệnh NMCT cấp tại Bệnh viện Đa khoa Hoàn Mỹ Cửu Long ghi nhận kiểu gen TT và alen T chiếm tỉ lệ cao nhất. Cần nghiên cứu với cỡ mẫu lớn hơn để tìm hiểu mối liên quan giữa tỷ lệ đa hình với các nguy cơ tim mạch.

Từ khoá: nhồi máu cơ tim, ANRIL, rs1333040

SUMMARY

CHARACTERISTIC OF THE rs1333040 POLYMORPHISM OF THE ANRIL GENE IN HUMAN AMERICAN MISCELLANEOUS AT THE HOAN MY CUU LONG GENERAL HOSPITAL

Background: Single nucleotide polymorphism rs1333040 ANRIL gene is known to be associated with some clinical and subclinical features in patients with acute myocardial infarction. **Objectives:** To investigate the characteristics of rs1333040 ANRIL gene polymorphism in patients with acute myocardial infarction at Hoan My Cuu Long General Hospital. **Materials and methods:** a cross-sectional descriptive study with analysis on 80 patients with acute myocardial infarction diagnosed and treated at Hoan My Cuu Long General Hospital. **Results:** The study subjects had an average age of 66.8±10.47; Men accounted for 58.8%. Hypertension (83.8%) and dyslipidemia (80.0%) were the most common coronary heart disease risk factors. 55.0% of patients were in the non-ST-segment elevation acute myocardial infarction group. Characteristics of polymorphism rs1333040: genotype TT, TC, CC were 58.8%, 33.7%, 7.5%, respectively, T allele with 75.6%, C allele 24.4%. The study had not recorded a statistically significant difference between the rates of three genotypes TT, TC and CC with the following characteristics: age, sex, clinical forms and some cardiovascular risk factors. **Conclusion:** Surveying polymorphism rs1333040 in 80 patients with acute myocardial infarction at Hoan My Cuu Long General Hospital recorded the highest percentage of TT genotype and T allele. Further studies with larger numbers of patients are needed to determine the association of polymorphism rates with cardiovascular risks. **Keywords:** Acute myocardial infarction, ANRIL, rs1333040.

¹Trường Cao đẳng Y tế Cần Thơ

²Trường Đại học Y dược Cần Thơ

³Bệnh viện Đa khoa Hoàn Mỹ Cửu Long

⁴Trường Đại học Y tế công cộng

Chịu trách nhiệm chính: Phạm Thị Ngọc Nga

Email: ptnnga@ctump.edu.vn

Ngày nhận bài: 2.6.2023

Ngày phản biện khoa học: 18.7.2023

Ngày duyệt bài: 4.8.2023

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Nhồi máu cơ tim cấp là nguyên nhân hàng đầu gây tử vong ở các quốc gia phát triển và là gánh nặng bệnh tật ngày càng gia tăng ở các nước đang phát triển. Ở Việt Nam, NMCT cấp đang có xu hướng tăng nhanh. NMCT có thể di truyền, ngày càng có nhiều bằng chứng cho thấy tính đa hình di truyền trong các gen ứng viên có liên quan đến nguy cơ NMCT [1]. Nhiễm sắc thể 9p21.3 là một vị trí có nguy cơ mắc bệnh động mạch vành. Khoảng gen này kéo dài 58kb chứa một gen cho RNA không mã hóa dài (lncRNA) được gọi là ANRIL (RNA không mã hóa antisense trong locus INK4). Nhiều nghiên cứu đã chứng minh rằng các đa hình gen ANRIL có liên quan đến rối loạn mạch máu, đáng chú ý là bệnh động mạch vành, được coi là yếu tố nguy cơ gây ra các sự kiện đe dọa tính mạng như nhồi máu cơ tim và đột quỵ [2]. Các đa hình trong vùng khởi động lncRNA có thể tự thay đổi hoạt động phiên mã và do đó làm thay đổi mức độ biểu hiện của nó. Một số đa hình nhất định của ANRIL như rs4977574, rs1333040, rs1333042 và rs10757274 có làm tăng nguy cơ NMCT. Alen rs1333040 T là một chỉ số về tính nhạy cảm di truyền đối với NMCT, đặc biệt là ở người châu Á [3]. Nghiên cứu của chúng tôi được thực hiện với mục tiêu: *Khảo sát đặc điểm đa hình rs1333040 gen ANRIL ở người bệnh nhồi máu cơ tim cấp tại Bệnh viện Đa khoa Hoàn Mỹ Cửu Long, năm 2022-2023.*

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu:

Đối tượng: 80 người bệnh NMCT cấp được chẩn đoán và điều trị tại Bệnh viện Đa khoa Hoàn Mỹ Cửu Long từ tháng 12/2022 đến tháng 5/2023.

