BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO BỘ Y TẾ

ĐẠI HỌC Y DƯỢC THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH

TRẦN CÔNG DUY

NGHIÊN CỨU TÍNH ĐA HÌNH CỦA CÁC BIẾN THỂ GEN *AGT* M235T, *ACE* I/D VÀ *AGTR1* A1166C Ở BỆNH NHÂN NHỒI MÁU CƠ TIM CẤP

Ngành: Nội Khoa

Mã số: 9720107

TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

Thành phố Hồ Chí Minh - Năm 2024

Công trình được hoàn thành tại:

ĐẠI HỌC Y DƯỢC THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH

Người hướng dẫn khoa học:

GS.TS.BS. TRƯƠNG QUANG BÌNH

Phản biện 1: ……

Phản biện 2 …….

Phản biện 3: ……

Luận án sẽ được bảo vệ trước Hội đồng chấm luận án cấp trường họp tại ĐẠI HỌC Y DƯỢC THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH
vào hồi giờ ngày tháng năm

Có thể tìm hiểu Luận án tại thư viện:

- Thư viện Quốc gia Việt Nam
- Thư viện Khoa học Tổng hợp Thành phố Hồ Chí Minh
- Thư viện Đại học Thành phố Hồ Chí Minh

GIỚI THIỆU LUẬN ÁN

Lý do và tính cần thiết của nghiên cứu

Ngày nay, nhồi máu cơ tim (NMCT) cấp vẫn còn là một vấn đề sức khỏe cộng đồng với tỉ lệ mới mắc, biến chứng tử vong cao và làm giảm đáng kể chất lượng cuộc sống của bệnh nhân. NMCT cấp là một bệnh lý đa yếu tố với cơ chế phức tạp gồm sự tương tác giữa các yếu tố di truyền và yếu tố môi trường.

Các yếu tố di truyền có thể đóng góp khoảng 50 – 60% vào cơ chế bệnh sinh của NMCT. Ngoài ra, tiên lượng tử vong ở bệnh nhân NMCT cấp không chỉ phụ thuộc vào yếu tố nhân khẩu học, bệnh đồng mắc, đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và phương pháp điều trị mà còn bị ảnh hưởng bởi các yếu tố di truyền. Nhiều dấu ấn di truyền có liên quan đến NMCT cấp đã và đang được xác định, trong đó có gen mã hóa các thành phần của hệ renin–angiotensin–aldosterone (RAA).

Trong khoảng ba thập niên qua, các biến thể gen *AGT* M235T, *ACE* I/D và *AGTR1* A1166C đã được nghiên cứu ở các bệnh nhân NMCT cấp nhưng kết quả thay đổi giữa các quốc gia, vùng địa lý và chủng tộc khác nhau. Dữ liệu về tần suất kiểu gen và mối liên quan của các biến thể gen này với các đặc điểm và tiên lượng tử vong của NMCT cấp chưa được phát hiện đầy đủ ở các nước châu Á. Hơn nữa, việc nghiên cứu về các biến thể gen *AGT* M235T, *ACE* I/D và *AGTR1* A1166C có thể mang lại thông tin hữu ích cho cá thể hóa và tối ưu hóa điều trị và dự phòng NMCT cấp trong thời đại y học chính xác ngày nay.

Mục tiêu nghiên cứu

1. Xác định tỉ lệ kiểu gen của các biến thể gen *AGT* M235T, *ACE* I/D và *AGTR1* A1166C ở bệnh nhân NMCT cấp.

2. Khảo sát mối liên quan giữa kiểu gen của các biến thể gen *AGT* M235T, *ACE* I/D và *AGTR1* A1166C với các yếu tố nguy cơ bệnh mạch vành và đặc điểm tổn thương động mạch vành ở bệnh nhân NMCT cấp.

3. Khảo sát mối liên quan giữa kiểu gen của các biến thể gen *AGT* M235T, *ACE* I/D và *AGTR1* A1166C với tử vong do mọi nguyên nhân trong 12 tháng sau NMCT cấp.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

- Đối tượng nghiên cứu: những bệnh nhân từ 18 tuổi trở lên được chẩn đoán nhồi máu cơ tim cấp tại Khoa Nội Tim Mạch và Khoa Tim Mạch Can Thiệp, Bệnh viện Chợ Rẫy từ 01/01/2020 đến 30/09/2021.
- Phương pháp nghiên cứu: Đoàn hệ tiến cứu

Những đóng góp mới của nghiên cứu về mặt lý luận và thực tiễn

1. Xác định tỉ lệ kiểu gen của các biến thể gen *AGT* M235T (0,4% MM; 21,0% MT và 78,6% TT), *ACE* I/D (49,5% II; 35,9% ID và 14,6% DD) và *AGTR1* A1166C (89,8% AA; 9,1% AC và 1,1% CC) ở bệnh nhân NMCT cấp.

2. Biến thể gen *ACE* I/D và *AGTR1* A1166C có liên quan với đặc điểm tổn thương động mạch vành ở bệnh nhân NMCT cấp.

3. Biến thể gen *ACE* I/D có liên quan với tử vong do mọi nguyên nhân trong 12 tháng ở bệnh nhân NMCT cấp không sử

dụng thuốc ức chế men chuyển/chẹn thụ thể angiotensin II hoặc điểm GRACE lúc nhập viện < 153,5 điểm.

Bố cục của luận án

Luận án gồm 132 trang với các phần: Đặt vấn đề: 02 trang; Mục tiêu nghiên cứu: 01 trang; Tổng quan: 34 trang; Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: 22 trang; Kết quả: 34 trang; Bàn luận: 35 trang; Kết luận và kiến nghị: 03 trang. Luận án có 10 hình, 52 bảng, 7 biểu đồ, 3 sơ đồ và 205 tài liệu tham khảo, trong đó có 19 tài liệu tiếng Việt và 186 tài liệu tiếng Anh.

