

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

- 1. Organization WH.** Physical Activity. Accessed 2/1, 2023. <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/physical-activity>
- 2. Raikan Buyukavci SA, Ummuhan Akturk.** The relationship between musculoskeletal disorders and physical activity among nursing students. 2020; 9(2):462-7doi:10.5455/medscience.2020.09.9252
- 3. Reed JL, Prince SA, Pipe AL, et al.** Influence of the workplace on physical activity and cardiometabolic health: Results of the multi-centre cross-sectional Champlain Nurses' study. Int J Nurs Stud. May 2018;81: 49-60. doi: 10.1016/j.ijnurstu.2018.02.001
- 4. Apichai Wattanapisit KF, U domainsak Saengow and Surasak Viitpongjinda.** Physical activity among medical students in Southern Thailand: a mixed methods study. BMJ Open 2018; 6(9) doi: <https://bmjopen.bmj.com/content/6/9/e013479>
- 5. Đặng Thị Thu Hằng.** Hoạt động thể lực của sinh viên hệ cử nhân dinh dưỡng Đại học Y Hà Nội. 2018;
- 6. Ngô Thị Tâm.** Thực Trạng Hoạt Động Thể Lực Của Sinh Viên Trường Đại Học Y Hà Nội Và Một Số Yếu Tố Liên Quan Năm 2022. Tạp chí Y học Cộng đồng. 2023;64(1)
- 7. Trần Thái Thanh PVC.** Thực trạng hoạt động thể lực của sinh viên Trường Cao đẳng y tế Đắk Lắk và một số yếu tố liên quan năm 2018. Tạp chí Y học thực hành. 2018;1076:42-45.
- 8. Phạm Việt Cường.** Thực trạng hoạt động thể lực và một số yếu tố liên quan của sinh viên trường cao đẳng y tế an giang năm 2020. Thư viện Y học. 2020;
- 9. Kokko S, Martin L, Geidne S, et al.** Does sports club participation contribute to physical activity among children and adolescents? A comparison across six European countries. Scandinavian journal of public health. 2019;47(8):851-858.
- 10. Telford RM, Telford RD, Cochrane T, Cunningham RB, Olive LS, Davey R.** The influence of sport club participation on physical activity, fitness and body fat during childhood and adolescence: The LOOK Longitudinal Study. Journal of science and medicine in sport. 2016;19(5):400-406.

## CHẤT LƯỢNG CUỘC SỐNG BỆNH NHÂN MỀ ĐAY MẠN TÍNH TỰ PHÁT VÀ ĐA HÌNH ĐƠN NUCLEOTIDE C5AR1 (RS11673309)

Trương Đức Hậu<sup>1</sup>, Huỳnh Thị Xuân Tâm<sup>1</sup>

## TÓM TẮT

**Mục tiêu:** Đánh giá điểm số chất lượng cuộc sống (DLQI) ở bệnh nhân mề đay mạn tính tự phát tại Việt Nam và mối liên hệ với đa hình đơn nucleotide C5AR1 (rs11673309). **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu cắt ngang mô tả 102 bệnh nhân CSU đến khám và điều trị tại bệnh viện Da Liễu thành phố Hồ Chí Minh từ tháng 03/2023 đến tháng 07/2023. Các bệnh nhân được thu thập bệnh sử và khám lâm sàng, sau đó lấy mẫu máu (2ml) và tiến hành xác định các biến thể đa hình đơn nucleotide C5AR1 (rs11673309) tại trung tâm nghiên cứu Y Sinh trường Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch. **Kết quả:** 102 bệnh nhân mề đay mạn tính tự phát với 29 nam và 73 nữ, độ tuổi trung bình là  $37,6 \pm 12,5$  tuổi. Nghiên cứu ghi nhận 3 kiểu gen TT, TG, GG. Kiểu gen TT chiếm tỷ lệ 32,4%, kiểu gen TG chiếm tỷ lệ 49,0%, kiểu gen GG chiếm tỷ lệ 18,6%. Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các kiểu gen trong đa hình đơn nucleotide rs11673309 với điểm số UAS ( $p = 0,144$ ). Điểm số chất lượng cuộc sống (DLQI) có trung vị là 13,0 [9,0;19,0] và có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa DLQI với các kiểu gen trong đa hình đơn nucleotide rs11673309 ( $p = 0,003$ ). **Kết luận:**