Tiêu chuẩn chọn mẫu: người bệnh được chẩn đoán NMCT cấp (gồm NMCT không ST chênh lên và NMCT ST chênh lên) theo tiêu chuẩn của Hội Tim mạch Hoa Kỳ/Trường môn tim mạch Hoa Kỳ 2016 (AHA/ACC) và đồng ý tham gia nghiên cứu.

Tiêu chuẩn loại trừ: người bệnh ung thư giai đoạn cuối; người bệnh hôn mê và người bệnh NMCT thứ cấp.

2.2. Phương pháp nghiên cứu:

Thiết kế nghiên cứu: mô tả cắt ngang, có phân tích.

Cỡ mẫu: 80 người bệnh.

Nội dung nghiên cứu:

- Đặc điểm của đối tượng nghiên cứu: tuổi, giới tính, thể lâm sàng, yếu tố nguy cơ tim mạch (hút thuốc lá, thừa cân, béo phì, tiền sử gia đình

mắc bệnh tim mạch, tăng huyết áp, đái tháo đường, rối loạn lipid máu).

- Đặc điểm đa hình rs1333040 gen ANRIL: tần số alen C và T và tỷ lệ kiểu gen TT, TC, CC, sự phân ly độc lập của các alen có tuân theo trạng thái cân bằng theo định luật Hardy-Weinberg.

- Liên quan tỷ lệ kiểu đa hình rs1333040 gen ANRIL với các đặc điểm của đối tượng nghiên cứu, bao gồm: tuổi, giới, thể bệnh và một số yếu tố nguy cơ tim mạch. Liên quan mang ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

Phương pháp thu thập và xử lý số liệu:

đa hình gen được xác định bằng kỹ thuật PCR-RFLP tại phòng sinh học phân tử, trường Đại học Y Dược Cần Thơ. Tất cả các số liệu được thu thập và xử lý bằng phần mềm SPSS 20.0. Kiểm định cân bằng Hardy-Weinberg đã được áp dụng để xác nhận sự phân ly độc lập của các alen (tuân theo trạng thái cân bằng định luật Hardy-Weinberg khi $p > 0,05$). Kiểm định Fisher's exact test để tìm sự khác biệt (có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$).

Đạo đức nghiên cứu: nghiên cứu được chấp thuận của Hội đồng đạo đức trong nghiên cứu Y sinh học, Đại học Y tế công cộng, số 225/2023/YTCC-HD3 ngày 10/5/2023, mã số 023-225/DD-YTCC.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm của đối tượng nghiên cứu

Bảng 1: Đặc điểm chung của đối tượng

Đặc điểm chung		Tần số (n)	Tỷ lệ (%)
Tuổi	Dưới 60 tuổi	20	25,0
	Từ 60 tuổi trở lên	60	75,0
	Trung bình	66,8±10,47	
Giới tính	Nam	67	58,8
	Nữ	33	41,2
Thể bệnh	NMCT cấp ST chênh lên	36	45,0
	NMCT cấp không ST chênh lên	44	55,0
Yếu tố nguy cơ	Hút thuốc lá	40	50,0
	Thừa cân - Béo phì	11	13,8
	Tiền sử gia đình mắc bệnh tim mạch	2	2,5
	Tăng huyết áp	67	83,8
	Đái tháo đường	27	33,8
	Rối loạn lipid máu	64	80,0

Nhận xét: tuổi trung bình của người bệnh là $66,8 \pm 10,47$, tỷ lệ mắc bệnh ở nhóm tuổi từ 60 tuổi trở lên. Nam giới chiếm tỷ lệ cao hơn nữ (58,8%). Trong 2 thể bệnh, người bệnh NMCT cấp không ST chênh lên chiếm tỷ lệ cao hơn (55,0%). Về một số yếu tố nguy cơ, NMCT cấp

có tăng huyết áp chiếm tỷ lệ rất cao 83,8%, rối loạn lipid máu là 80,0%, đứng thứ ba là đái tháo đường chiếm tỷ lệ 33,8%. Tỷ lệ người bệnh hút thuốc lá là 50,0%, thừa cân-béo phì chiếm 13,8%, tiền sử gia đình mắc bệnh tim mạch chiếm tỷ lệ rất thấp là 2,5%.