CHƯƠNG 1: TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1 Nhồi máu cơ tim cấp

1.1.1 Định nghĩa

Về mặt bệnh học, NMCT được định nghĩa là tình trạng hoại tử tế bào cơ tim do thiếu máu cục bộ kéo dài.

1.1.2 Cơ chế bệnh sinh

Trong hầu hết trường hợp, NMCT cấp xảy ra do nứt vỡ mảng xơ vữa động mạch dễ tổn thương hoặc xói mòn lớp nội mô động mạch vành.

1.1.3 Yếu tố nguy cơ

Các yếu tố nguy cơ kinh điển của NMCT là tăng huyết áp, đái tháo đường, rối loạn lipid máu, béo phì, hút thuốc lá, ít vận động thể lực và tiền sử gia đình bệnh mạch vành sớm. Ngoài các yếu tố môi trường, yếu tố di truyền đóng góp khoảng 50 - 60 % nguy cơ bệnh mạch vành/nhồi máu cơ tim.

1.1.4 Yếu tố tiên lượng tử vong

Tiên lượng tử vong ở bệnh nhân NMCT cấp dựa vào các yếu tố nguy cơ chính (như yếu tố nhân khẩu học, bệnh đồng mắc, đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và điều trị), các thang điểm tiên lượng nguy cơ và các dấn ấn di truyền mới nổi trong những năm gần đây.

1.2 Biến thể gen *AGT* M235T, *ACE* I/D và *AGTR1* A1166C

1.2.1. Sinh lý bệnh của hệ RAA trong nhồi máu cơ tim cấp

Hệ renin–angiotensin–aldosterone đóng vai trò quan trọng trong duy trì tính ổn định huyết động của cơ thể người thông qua điều hòa huyết áp động mạch, thăng bằng nước và điện giải. Hệ RAA được bắt đầu hoạt hóa sớm sau NMCT cấp. Sự hoạt hóa đó được xem là đáp ứng bù trừ và thích nghi để duy trì huyết áp và tưới máu hệ thống. Tuy nhiên, tình trạng hoạt hóa hệ RAA kéo dài có liên quan với tiên lượng xấu.

1.2.2 Các gen và biến thể gen của hệ RAA

1.2.2.1 Gen *AGT* và biến thể M235T

Gen *AGT* là một trong các gen được nghiên cứu nhiều nhất ở bệnh nhân NMCT cấp. Gen *AGT* nằm trên NST số 1, có chứa 5 exon và 4 intron, kéo dài 13 kb. Biến thể M235T (rs699) nằm tại vị trí nucleotide 704 trên exon 2 của gen *AGT* được quan tâm nhiều nhất. Biến thể gen M235T là sự thay đổi nucleotide Thymine thành Cytosine dẫn đến sự thay đổi axit amin tại bộ ba mã hóa 235 từ Methionine thành Threonine.

1.2.2.2 Gen *ACE* và biến thể I/D

Gen mã hóa men chuyển nằm trên nhánh dài nhiễm sắc thể

17 (17q23), chứa 26 exon và 25 intron. Gen *ACE* có tính đa hình cao và biến thể gen I/D là vị trí được nghiên cứu nhiều nhất. Tính đa hình của biến thể *ACE* I/D (rs1799752) là do sự thêm vào hoặc mất đi một đoạn DNA dài 287 bp trên intron 16.

1.2.2.3 Gen *AGTR1* và biến thể A1166C

Gen thụ thể angotenin II típ 1 (*AGTR1*) gồm 5 exon và 4 intron nằm trên nhánh dài NST số 3 (3q21-25) và có chiều dài hơn 55 kb. Gen *AGTR1* có 127 biến thể và 15 kiểu đa hình thêm/mất đoạn, trong đó biến thể gen A1166C (rs5186) được nghiên cứu nhiều nhất. Tính đa hình trong biến thể này là sự thay thế bazơ Adenine với Cytosine tại vị trí nucleotide 1166, nằm tại đầu tận cùng 5' của vùng không dịch mã 3' của gen *AGTR1*.

1.3 Tình hình nghiên cứu

1.3.1 Nghiên cứu nước ngoài

Các nghiên cứu cho thấy tỉ lệ kiểu gen *AGT* MM và *ACE* DD thấp nhất ở một số nước châu Á, trong khi kiểu gen *AGT* TT và *ACE* II ít gặp nhất ở các châu lục khác. Kiểu gen *AGTR1* CC ít phổ biến nhất ở các dân số châu Á lẫn các chủng tộc khác trên thế giới. Một số nghiên cứu nước ngoài đã được tiến hành để đánh giá mối liên quan của các biến thể gen *AGT* M235T, *ACE* I/D và *AGTR1* A1166C với các yếu tố nguy cơ bệnh mạch vành, tổn thương động mạch vành và tử vong sau NMCT cấp nhưng kết quả còn mâu thuẫn và ít dữ liệu ở dân số châu Á.

1.3.2 Nghiên cứu trong nước

Cho đến hiện tại, một nghiên cứu trong nước về các biến thể gen của hệ RAA ở bệnh nhân NMCT cấp là nghiên cứu bệnh

chứng xác định các biến thể gen *AGT* M235T, *ACE* I/D và *AGTR1* A1166C có phải là yếu tố nguy cơ của NMCT cấp. Nghiên cứu này cho thấy ở biến thể gen *AGTR1* A1166C, kiểu gen AC liên quan với nguy cơ NMCT cao hơn kiểu gen AA (OR = 8,826; KTC 95%: 1,01 – 76,96; P = 0,049). Tuy nhiên, mối liên quan giữa các biến thể gen này với các yếu tố nguy cơ bệnh mạch vành, đặc điểm tổn thương động mạch vành và tiên lượng tử vong sau NMCT cấp chưa được nghiên cứu ở nước ta.