Nhóm bệnh nhân mang đa hình đơn nucleotide C5AR1 -1330TG có chất lượng cuộc sống kém nhất. Nghiên cứu này là tiền đề để mở ra các hướng nghiên cứu lớn hơn trong tương lai về mối liên hệ giữa đa hình đơn nucleotide C5AR1 (rs11673309) và bệnh mề đay mạn tính tự phát tại Việt Nam. **Từ khóa:** Mề đay mạn tính tự phát, C5AR1, -1330TG, UAS, DLQI.

## SUMMARY

### QUALITY OF LIFE OF PATIENTS WITH CHRONIC SPONTANEOUS URTICARIA AND THE SINGLE NUCLEOTIDE POLYMORPHISM RS11673309 OF C5AR1 GENE

**Objective:** To assess the Dermatology Life Quality Index (DLQI) of patients with chronic spontaneous urticaria in Vietnam and its relation with the single nucleotide polymorphism variants rs11673309 of C5AR1 gene. **Methods:** Cross-sectional study described 102 CSU patients who came for diagnosis and treatment at Ho Chi Minh City Hospital of Dermato Venereology from March 2023 to July 2023. These patients had their medical records collected and underwent clinical examinations before blood samples (2ml) were taken and identified the single nucleotide polymorphism variants rs11673309 of C5AR1 gene at the Biomedical Research Center in Pham Ngoc Thach University of Medicine. **Results:** Among 102 CSU patients, there were 29 men and 73 women, whose average age was  $37.6 \pm 12.5$ . The study records 3 genotypes, including TT, TG and GG. Genotype TT accounts for 32.4%, TG accounts for

<sup>1</sup>Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch

Chịu trách nhiệm chính: Huỳnh Thị Xuân Tâm

Email: tamhtx@pnt.edu.vn

Ngày nhận bài: 12.9.2023

Ngày phản biện khoa học: 30.10.2023

Ngày duyệt bài: 15.11.2023

49.0%, and GG takes up 18.6%. There is no statistical significance among the three genotypes in the single nucleotide polymorphism variants rs11673309 of C5AR1 gene with UAS ( $p = 0.144$ ). The median of the Dermatology Life Quality Index (DLQI) is 13.0 [9.0;19.0] and there is statistical significance regarding DLQI with genotypes in đa hình đơn nucleotide rs11673309 ( $p = 0,003$ ). **Conclusion:** Patients with đa hình đơn nucleotide C5AR1 -1330TG had the poorest life quality. This research can be a premise to facilitate further development and the relation between the single nucleotide polymorphism variants rs11673309 of C5AR1 gene and chronic spontaneous urticaria in Vietnam. **Keywords:** Chronic Spontaneous Urticaria, C5AR1, -1330TG, UAS, DLQI.

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Mề đay là một bệnh lý phổ biến, tỷ lệ hiện mắc của bệnh dao động trong khoảng 15-30% dân số trên thế giới. Và có khoảng 20% sẽ tiến triển tới Mề đay mạn tính tự phát (CSU: Chronic Spontaneous Urticaria)<sup>[7]</sup>. CSU ảnh hưởng đáng kể đến chất lượng cuộc sống của bệnh nhân <sup>[6]</sup>.

Cơ chế bệnh sinh của CSU còn chưa rõ ràng. Hoạt hoá tế bào mast là trung tâm bệnh sinh CSU, việc hoạt hoá có thể do nhiều yếu tố kích hoạt khác nhau, gồm cả miễn dịch và không miễn dịch. Có 2 kiểu mẫu (endotype) CSU trong cơ chế bệnh sinh được đề xuất: 1/CSU tự dị ứng (autoallergic CSU - type I): hay còn gọi là CSU liên quan tới IgE, IgE gắn lên đúng thụ thể FcεRIα của mình trên bề mặt tế bào mast, tuy nhiên do khiếm khuyết tín hiệu nội bào đã dẫn đến sự phóng thích hạt không phù hợp. 2/ CSU tự miễn type IIb (type IIb autoimmune CSU): sự hiện diện các tự kháng thể IgG, đôi khi là IgM và IgA, đã hoạt hoá trực tiếp hay gián tiếp (thông qua IgE) thụ thể IgE ái lực cao (FcεRIα) trên bề mặt tế bào mast, đã dẫn đến sự phóng thích hạt quá mức. Ngoài ra, để kích hoạt tế bào mast còn có thể thông qua tương tác giữa yếu tố bổ thể C5a và thụ thể bề mặt tế bào mast C5aR1<sup>[1,2]</sup>.