3.2. Đặc điểm đa hình rs1333040 gen ANRIL và một số yếu tố liên quan

- Tần số kiểu gen rs1333040 gen ANRIL trong nghiên cứu ở trạng thái cân bằng Hardy-Weinberg ($\chi^2 = 0,57, P = 0,45$).

- Đa hình rs1333040 gen ANRIL

Bảng 2: Đặc điểm đa hình rs1333040 gen ANRIL

Đặc điểm đa hình rs1333040 gen ANRIL	Tần số (n)	Tỷ lệ (%)
--------------------------------------	------------	-----------

Kiểu gen	CC	6	7,5
	TC	27	33,7
	TT	47	58,8
Alen	C	39	24,4
	T	121	75,6
Mô hình trội	TT + TC	74	92,5
	CC	6	7,5
Mô hình lặn	CC + TC	33	41,2
	TT	47	58,8

Nhận xét: tỉ lệ kiểu gen TT chiếm cao nhất là 58,8%; tỉ lệ kiểu alen chiếm nhiều nhất là kiểu alen T với 75,6%; mô hình trội TT+TC chiếm tỉ lệ cao nhất 92,5%, mô hình lặn TT chiếm tỉ lệ 58,8%.

- Liên quan giữa tỷ lệ đa hình rs1333040 của gen ANRIL với một số đặc điểm của đối tượng nghiên cứu

Bảng 3: Liên quan giữa tỷ lệ đa hình rs1333040 của gen ANRIL với một số đặc điểm

Đặc điểm đối tượng		Kiểu gen n (%)			p
		CC	TC	TT	
Giới tính	Nam	2 (33,3)	17 (63,0)	28 (59,6)	0,437
	Nữ	4 (66,7)	10 (37,0)	19 (40,4)	
Tuổi	< 60 tuổi	2 (33,3)	8 (29,6)	10 (21,3)	0,654
	≥60 tuổi	4 (66,7)	19 (70,4)	37 (78,7)	
Thể bệnh	NMCT cấp ST chênh lên	0 (0)	13 (48,1)	22(46,8)	0,76
	NMCT cấp không ST chênh lên	6 (100)	14 (51,9)	25 (53,2)	
Hút thuốc lá	Có	1 (16,7)	16 (59,3)	23 (48,9)	0,168
	Không	5 (83,3)	11 (40,7)	24 (51,1)	
Thừa cân béo phì	Có	2(33,3)	3 (11,1)	6 (12,8)	0,331
	Không	4 (66,7)	24 (88,9)	41 (87,2)	
Tiền sử gia đình	Có	0 (0)	0 (0)	2 (4,3)	0,598
	Không	6 (100)	27 (100)	45 (95,7)	
Đái tháo đường	Có	2 (33,3)	7 (25,9)	18 (38,3)	0,578
	Không	4 (66,7)	20 (74,1)	29 (61,7)	
Tăng huyết áp	Có	5 (83,3)	22 (81,5)	40 (85,1)	0,895
	Không	1 (16,7)	5(18,5)	7 (14,9)	
Rối loạn lipid máu	Có	4 (66,7)	22 (81,5)	38 (80,9)	0,687
	Không	2(33,3)	5 (18,5)	9 (19,1)	