CHƯƠNG 2:
ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1 Thiết kế nghiên cứu: Đoàn hệ tiến cứu

2.2 Thời gian và địa điểm nghiên cứu

- Thời gian: từ ngày 01/01/2020 đến 30/09/2021 và theo dõi tử vong trong 12 tháng từ ngày nhập viện

- Địa điểm: Khoa Nội Tim Mạch và Khoa Tim Mạch Can Thiệp, Bệnh viện Chợ Rẫy.

2.3 Đối tượng nghiên cứu

2.3.1 Tiêu chí chọn mẫu

❖ **Tiêu chuẩn chọn vào**

- Bệnh nhân đủ 18 tuổi trở lên
- Bệnh nhân được chẩn đoán xác định NCMT cấp theo định nghĩa toàn cầu lần thứ 4 năm 2018.
- Bệnh nhân đồng ý tham gia nghiên cứu.

❖ **Tiêu chuẩn loại trừ**

- Tiền sử NMCT, can thiệp mạch vành qua da và phẫu thuật bắc cầu mạch vành.
- Động mạch vành bình thường trên chụp động mạch vành cản quang
- Mất liên lạc trong quá trình theo dõi biến cố tử vong do mọi nguyên nhân

2.4 Cỡ mẫu của nghiên cứu

Cỡ mẫu của nghiên cứu là ≥ 526 bệnh nhân.

2.5 Phương pháp và công cụ đo lường, thu thập dữ liệu

2.5.1 Kỹ thuật chọn mẫu: chọn mẫu thuận tiện.

2.5.2 Cách thu thập dữ liệu

Bệnh nhân đủ tiêu chuẩn chọn mẫu được ghi nhận thông tin vào phiếu thu thập dữ liệu về các đặc điểm nhân khẩu học, yếu tố nguy cơ bệnh mạch vành, các thông số lâm sàng, cận lâm sàng, đặc điểm tổn thương động mạch vành và kiểu gen của các biến thể *AGT* M235T, *ACE* I/D và *AGTR1* A1166C.

Các bệnh nhân NMCT cấp được đánh giá tiên lượng bằng thang điểm GRACE và theo dõi tình trạng sống còn qua tái khám định kỳ, nhập viện tại Bệnh viện Chợ Rẫy hoặc liên lạc qua điện thoại.

2.5.3 Phương pháp xét nghiệm biến thể gen *AGT* M235T, *ACE* I/D và *AGTR1* A1166C

Kiểu gen của các biến thể gen *AGT* M235T, *ACE* I/D và *AGTR1* A1166C được xét nghiệm bằng phương pháp phản ứng

chuỗi polymerase tại Trung tâm Y Sinh Học Phân Tử, Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh.

2.6 Các biến số nghiên cứu

2.6.1 Tiêu chuẩn chẩn đoán nhồi máu cơ tim cơ tim cấp

Bệnh nhân được chẩn đoán NCMT cấp theo định nghĩa toàn cầu lần thứ 4: Phát hiện tăng và/hoặc giảm giá trị troponin tim với ít nhất một giá trị lớn hơn giới hạn trên khoảng tham chiếu của bách phân vị thứ 99 và ít nhất một trong các tiêu chuẩn sau:

- Triệu chứng thiếu máu cục bộ cơ tim
- Thay đổi thiếu máu cục bộ cơ tim mới trên điện tâm đồ (thay đổi ST-T mới hoặc blốc nhánh trái mới xuất hiện)
- Xuất hiện sóng Q bệnh lý
- Chứng cứ hình ảnh mới mất cơ tim sống còn hoặc rối loạn vận động vùng mới phù hợp với nguyên nhân thiếu máu cục bộ cơ tim
- Xác định huyết khối động mạch vành bằng chụp động mạch vành

2.6.2 Kết cục tử vong là tử vong do mọi nguyên nhân trong vòng 12 tháng từ ngày nhập viện. Tử vong được xác định bởi cơ sở y tế, người nhà của bệnh nhân hoặc chính quyền địa phương.

2.7 Quy trình nghiên cứu

Các bệnh nhân nhập Khoa Nội Tim Mạch và Khoa Tim Mạch Can Thiệp, Bệnh viện Chợ Rẫy được khai thác tiền sử, bệnh sử, khám lâm sàng, xét nghiệm thường quy, điện tâm đồ, men tim, siêu âm tim và chụp động mạch vành cản quang. Bệnh nhân NMCT cấp đủ tiêu chuẩn chọn vào và không có tiêu chuẩn loại

trừ được đưa vào danh sách đối tượng nghiên cứu. Tất cả bệnh nhân được lấy 2 ml máu tĩnh mạch để xét nghiệm các biến thể *AGT* M235T, *ACE* I/D và *AGTR1* A1166C. Bệnh nhân được ghi nhận thông tin vào phiếu thu thập dữ liệu soạn sẵn. Các đối tượng nghiên cứu được theo dõi tình trạng tử vong trong bệnh viện, thời điểm 30 ngày, 3 tháng, 6 tháng, 9 tháng và 12 tháng từ ngày nhập viện. Các dữ liệu thu thập được xử lý và phân tích theo các mục tiêu chuyên biệt đã đề ra.

2.8 Phương pháp phân tích dữ liệu

Số liệu được nhập bằng phần mềm Microsoft Excel 2013 và xử lý bằng phần mềm SPSS 22.0 for Windows.

2.9 Đạo đức trong nghiên cứu

Nghiên cứu được tiến hành với sự đồng ý của bệnh nhân và thân nhân. Tất cả chi phí xét nghiệm phát sinh do nghiên cứu được nghiên cứu viên chi trả. Đề cương chi tiết của luận án đã được xét duyệt theo quy trình đầy đủ và chấp thuận bởi Hội Đồng Đạo Đức trong Nghiên cứu Y Sinh Học.

CHƯƠNG 3: KẾT QUẢ

Trong thời gian nghiên cứu, chúng tôi tuyển chọn tổng số 548 bệnh nhân NMCT cấp tại Khoa Nội Tim Mạch và Khoa Tim Mạch Can Thiệp, Bệnh viện Chợ Rẫy.