Complement component 5a (C5a: thành phần bổ thể 5a) là một peptid phổ biến xuất hiện trong phản ứng viêm, có nhiều chức năng sinh học quan trọng. Sự biểu hiện của thụ thể C5a (C5aR: Complement component 5a Receptor) trên bề mặt các tế bào viêm như tế bào mast hay basophil, đóng vai trò quan trọng trong việc kích hoạt và phóng thích hạt, từ đây giúp giải phóng histamine. C5aR ở người được mã hoá bởi đoạn gen C5AR1<sup>[5]</sup>.

Trên thế giới đã có công trình nghiên cứu cho thấy vai trò của đa hình đơn nucleotide C5AR1 trong cơ chế bệnh sinh và tiên lượng đáp ứng điều trị<sup>[7]</sup>. Nhằm đánh giá điểm số chất

lượng cuộc sống (DLQI) ở bệnh nhân mề đay mạn tính tự phát tại Việt Nam và mối liên hệ với đa hình đơn nucleotide C5AR1 (rs11673309), chúng tôi quyết định thực hiện nghiên cứu này.

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

**2.1. Đối tượng nghiên cứu.** Bệnh nhân mề đay mạn tính tự phát đến khám và điều trị tại bệnh viện Da Liễu TP. Hồ Chí Minh từ tháng 03/2023 đến tháng 07/2023.

### **Tiêu chuẩn nhận vào:**

- Bệnh nhân được chẩn đoán xác định Mề đay mạn tính tự phát.
- Bệnh nhân hay người giám hộ của bệnh nhân đồng ý tham gia nghiên cứu.
- Bệnh nhân là người Việt Nam, có 3 thế hệ trong gia đình sinh sống ở Việt Nam.
- Lớn hơn hoặc bằng 18 tuổi.

### **Tiêu chuẩn loại trừ**

- Mang thai, cho con bú.
- Bệnh nhân mắc các rối loạn tâm thần kinh.

### **2.2. Phương pháp nghiên cứu**

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

**Các bước tiến hành nghiên cứu.** Bệnh nhân đến khám và điều trị tại bệnh viện Da Liễu TP. Hồ Chí Minh từ tháng 03/2023 đến tháng 07/2023, đủ tiêu chuẩn chọn mẫu sẽ được giải thích cặn kẽ về nghiên cứu, nếu đồng ý, bệnh nhân ký vào biên bản đồng ý tham gia nghiên cứu. Bệnh nhân được phỏng vấn, thăm khám lâm sàng, và đánh giá điểm số UAS và DLQI.

Bệnh nhân đủ tiêu chuẩn chọn mẫu sẽ được lấy 2ml máu tĩnh mạch. Mẫu máu của bệnh nhân được đưa vào ống nghiệm chuyên biệt có chứa chất chống đông EDTA 1,5mg/ml.

Các xét nghiệm xác định đa hình đơn nucleotide của gen C5AR1 được tiến hành tại Trung tâm nghiên cứu Y Sinh, đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch. DNA của bệnh nhân được ly trích bằng máy Eppendorf Minispin plus VWR (Thermo Fisher Scientific, VWR, USA) sau đó được chẩn đoán SPN bằng QuantStudio 5 (Thermo Fisher Scientific, USA). Kết quả được nhận định dựa trên Ct của phản ứng PCR. Nếu bệnh nhân có kiểu gen đồng hợp tử, giá trị Ct

của phản ứng PCR ứng với allen hiện diện sẽ nhỏ hơn giá trị Ct của allen không hiện diện ít nhất 5 chu kỳ ( $\Delta Ct \geq 5$ ) hoặc phản ứng với allen không hiện diện âm tính. Nếu bệnh nhân có kiểu gen dị hợp tử, giá trị Ct của 2 phản ứng PCR là ngang nhau.