Nhận xét: chưa ghi nhận sự khác biệt mang ý nghĩa thống kê giữa tỷ lệ các kiểu gen rs1333040 của gen ANRIL với các đặc điểm của đối tượng nghiên cứu: tuổi, giới tính, thể lâm sàng và một số yếu tố nguy cơ tim mạch.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm của đối tượng nghiên cứu. Trong tổng số 80 người bệnh NMCT cấp, độ tuổi từ 60 tuổi trở lên chiếm tỉ lệ cao hơn vì tuổi này phù hợp với cơ chế bệnh sinh của hiện tượng lão hóa, xơ vữa và xơ cứng mạch máu do quá trình lão hóa theo tuổi. Nam giới mắc bệnh nhiều hơn nữ giới có thể do lối sống nam giới có hút thuốc lá và uống nhiều bia rượu nên nguy cơ bệnh tim mạch nhiều hơn ở nữ giới. Kết quả này tương tự nghiên cứu của tác giả Nguyễn Văn Tín

[4] trên người bệnh NMCT cấp tuổi trung bình là 66,55±11,01, nam chiếm 59,3%, nữ chiếm 40,7%.

Các yếu tố nguy cơ và bệnh tim mạch kèm theo ở người bệnh NMCT cấp có tăng huyết áp, rối loạn lipid máu, và hút thuốc lá chiếm tỉ lệ cao, bên cạnh đó bệnh đái tháo đường cũng là yếu tố thường gặp trong nhồi máu cơ tim cấp. Kết quả này tương đồng với tác giả tác giả Trần Hòa [5] tăng huyết áp (68,8%), rối loạn lipid máu (38,9%), hút thuốc lá (36,3%). Tương tự, nghiên cứu của Abdul Ghaffar Memon [6], thì yếu tố nguy cơ tăng huyết áp chiếm tỷ lệ cao nhất 70,0%, kể đến là hút thuốc lá (59,0%), còn lại là đái tháo đường (30,0%). Trong các yếu tố nguy cơ liên quan đến bệnh tim mạch thì có một số yếu tố có thể thay đổi được như (tăng huyết áp, hút thuốc

lá, rối loạn lipid máu, chế độ ăn uống không lành mạnh và căng thẳng trong công việc), yếu tố không thể thay đổi được (tuổi, giới tính).

4.2. Đặc điểm đa hình rs1333040 gen ANRIL và một số yếu tố liên quan. Thực hiện kiểm định cân bằng Hardy-Weinberg đã được áp dụng để xác nhận sự phân ly độc lập của các alen C và T, với giá trị $\chi^2 = 0,57$ và $P = 0,45$ cho thấy quần thể người bệnh NMCT cấp tham gia trong nghiên cứu đạt trạng thái cân bằng theo định luật Hardy-Weinberg. Kết quả nghiên cứu ở bảng 2 cho thấy tỉ lệ kiểu gen TT chiếm cao nhất là 58,8%, kiểu gen TC thấp hơn là 33,7% và kiểu gen CC thấp nhất chỉ chiếm 7,5%. Kết quả này tương đồng với nghiên cứu của Lin Hu [7] (2019), nghiên cứu trên quần thể người Châu Á ghi nhận kiểu gen đồng hợp kiểu đại rs1333040 TT chiếm đa số, tiếp theo là kiểu gen dị hợp TC, và chiếm tỉ lệ thấp nhất là kiểu gen đồng hợp tử CC.

Nghiên cứu về mối liên quan giữa đa hình rs1333040 với một số đặc điểm và yếu tố nguy cơ ở người bệnh NMCT cấp trong cộng đồng người Hán [8], Hua và cộng sự ghi nhận có sự liên quan giữa kiểu gen rs1333040 (TT, TC và CC) với đặc điểm hút thuốc ≥ 20 điếu/ngày ($p < 0,017$); kiểu gen rs1333040 TT có tương quan thuận với nguy cơ mắc NMCT. Các yếu tố nguy cơ như: bệnh tiểu đường, huyết áp cao, hút thuốc, tuổi tác và kiểu gen TC có liên quan chặt chẽ với nguy cơ NMCT cấp, kiểu gen rs1333040 CC và tăng lipid máu có tương quan nghịch với nguy cơ NMCT cấp ($p < 0,05$). Tuy nhiên, kết quả ở bảng 3 trong nghiên cứu của chúng tôi chưa ghi nhận sự khác biệt mang ý nghĩa thống kê giữa tỷ lệ các kiểu gen rs1333040 của gen ANRIL với các đặc điểm của đối tượng nghiên cứu: tuổi, giới tính, thể lâm sàng và một số yếu tố nguy cơ tim mạch ($p > 0,05$). Nghiên cứu của Khadijeh Golabgir Khademi [9] cũng cho kết quả tương tự khi tiến hành phân tích kiểu gen cho đa hình rs1333040 ở quần thể người bệnh mắc động mạch vành ở Tây Nam Iran. Nhóm tác giả này không ghi nhận mối liên quan nào của đa hình rs1333040 với các đặc điểm về tuổi tác, giới tính, bệnh tiểu đường và tăng huyết áp ($p > 0,05$).