3.1 Đặc điểm dân số nghiên cứu

Các bệnh nhân NMCT cấp trong nghiên cứu này có tuổi dao động từ 30 đến 90, với tuổi trung bình là 63,9 ± 11,6. Nam giới

chiếm tỉ lệ 71,5%. Yếu tố nguy cơ bệnh mạch vành thường gặp nhất là rối loạn lipid máu (89,1%) và tăng huyết áp (81,8%).

3.2 Tỉ lệ kiểu gen của các biến thể gen *AGT* M235T, *ACE* I/D và *AGTR1* A1166C ở bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp

Bảng 3.1 Tỉ lệ kiểu gen của *AGT* M235T, *ACE* I/D và *AGTR1* A1166C

Gen	Tần số (n = 548)	Tỉ lệ (%)
***AGT* M235T**		
MM	2	0,4
MT	115	21,0
TT	431	78,6
***ACE* I/D**		
II	271	49,5
ID	197	35,9
DD	80	14,6
***AGTR1* A1166C**		
AA	492	89,8
AC	50	9,1
CC	6	1,1

Đối với biến thể gen *AGT* M235T ở bệnh nhân NMCT cấp, kiểu gen TT chiếm tỉ lệ cao nhất và kiểu gen MM ít gặp nhất. Đối với biến thể gen *ACE* I/D, kiểu gen DD chiếm tỉ lệ thấp nhất và II có tỉ lệ cao nhất. Kiểu gen CC của biến thể gen *AGTR1* A1166C có tỉ lệ ít gặp nhất trong khi kiểu gen AA thường gặp nhất.

3.3 Mối liên quan giữa các biến thể gen *AGT* M235T, *ACE* I/D và *AGTR1* A1166C với yếu tố nguy cơ bệnh mạch vành và đặc điểm tổn thương động mạch vành ở bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp

3.3.1 Mối liên quan giữa các biến thể gen *AGT* M235T, *ACE* I/D và *AGTR1* A1166C với yếu tố nguy cơ bệnh mạch vành

Tất cả các mô hình di truyền không phát hiện mối liên quan giữa các biến thể gen và các yếu tố nguy cơ bệnh mạch vành của bệnh nhân NMCT cấp ($P > 0,05$).

3.3.2 Mối liên quan giữa các biến thể gen *AGT* M235T, *ACE* I/D và *AGTR1* A1166C với đặc điểm tổn thương động mạch vành

Mối liên quan giữa kiểu gen của biến thể gen *AGT* M235T với đặc điểm tổn thương động mạch vành của bệnh nhân NMCT cấp được phân tích theo mô hình di truyền lặn *AGT* TT so với MM+MT. Kết quả không phát hiện mối liên quan giữa *AGT* M235T và các đặc điểm tổn thương động mạch vành.

Bệnh nhân NMCT cấp mang kiểu gen *ACE* DD có điểm Gensini cao hơn người mang kiểu gen II+ID ($P = 0,037$) trong mô hình di truyền lặn. Bệnh nhân NMCT cấp mang kiểu gen ID có tỉ lệ hẹp ≥ 70% thân chung động mạch vành trái cao hơn người mang kiểu gen II trong mô hình di truyền đồng trội ($P = 0,021$). Biến thể gen ACE I/D không liên quan với tổn thương động mạch vành trong mô hình di truyền trội II so với ID+DD và mô hình đồng trội DD so với II.

Mối liên quan giữa kiểu gen của biến thể gen *AGTR1* A1166C với đặc điểm tổn thương động mạch vành của bệnh nhân NMCT cấp được phân tích theo mô hình di truyền trội AA so với AC+CC và mô hình đồng trội AA so với AC. Bệnh nhân mang kiểu gen *AGTR1* AC hoặc CC có tỉ lệ hẹp ≥ 90% động mạch xuống trước trái cao hơn người mang kiểu gen AA.

3.4 Mối liên quan giữa các biến thể gen *AGT* M235T, *ACE* I/D và *AGTR1* A1166C với tử vong do mọi nguyên nhân trong 12 tháng ở bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp

3.4.1 Tỉ lệ tử vong do mọi nguyên nhân trong 12 tháng ở bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp

Nghiên cứu của chúng tôi có 58 trường hợp tử vong do mọi nguyên nhân trong 12 tháng theo dõi, chiếm tỉ lệ 10,6%.

3.4.2 Mối liên quan giữa biến thể gen *AGT* M235T, *ACE* I/D và *AGTR1* A1166C với tử vong do mọi nguyên nhân trong 12 tháng ở bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp

Bảng 3.2 Mối liên quan giữa *AGT* M235T, *ACE* I/D và *AGTR1* A1166C với tử vong do mọi nguyên nhân trong 12 tháng qua phân tích hồi quy Cox đơn biến

Mô hình di truyền	n	HR	KTC 95%	P
TT sv MM+MT	548	0,864	0,448 – 1,665	0,661
DD sv II+ID	548	1,083	0,532 – 2,204	0,827
ID+DD sv II	548	1,411	0,837 – 2,380	**0,196**
DD sv II	351	1,290	0,600 – 2,775	0,515
ID sv II	468	1,461	0,835 – 2,558	**0,184**

AC+CC sv AA	548	0,984	0,423 – 2,292	0,971
AC sv AA	542	1,053	0,420 – 2,635	0,913

Qua phân tích hồi quy Cox đơn biến, biến thể gen *AGT* M235T, *ACE* I/D và *AGTR1* A1166C không liên quan có ý nghĩa thống kê với tử vong do mọi nguyên nhân trong 12 tháng ở bệnh nhân NMCT cấp, nhưng mô hình di truyền trội ID+DD so với II và mô hình đồng trội ID so với II có giá trị P < 0,2. Kết quả phân tích đa biến cho thấy biến thể gen *ACE* I/D không liên quan với tử vong do mọi nguyên nhân trong 12 tháng qua mô hình di truyền trội (ID+DD so với II) và mô hình di truyền đồng trội (ID so với II).