**Xử lý số liệu.** Số liệu được xử lý bằng phần mềm SPSS 26.0.

Các biến số định tính được trình bày dưới dạng tần số và tỉ lệ phần trăm.

Các biến số định lượng được trình bày dưới dạng giá trị trung bình và độ lệch chuẩn nếu là phân phối chuẩn và dạng trung vị, khoảng tứ phân vị nếu không phải phân phối chuẩn.

Dùng phép kiểm Chi bình phương ( $\chi^2$ ) hoặc phép kiểm định Fisher's (vòng trị nhỏ) để kiểm

định mối liên quan giữa 2 hay nhiều biến định tính.

Dùng phép kiểm Mann Whitney U, Kruskal Wallis để so sánh sự khác biệt giữa biến phụ thuộc có phân phối không chuẩn với các biến độc lập. Sự khác biệt được xem có ý nghĩa thống kê khi  $p < 0,05$  với độ tin cậy 95%.

**III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU**

Trong khoảng thời gian từ tháng 03/2023 đến tháng 07/2023, chúng tôi thu thập được 102 bệnh nhân thỏa tiêu chuẩn chọn mẫu và đồng ý tham gia nghiên cứu.

**Bảng 1: Phân bố Đa hình đơn nucleotide rs11673309 trên đối tượng nghiên cứu (n = 102)**

Đặc điểm	Tổng	rs11673309 TT (n=33)	rs11673309 TG (n=50)	rs11673309 GG (n=19)
Tần số	102	33	50	19
Tỷ lệ (%)	100	32,4	49,0	18,6

**Nhận xét:** Trong tổng số các đối tượng tham gia nghiên cứu, bệnh nhân mang kiểu gen rs11673309 TG chiếm tỷ lệ cao nhất khoảng 49%, kiểu gen rs11673309 TT chiếm tỷ lệ khoảng 32,4%, kiểu gen rs11673309 GG chiếm tỷ lệ thấp nhất khoảng 18,6%.

**Bảng 2: Đặc điểm dịch tễ của đối tượng nghiên cứu (n = 102)**

Đặc điểm	Tổng	rs11673309 TT (n=33)	rs11673309 TG (n=50)	rs11673309 GG (n=19)	Giá trị p
Tuổi (năm)	37,6 ± 12,5	33,5 ± 10,9	38,0 ± 11,0	43,8 ± 16,3	<b>0,015</b>
<b>Giới tính</b>					
Nam (%)	28,4	21,2	34,0	26,3	0,438
Nữ (%)	71,6	78,8	66,0	73,7	

**Nhận xét:** Độ tuổi trung bình của đối tượng tham gia nghiên cứu là 37,6 ± 12,5 tuổi, trong đó tuổi nhỏ nhất là 18 và tuổi lớn nhất là 70. Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tuổi giữa các kiểu gen rs11673309 với  $p = 0,015$ .

Đối tượng tham gia nghiên cứu là nữ nhiều hơn nam gồm: 73 nữ (71,6%) và 29 nam (28,4%). Tỉ số nữ:nam là 2,5:1. Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về phân bố giới tính giữa các kiểu gen rs11673309 với nhau.

**Bảng 3: Điểm số UAS và DLQI trên đối tượng tham gia nghiên cứu (n = 102)**

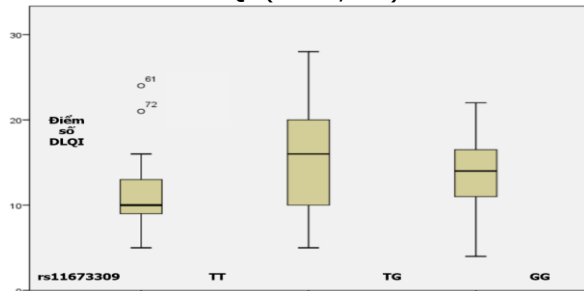
Đặc điểm	Tổng	rs11673309 TT (n = 33)	rs11673309 TG (n = 50)	rs11673309 GG (n = 19)	Giá trị p
UAS	3,7 ± 1,0	3,4 ± 0,9	3,8 ± 1,1	3,9 ± 1,0	0,144
DLQI	13,0 [9,0;19]	10,0 [9,0;13,5]	16,0 [10,0;20,0]	14,0 [11,0;16,5]	<b>0,003 *</b>