Đối với đa hình gen, bản chất của mỗi đa hình sẽ đặc trưng cho chủng tộc, địa lý, môi trường sống,... Đến thời điểm này, nghiên cứu về đa hình rs1333040 gen ANRIL ở người mắc bệnh NMCT cấp có lẽ là nghiên cứu đầu tiên ở Việt Nam. Và do hạn chế về cỡ mẫu (chỉ có 80 người bệnh NMCT cấp) tuy kết quả nghiên cứu chưa ghi nhận mối liên quan có ý nghĩa thống kê tỷ lệ

kiểu gen ở người bệnh NMCT cấp nhưng đây cũng sẽ là tiền đề ban đầu để triển khai những nghiên cứu tiếp theo có cỡ mẫu lớn hơn và chuyên sâu hơn.

V. KẾT LUẬN

Khảo sát đặc điểm đa hình rs1333040 gen ANRIL ở 80 người bệnh nhồi máu cơ tim cấp tại Bệnh viện Đa khoa Hoàn Mỹ Cửu Long, năm 2022-2023, kết quả cho thấy tần suất alen T và kiểu gen TT của rs1333040 chiếm tỷ lệ cao hơn alen C và 2 kiểu gen TC cũng như CC còn lại. Kết quả nghiên cứu chưa ghi nhận sự khác biệt mang ý nghĩa thống kê giữa tỷ lệ kiểu đa hình rs1333040 gen ANRIL với một số đặc điểm của người bệnh NMCT cấp.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. McPherson R, Pertsemlidis A, Kavaslar N, et al. (2007), A common allele on chromosome 9 associated with coronary heart disease. *Science*;316:1488–1491.
2. Myocardial Infarction Genetics Consortium; Rachel L. Ballantyne, Xuan Zhang MPR., et al. (2009), Genome-wide association of early-onset myocardial infarction with common single nucleotide polymorphisms, common copy number variants, and rare copy number variants. *Nat Genet*; 41(3):334–41
3. Zhang YN, Qiang B, Fu LJ. (2020), Association of ANRIL polymorphisms with coronary artery disease: A systemic meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*;99(42):e22569.
4. Nguyễn Văn Tín (2022), Đánh giá sự khác biệt về đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng ở bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp trên và dưới 65 tuổi tại bệnh viện đa khoa Hoàn Mỹ Cửu Long năm 2021 - 2022", *Tạp chí Y Dược Cần Thơ*, 55, tr.94-102.
5. Hòa Trần (2020), Nghiên cứu mối liên quan giữa kiểu gen giảm chức năng CYP2C19*2,*3 và tiên lượng ở bệnh nhân được can thiệp đặt stent động mạch vành có điều trị Clopidogrel. Luận án tiến sĩ Y học, Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh.
6. Abdul Ghaffar Memon & Muhammad Khan (2017), "Echocardiographic Correlation of Clips Classification to Assess Left Ventricular Function in Patients with Acute Myocardial Infarction", *Journal of American Science*, 13(7), pp.106-112.
7. Hu L, Su G, Wang X. (2019), The roles of ANRIL polymorphisms in coronary artery disease: a meta-analysis. *Biosci Rep*;39(12):BSR20181559.
8. Huang DL, Chen QF, Wang W, Huang Z, Li T, Li J, et al. (2018), Association of rs1333040 single nucleotide polymorphisms with susceptibility, risk factors, and clinical characteristics of acute myocardial infarction patients in a Chinese Han population. *Int J Clin Exp Pathol*;11(2):727–38.
9. Galehdari H, Yazdankhah S, Pourmahdi Borujeni M, et al. (2016), Association Study of rs1333040 and rs1004638 polymorphisms in the 9p21 Locus with Coronary Artery Disease in Southwest of Iran. *Iran Biomed J*, 20(2),pp 122-1.