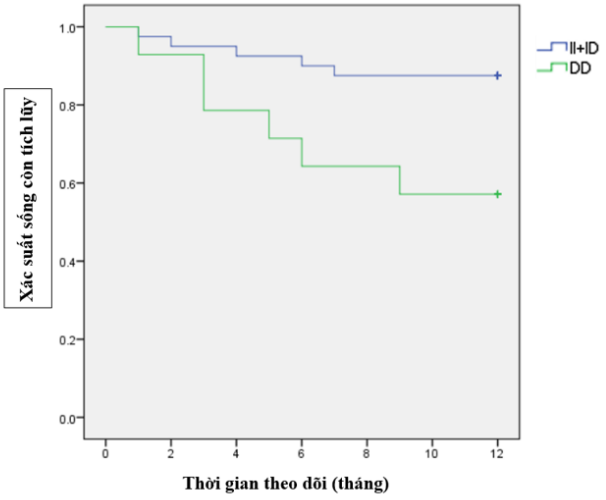
3.4.3 Mối liên quan giữa các biến thể gen *AGT* M235T, *ACE* I/D và *AGTR1* A1166C với tử vong do mọi nguyên nhân ở bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp theo phân tích tương tác gen–gen

Có 88 phối hợp giữa hai hoặc ba biến thể gen *AGT* M235T, *ACE* I/D và *AGTR1* A1166C sau khi loại trừ các phối hợp biến thể gen không xảy ra. Phân tích hồi quy Cox không phát hiện mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa các phối hợp biến thể gen *AGT* M235T, *ACE* I/D và *AGTR1* A1166C với tử vong do mọi nguyên nhân trong 12 tháng ở bệnh nhân NMCT cấp.

3.4.4 Mối liên quan giữa các biến thể gen *AGT* M235T, *ACE* I/D và *AGTR1* A1166C với tử vong do mọi nguyên nhân ở một số phân nhóm bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp

Để đánh giá rõ hơn về tương tác gen–môi trường đối với tử vong ở bệnh nhân NMCT cấp, chúng tôi phân tích mối liên quan

giữa các biến thể gen *AGT* M235T, *ACE* I/D và *AGTR1* A1166C với tử vong do mọi nguyên nhân ở các phân nhóm theo tình trạng sử dụng thuốc ức chế men chuyển/chẹn thụ thể angiotensin II (UCMC/CTTA), điểm GRACE, các yếu tố nguy cơ bệnh mạch vành (tăng huyết áp, đái tháo đường, rối loạn lipid máu,béo phì, hút thuốc lá và tiền sử gia đình bệnh mạch vành sớm).

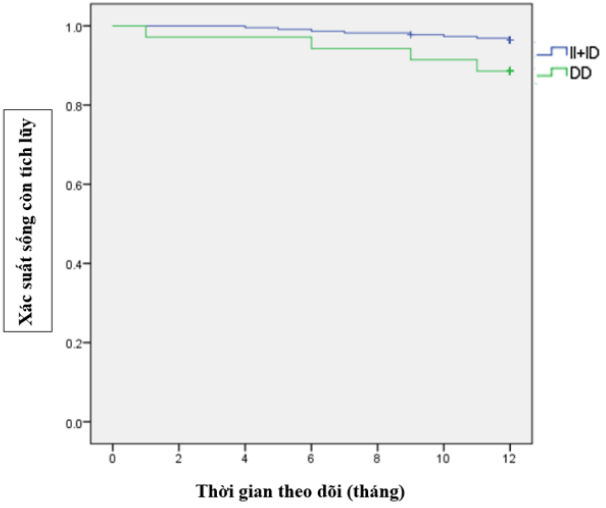


Số bệnh nhân nguy cơ							
II+ID	40	39	38	37	35	35	35
DD	14	13	11	10	9	8	8

Biểu đồ 3.1 Đường cong Kaplan-Meier ở nhóm bệnh nhân mang kiểu gen *ACE* DD so với II+ID không sử dụng thuốc UCMC/CTTA

Ở nhóm bệnh nhân không sử dụng thuốc UCMC/CTTA, bệnh nhân mang kiểu gen *ACE* DD có xác suất sống còn tích lũy

thấp hơn kiểu gen *ACE* II và ID (HR = 3,971; KTC 95%: 1,209 – 13,043; P = 0,023). Ở nhóm bệnh nhân không sử dụng thuốc UCMC/CTTA, 6 trong 14 trường hợp mang kiểu gen *ACE* DD tử vong do mọi nguyên nhân (42,9%) và 5 trong 40 trường hợp mang kiểu gen *ACE* II hoặc ID tử vong do mọi nguyên nhân (12,5%) (kiểm định log-rank P = 0,014).



Số bệnh nhân nguy cơ							
II+ID	225	225	225	223	221	219	217
DD	35	34	34	34	33	32	31

Biểu đồ 3.2 Đường cong Kaplan-Meier ở nhóm bệnh nhân mang kiểu gen *ACE* DD so với II+ID có điểm GRACE lúc nhập viện < 153,5

Phân tích dưới nhóm theo điểm GRACE lúc nhập viện, chúng tôi nhận thấy ở nhóm bệnh nhân có điểm GRACE lúc nhập

viện dưới mức trung vị (153,5 điểm), những bệnh nhân mang kiểu gen *ACE* DD có xác suất sống còn tích lũy thấp hơn kiểu gen *ACE* II và ID (HR = 3,346; KTC 95%: 1,008 – 11,114; P = 0,049); cụ thể là ở phân nhóm điểm GRACE lúc nhập viện < 153,5 điểm trong 12 tháng theo dõi, 4 trong 35 bệnh nhân mang kiểu gen *ACE* DD tử vong do mọi nguyên nhân (11,4%) và 8 trong 225 bệnh nhân mang kiểu gen *ACE* II và ID tử vong do mọi nguyên nhân (5,6%) (kiểm định log-rank P = 0,036).