\*: Kruskal Wallis Test

**Nhận xét:** Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các đa hình đơn nucleotide rs11673309 với thang điểm UAS ( $p = 0,144$ ).

Điểm số chất lượng cuộc sống (DLQI) có trung vị là 13,0 [9,0;19,0]. Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các đa hình đơn nucleotide rs11673309 với DLQI ( $P = 0,003$ ).

**Hình 1: Mối liên hệ giữa điểm số chất lượng cuộc sống (DLQI) và các kiểu gen rs11673309**



**IV. BÀN LUẬN**

Cơ chế bệnh sinh chính xác của CSU hiện vẫn còn chưa rõ ràng, là bệnh lý có đa yếu tố: di truyền, tự miễn, môi trường. Có 2 kiểu mẫu (endotype) CSU trong cơ chế bệnh sinh được đề xuất: 1/ CSU tự dị ứng (autoallergic CSU - type I) liên quan đến khiếm khuyết tín hiệu nội bào: sự hoạt hoá không phù hợp phân tử spleen tyrosine kinase (SYK) và sự ức chế điều hoà âm tính "the Src homology 2(SH2)-containing inositol phosphatases (SHIP)". Hai phân tử trên đóng vai trò trong kiểm soát con đường tín hiệu phóng thích hạt của tế bào mast và basophil. Dẫn đến,

phóng thích hạt một cách tự nhiên  $\Rightarrow$  histamine, các sản phẩm trung gian quá trình viêm theo sau đó được tạo ra và hình thành triệu chứng mề đay. 2/ CSU tự miễn type IIb (type IIb autoimmune CSU): sự hiện diện các tự kháng thể IgG, đôi khi là IgM và IgA, đã hoạt hoá trực tiếp hay gián tiếp (thông qua IgE) thụ thể IgE ái lực cao (Fc $\epsilon$ RI $\alpha$ ) trên bề mặt tế bào mast, đã dẫn đến sự phóng thích hạt quá mức [1,2].

C5a là một cytokine hoá ứng động với neutrophil, eosinophil, monophil. Nó gây tăng tính thấm và giải phóng các yếu tố tiền viêm như IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ , and GM-CSF. Sự biểu hiện của thụ thể C5aR1 trên tế bào mast rất đa dạng, tùy thuộc vào hàm lượng protease trong quần thể tế bào đó: Tế bào mast ở da: có hàm lượng cao Tryptase (T), Chymase (C). Sự liên kết giữa yếu tố bổ thể C5a và thụ thể C5aR1 trên tế bào mast đã tạo ra sự phóng thích hạt và giải phóng cytokine. Tế bào mast ở đường tiêu hoá, phổi: có hàm lượng cao Tryptase (T), nhưng không có Chymas (C), dẫn đến sự thiếu hụt biểu hiện C5aR1 nên C5a không thể tác động.

Tế bào đích của C5a là tế bào mast, sau khi được kích hoạt dẫn đến hoá hướng động, phóng thích hạt và giải phóng các hoá chất tiền viêm. Sự gắn kết C5a và C5aR1 đã dẫn đến kết quả huy động Ca<sup>2+</sup> nội bào, ức chế hình thành cAMPs, hoạt hoá con đường tín hiệu MAPKs, PI3K, Akt và các con đường khác [4].

Gen C5AR1 tổng hợp nên thụ thể C5a1 (C5aR1: C5a Receptor 1). Thụ thể C5aR1 có ái lực cao với C5a, chịu trách nhiệm trong kích hoạt tiền viêm (proinflammatory). C5aR1 là một GPCRs được tìm thấy ở bộ gen, để nhận biết các peptide/protein nội sinh là các phân tử truyền tin của tế bào [3].