Phân tích hồi quy Cox không phát hiện mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa các biến thể gen *AGT* M235T, *ACE* I/D và *AGTR1* A1166C với tử vong do mọi nguyên nhân ở bệnh nhân NMCT cấp trong các phân nhóm có hoặc không có các yếu tố nguy cơ bệnh mạch vành (tăng huyết áp, đái tháo đường, rối loạn lipid máu,béo phì, hút thuốc lá và tiền sử gia đình bệnh mạch vành sớm).

CHƯƠNG 4: BÀN LUẬN

4.1 Tỉ lệ kiểu gen của các biến thể gen *AGT* M235T, *ACE* I/D và *AGTR1* A1166C ở bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp

4.1.1 Tỉ lệ kiểu gen của biến thể gen *AGT* M235T

Đối với biến thể gen *AGT* M235T ở bệnh nhân NMCT cấp trong nghiên cứu của chúng tôi, kiểu gen TT chiếm tỉ lệ cao nhất (64,0%) và kiểu gen MM hiếm gặp (0,4%). Tần suất kiểu gen MM thấp nhất cũng tương tự các nghiên cứu khảo sát kiểu gen *AGT* M235T ở bệnh nhân Đông Á NMCT cấp với tỉ lệ 6,0% trong nghiên cứu của Kamitani A và cộng sự (cs) ở Nhật Bản và 2,7%

trong nghiên cứu của Ko YL ở Trung Quốc. Ngược lại, ở các nước khác, kiểu gen TT ít gặp nhất.

4.1.2 Tỉ lệ kiểu gen của biến thể gen *ACE* I/D

Đối với biến thể gen *ACE* I/D, kiểu gen DD chiếm tỉ lệ thấp nhất (14,6%) trong nghiên cứu này so với kiểu gen II (49,5%) và ID (35,9%). Tỉ lệ kiểu gen DD thấp nhất phù hợp với nghiên cứu ở các nước châu Á khác trên đối tượng NMCT cấp như nghiên cứu Yoshida M ở Nhật Bản (11,0%), Zhang Y ở Trung Quốc (23,7%) và Baruah S (12,0%) ở Ấn Độ. Tuy nhiên, nghiên cứu của chúng tôi và Baruah S có tỉ lệ kiểu gen II cao nhất, trong khi nghiên cứu của Yoshida M và Zhang Y có tỉ lệ kiểu gen ID cao nhất. Khác với dân số châu Á, nghiên cứu ở phương Tây hay châu Phi ghi nhận phân bố kiểu gen II thấp nhất ở bệnh nhân NMCT cấp.

4.1.3 Tỉ lệ kiểu gen của biến thể gen *AGTR1* A1166C

Theo nghiên cứu của chúng tôi, kiểu gen CC của biến thể gen *AGTR1* A1166C ít gặp nhất (1,1%). Đặc điểm này tương đồng với tất cả các nghiên cứu ở các chủng tộc khác nhau, không chỉ riêng các nghiên cứu ở châu Á. Trong các nghiên cứu ở Trung Quốc, Ấn Độ và Nhật Bản, kiểu gen CC xuất hiện với suất độ thấp nhất với tỉ lệ lần lượt là 0,2%; 0,6% và 0,6%. Ở châu Âu, tỉ lệ kiểu gen CC là 7,1% trong nghiên cứu của Tiret L và cs tại Pháp; 7,8% trong nghiên cứu của Kee F và cs tại Anh và 23,9% trong nghiên cứu của Kruzliak P và cs tại Slovakia. Ở châu Mỹ, Araujo MA và cs nhận thấy kiểu gen CC hiếm gặp nhất (10,0%)

ở bệnh nhân Brazil NMCT cấp. Ở châu Phi, các bệnh nhân Tunisia NMCT cấp có tỉ lệ kiểu gen CC thấp nhất (18,6%).

4.2 Mối liên quan giữa các biến thể gen *AGT* M235T, *ACE* I/D và *AGTR1* A1166C với yếu tố nguy cơ bệnh mạch vành và tổn thương động mạch vành ở bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp

4.2.1 Mối liên quan giữa các biến thể gen *AGT* M235T, *ACE* I/D và *AGTR1* A1166C với yếu tố nguy cơ bệnh mạch vành

Mối liên quan giữa biến thể gen *AGT* M235T, *ACE* I/D và *AGTR1* A1166C với các yếu tố nguy cơ bệnh mạch vành còn mâu thuẫn giữa các nghiên cứu. Mối liên quan này có thể dương tính ở các đối tượng chưa mắc NMCT cấp, trong khi các nghiên cứu ở bệnh nhân NMCT cấp hầu hết chưa phát hiện mối liên quan này. Điều này có thể được lý giải do sự khác nhau về tần suất kiểu gen ở các dân số nghiên cứu cũng như ở dân số NMCT cấp, tần suất cao của các yếu tố nguy cơ bệnh mạch vành làm cho sự khác biệt về phân bố kiểu gen không đạt mức ý nghĩa thống kê trong các mô hình di truyền.

4.2.2 Mối liên quan giữa các biến thể gen *AGT* M235T, *ACE* I/D và *AGTR1* A1166C với đặc điểm tổn thương động mạch vành

Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận mối liên quan giữa biến thể gen *ACE* I/D, *AGTR1* A1166C với đặc điểm tổn thương động mạch vành, trong khi chưa phát hiện mối liên quan này đối với biến thể gen *AGT* M235T. Kết quả trong y văn cũng không thống nhất về ảnh hưởng của các biến thể gen hệ RAA đối với tổn

thương động mạch vành có thể do sự khác nhau về phân bố kiểu gen ở các quốc gia, chủng tộc riêng biệt và tần suất của các yếu tố môi trường tác động đến xơ vữa động mạch vành.

4.3 Mối liên quan giữa các biến thể gen *AGT* M235T, *ACE* I/D và *AGTR1* A1166C với tử vong do mọi nguyên nhân trong 12 tháng ở bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp

4.3.1 Tỉ lệ tử vong do mọi nguyên nhân trong 12 tháng ở bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp

Các bệnh nhân trong nghiên cứu này được theo dõi 12 tháng từ ngày nhập viện và có tỉ lệ tử vong do mọi nguyên nhân là 10,6%. Theo các nghiên cứu trong và ngoài nước, tỉ lệ tử vong trong 12 tháng ở bệnh nhân NMCT cấp dao động trong khoảng 6,9 – 11,8%.

4.3.2 Mối liên quan giữa biến thể gen *AGT* M235T với tử vong do mọi nguyên nhân trong 12 tháng ở bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp

Trong nghiên cứu của chúng tôi, bệnh nhân NMCT cấp mang kiểu gen *AGT* TT có tỉ lệ tử vong khác biệt không có ý nghĩa thống kê so với kiểu gen MM và MT. Tuy nhiên, nghiên cứu của Goldenberg I và cs phát hiện kiểu gen TT tăng nguy cơ biến cố mạch vành (tử vong do bệnh mạch vành, NMCT không tử vong và đau thắt ngực không ổn định) (HR = 2,37; P = 0,04) ở bệnh nhân Da Đen NMCT cấp nhưng không liên quan ở người Da Trắng.

4.3.3 Mối liên quan giữa biến thể gen *ACE* I/D với tử vong do mọi nguyên nhân trong 12 tháng ở bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp

Nghiên cứu của chúng tôi không phát hiện mối liên quan giữa các kiểu gen của biến thể gen *ACE* I/D với tử vong do mọi nguyên nhân trong toàn bộ dân số NMCT cấp qua các mô hình di truyền: lặn (DD so với II+ID: P = 0,843), trội (II so với ID+DD: P = 0,212) và đồng trội (DD so với II: P = 0,513; ID so với II: P = 0,221). Lý do của kết quả âm tính này có thể là các bệnh nhân NMCT cấp trong nghiên cứu được điều trị chuẩn với các thuốc ức chế hệ RAA, kháng tiểu cầu kép, statin, chẹn beta và tái thông mạch vành.

Tuy nhiên, ở nhóm bệnh nhân không sử dụng thuốc ức chế men chuyển/chẹn thụ thể angiotensin II (n = 54), bệnh nhân mang kiểu gen *ACE* DD có nguy cơ tử vong trong 12 tháng cao gấp 3,879 lần so với bệnh nhân mang kiểu gen kiểu gen II và ID. Trong khi đó, ở nhóm bệnh nhân sử dụng thuốc ức chế men chuyển/chẹn thụ thể angiotensin II, các biến thể gen *AGT* M235T, *ACE* I/D và *AGTR1* A1166C không liên quan với tử vong do mọi nguyên nhân.

Ở những bệnh nhân NMCT cấp có điểm GRACE lúc nhập viện dưới mức trung vị (153,5 điểm) và mang kiểu gen *ACE* DD tăng 3,346 lần nguy cơ tử vong 12 tháng so với kiểu gen II và ID. Mối liên quan giữa biến thể gen *ACE* I/D với tử vong không có ý nghĩa thống kê ở nhóm NMCT cấp có điểm GRACE lúc nhập viện cao hơn mức trung vị. Đây là điều mới được phát hiện trong

nghiên cứu này vì các nghiên cứu khác không phân tích dưới nhóm theo điểm GRACE. Kết quả này gợi ý ở những bệnh nhân NMCT cấp được đánh giá nguy cơ tử vong không cao theo điểm GRACE thì vai trò tiên lượng tử vong của biến thể gen *ACE* I/D rõ ràng hơn.

4.3.4 Mối liên quan giữa kiểu gen của của biến thể gen *AGTR1* A1166C với tử vong do mọi nguyên nhân trong 12 tháng ở bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp

Biến thể gen *AGTR1* A1166C không liên quan với tử vong do mọi nguyên nhân trong 12 tháng ở bệnh nhân NMCT cấp trong nghiên cứu của chúng tôi khi phân tích mô hình di truyền trội (AC+CC so với AA) và mô hình di truyền đồng trội (AC so với AA). Mối liên quan âm tính này có thể được thể được lý giải bởi tỉ lệ cao bệnh nhân NMCT cấp được điều trị chuẩn với các thuốc ức chế men chuyển, chẹn thụ thể angiotensin II, kháng tiểu cầu kép, statin và tái thông mạch vành hoặc thời gian theo dõi chưa dài hạn.

HẠN CHẾ CỦA ĐỀ TÀI

Nghiên cứu của chúng tôi chỉ được thực hiện ở một trung tâm nên có thể không đại diện cho đặc điểm dân số nhồi máu cơ tim cấp và kiểu gen của các biến thể gen *AGT* M235T, *ACE* I/D và *AGTR1* A1166C ở Việt Nam.

Nhồi máu cơ tim cấp có cơ chế bệnh sinh phức tạp với sự tương tác giữa nhiều yếu tố và nhiều gen nên kiểu gen của các biến thể gen *AGT* M235T, *ACE* I/D và *AGTR1* A1166C có thể

không giải thích toàn diện các mối liên quan giữa các biến thể này với yếu tố nguy cơ bệnh mạch vành, đặc điểm tổn thương động mạch vành và tử vong do mọi nguyên nhân trong 12 tháng ở bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp.

Do hạn chế về sự sẵn có của kỹ thuật xét nghiệm sinh hóa nên chúng tôi không đánh giá các dấu ấn sinh học như nồng độ angiotensinogen, men chuyển và angiotensin II trong mối liên quan với kiểu gen của các biến thể gen *AGT* M235T, *ACE* I/D, *AGTR1* A1166C và các đặc điểm ở bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp.