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận tỷ lệ kiểu gen rs11673309: -1330TT, -1330TG, -1330GG trong các đối tượng nghiên cứu lần lượt là 32,4%; 49,0%; 18,6%. Kết quả của chúng tôi khá là tương đồng với nghiên cứu của tác giả Siyu Yan và cộng sự (2014) trên dân số người Trung Quốc với kết quả như sau: 30,2%; 50,5%; 19,3% [7].

Thang điểm UAS đánh giá mức độ bệnh: trong nghiên cứu của chúng tôi không tìm thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa điểm số UAS và các kiểu gen rs11673309 trong đa hình đơn nucleotide C5AR1. Kết quả này cũng tương đồng với nghiên cứu của tác giả Siyu Yan và cộng sự (2014) [7].

Mặc dù, trong nghiên cứu của tác giả Siyu Yan và cộng sự (2014) không tìm thấy sự khác

biệt có ý nghĩa thống kê giữa điểm số DLQI với các kiểu gen rs11673309 [7]. Nhưng nghiên cứu của chúng tôi lại tìm thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa điểm số DLQI với các kiểu gen rs11673309 trong đa hình đơn nucleotide C5AR1 ( $p = 0,003$ ). DLQI trong nghiên cứu của chúng tôi có trung vị là 13,0 [9,0;19], nhóm kiểu gen -1330TG có điểm số DLQI cao nhất với trung vị là 16,0 [10,0;20,0]. Từ kết quả này, chúng tôi có thể gợi ý những bệnh nhân mang kiểu gen -1330TG có chất lượng cuộc sống kém hơn so với các kiểu gen còn lại và cần đánh giá, can thiệp điều trị tích cực hơn.

## V. KẾT LUẬN

Nhóm bệnh nhân mang kiểu gen -1330TG có chất lượng cuộc sống kém nhất. Việc đánh giá mối liên quan giữa đa hình đơn nucleotide C5AR1 (rs11673309) trên bệnh nhân mề đay mạn tính tự phát tại Việt Nam nên được thực hiện với cỡ mẫu lớn hơn, có nhóm chứng và so sánh với kết quả điều trị nhằm tìm ra thêm nhiều đặc điểm quan trọng khác biệt giữa các nhóm kiểu gen rs11673309, từ đó góp phần vào định hướng điều trị, kiểm soát bệnh và tiên lượng.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Altrichter, S.; Zampeli, V.; Ellrich, A.; Zhang, K.; Church, M.K.; Maurer, M.** IgM and IgA in addition to IgG autoantibodies against Fc $\nu$ arepsilonRI $\alpha$  are frequent and associated with disease markers of chronic spontaneous urticaria. *Allergy* 2020, 75, 3208–3215.
2. **Bracken S. J., S. Abraham, and A. S. MacLeod,** Autoimmune Theories of Chronic Spontaneous Urticaria, *Front Immunol.* 2019, 10: p.627.
3. **Das Aurosikha, Lalita Mohan Behera, and Soumendra Rana,** (2021) "Interaction of Human C5a with the Major Peptide Fragments of C5aR1: Direct Evidence in Support of "Two-Site" Binding Paradigm". *ACS Omega.* 6(35): p. 22876-22887.
4. **Heimbach L, Li ZW, Berkowitz P, Zhao ML, Li N, Rubenstein DS, et al.** The C5a receptor on mast cells is critical for the autoimmune skin-blistering disease bullous pemphigoid. *J Biol Chem* 2011;286:15003–09.
5. **Kaplan AP.** Chronic urticaria: pathogenesis and treatment. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:465–74. quiz 475.
6. **Metz Martin, et al.,** The Diagnostic Workup in Chronic Spontaneous Urticaria - What to Test and Why, *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice,* 2021, 9(6): p. 2274-2283.
7. **Siyu Yan and et al,** Influence of component 5a receptor 1 (C5AR1) 1330T/G polymorphism on non-sedating H1-antihistamines therapy in Chinese patients with chronic spontaneous urticaria, *Journal of Dermatological Science,* 2014, p240-245, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jdermsci.2014.09.012>.