Nghiên cứu này là nghiên cứu quan sát, không can thiệp vào chiến lược điều trị và sự tuân thủ điều trị đối với tình trạng tử vong của bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp. Ngoài ra, chúng tôi chưa khảo sát cụ thể mối liên quan giữa các biến thể gen với các biến cố tim mạch nặng như nhồi máu cơ tim tái phát, đột quỵ và tử vong do tim mạch.

KẾT LUẬN

1. Tỉ lệ kiểu gen của biến thể gen *AGT* M235T, *ACE* I/D và *AGTR1* A1166C ở bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp:

- Đối với biến thể gen *AGT* M235T, tỉ lệ của kiểu gen MM, MT và TT lần lượt là 0,4%; 21,0% và 78,6%.
- Đối với biến thể gen *ACE* I/D, tỉ lệ của kiểu gen II, ID và DD lần lượt là 49,5%; 35,9% và 14,6%.

- Đối với biến thể gen *AGTR1* A1166C, tỉ lệ của kiểu gen AA, AC và CC lần lượt là 89,8%; 9,1% và 1,1%.

2. Mối liên quan giữa biến thể gen *AGT* M235T, *ACE* I/D và *AGTR1* A1166C với các yếu tố nguy cơ bệnh mạch vành và đặc điểm tổn thương động mạch vành ở bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp

- Biến thể gen *AGT* M235T, *ACE* I/D *và AGTR1* A1166C không liên quan với các yếu tố nguy cơ bệnh mạch vành ở bệnh nhân NMCT cấp.

- Biến thể gen *AGT* M235T không liên quan với đặc điểm tổn thương động mạch vành của bệnh nhân NMCT cấp.

- Biến thể gen *ACE* I/D: Bệnh nhân NMCT cấp mang kiểu gen DD có điểm Gensini cao hơn người mang kiểu gen II hoặc ID (P = 0,037) trong mô hình di truyền lặn. Bệnh nhân NMCT cấp mang kiểu gen ID có tỉ lệ hẹp ≥ 70% thân chung động mạch vành trái cao hơn người mang kiểu gen II trong mô hình di truyền đồng trội (P = 0,017).

- Biến thể gen *AGTR1* A1166C: Bệnh nhân mang kiểu gen AC hoặc CC có tỉ lệ hẹp ≥ 90% động mạch xuống trước trái cao hơn người mang kiểu gen AA (P = 0,044).

3. Mối liên quan giữa biến thể gen *AGT* M235T, *ACE* I/D và *AGTR1* A1166C với tử vong do mọi nguyên nhân trong 12 tháng ở bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp

- Biến thể gen *AGT* M235T và *AGTR1* A1166C không liên quan với tử vong do mọi nguyên nhân trong12 tháng ở bệnh nhân NMCT cấp.

- Biến thể gen *ACE* I/D: ở nhóm NMCT cấp không sử dụng thuốc ức chế men chuyển/chẹn thụ thể angiotensin II, bệnh nhân mang kiểu gen *ACE* DD có tỉ lệ tử vong do mọi nguyên nhân trong 12 tháng cao hơn bệnh nhân mang kiểu gen *ACE* II hoặc ID (HR = 3,971; KTC 95%: 1,209 – 13,043; P = 0,023). Ở nhóm có điểm GRACE lúc nhập viện dưới mức trung vị (153,5 điểm), những bệnh nhân mang kiểu gen *ACE* DD có tỉ lệ tử vong do mọi nguyên nhân trong 12 tháng cao hơn bệnh nhân mang kiểu gen *ACE* II hoặc ID (HR = 3,346; KTC 95%: 1,008 – 11,114; P = 0,049).

KIẾN NGHỊ

Kiểu gen của biến thể gen *ACE* I/D có thể được cân nhắc xét nghiệm nếu bệnh nhân đồng ý để bổ sung thông tin đánh giá toàn diện bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp về đặc điểm tổn thương động mạch vành và tiên lượng tử vong ở bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp không sử dụng thuốc ức chế men chuyển/chẹn thụ thể angiotesin II hoặc có điểm GRACE lúc nhập viện dưới 153,5 điểm.

DANH MỤC CÔNG TRÌNH ĐÃ CÔNG BỐ CỦA TÁC GIẢ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN

1. Duy Cong Tran, Linh Hoang Gia Le, Truc Thanh Thai, Sy Van Hoang, Minh Duc Do, Binh Quang Truong. Association between *ACE* I/D genetic polymorphism and the severity of coronary artery disease in Vietnamese patients with acute myocardial infarction. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2023.10:1091612. doi:10.3389/fcvm.2023. 1091612.
2. Duy Cong Tran, Minh Duc Do, Linh Hoang Gia Le, Truc Thanh Thai, Sy Van Hoang, Binh Quang Truong. Predictive value of *ACE* I/D genetic polymorphism for 12-month all-cause mortality in patients with acute myocardial infarction. *Medicine*. 2023;102:35(e34976).
3. Trần Công Duy, Trương Quang Bình. Tỉ lệ kiểu gen và alen của điểm đa hình *AGT* M235T ở bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp. *Tạp chí Y Học Việt Nam*. 2022;513(2):163-166.
4. Trần Công Duy, Trương Quang Bình. Khảo sát biến thể gen *ACE* I/D ở bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp. *Tạp chí Y Học Việt Nam*. 2022;513(2):65-68.
5. Trần Công Duy, Trương Quang Bình. Tần suất kiểu gen của biến thể *AGTR1* A1166C ở bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp. *Tạp chí Y Học Việt Nam*. 2023;530 (1):48-51.
6. Trần Công Duy, Trương Quang Bình. Mối liên quan giữa biến thể gen *AGTR1* A1166C và các yếu tố nguy cơ bệnh mạch vành ở bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp. *Tạp chí Y Học Việt Nam*. 2023;530(2):180-184.