

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y DƯỢC CẦN THƠ



TRẦN NGUYỄN MINH KHOA

**NGHIÊN CỨU ĐA HÌNH *rs2383207* GEN ANRIL, MỘT SỐ YẾU TỐ
NGUY CƠ TIM MẠCH VÀ MỐI LIÊN QUAN VỚI MỨC ĐỘ HẸP ĐỘNG
MẠCH VÀNH Ở BỆNH NHÂN HỘI CHỨNG ĐỘNG MẠCH VÀNH MẠN
TẠI THÀNH PHỐ CẦN THƠ NĂM 2024-2025**

LUẬN VĂN THẠC SĨ Y HỌC

CẦN THƠ - 2025

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y DƯỢC CẦN THƠ



TRẦN NGUYỄN MINH KHOA

NGHIÊN CỨU ĐA HÌNH *rs2383207* GEN ANRIL, MỘT SỐ YẾU TỐ
NGUY CƠ TIM MẠCH VÀ MỐI LIÊN QUAN VỚI MỨC ĐỘ HẸP
ĐỘNG MẠCH VÀNH Ở BỆNH NHÂN HỘI CHỨNG ĐỘNG MẠCH
VÀNH MẠNH TẠI THÀNH PHỐ CẦN THƠ
NĂM 2024-2025

Chuyên ngành: NỘI KHOA

Mã số: 8720107

LUẬN VĂN THẠC SĨ Y HỌC

Người hướng dẫn khoa học:

PGS.TS.BS. TRẦN VIỆT AN

CẦN THƠ - Năm 2025

LỜI CAM ĐOAN

Tôi xin cam đoan đây là công trình nghiên cứu của riêng tôi, các kết quả nghiên cứu được trình bày trong luận văn là trung thực, khách quan và chưa từng được công bố ở bất kỳ nơi nào.

Tác giả luận văn

Trần Nguyên Minh Khoa

LỜI CẢM ƠN

Trong suốt quá trình học tập và hoàn thành luận văn tốt nghiệp, tôi đã nhận được sự chỉ dẫn, giúp đỡ tận tình của quý thầy cô, quý đồng nghiệp.

Tôi xin chân thành gửi lời cảm ơn đến Ban Giám hiệu, tập thể Khoa Y, Bộ môn Nội Trường Đại học Y Dược Cần Thơ, Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Cần Thơ, Bệnh viện Tim mạch thành phố Cần Thơ và Bệnh viện Đa khoa Trung Ương Cần Thơ.

Đặc biệt, tôi xin bày tỏ lòng kính trọng và biết ơn sâu sắc đến PGS.TS.BS. Trần Việt An, người thầy đã trực tiếp hướng dẫn tôi trong suốt quá trình học tập và thực hiện luận văn với tất cả nhiệt tình và tâm huyết.

Xin cảm ơn thư viện Trường Đại học Y Dược Cần Thơ đã cung cấp cho tôi nhiều tài liệu và thông tin quý giá. Tôi xin chân thành cảm ơn tất cả bệnh nhân và thân nhân của bệnh nhân đã đồng ý tham gia nghiên cứu và tạo điều kiện thuận lợi cho tôi trong quá trình thu thập số liệu.

Cuối cùng, xin cảm ơn nguồn động viên to lớn từ gia đình, bạn bè - những người đã luôn đồng hành và giúp đỡ tôi trong suốt thời gian qua.

Tác giả luận văn

Trần Nguyên Minh Khoa

MỤC LỤC

Trang

DANH MỤC CÁC CHỮ VIẾT TẮT

DANH MỤC CÁC BẢNG

DANH MỤC CÁC BIỂU ĐỒ, HÌNH ẢNH

MỞ ĐẦU

Chương 1: TỔNG QUAN TÀI LIỆU.....

1.1. Đại cương về hội chứng động mạch vành mạn..... 3

1.2. Đa hình rs2383207 gen ANRIL và một số yếu tố liên quan ở bệnh nhân hội chứng động mạch vành mạn..... 6

1.3. Một số yếu tố nguy cơ tim mạch ở bệnh nhân hội chứng động mạch vành mạn 13

1.4. Nghiên cứu trong và ngoài nước liên quan..... 15

Chương 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU.....

2.1. Đối tượng nghiên cứu 19

2.2. Phương pháp nghiên cứu..... 19

2.3. Vấn đề Y đức trong nghiên cứu 31

Chương 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu..... 32

3.2. Đặc điểm đa hình rs2383207 gen ANRIL ở bệnh nhân hội chứng động mạch vành mạn 37

3.3. Liên quan đặc điểm đa hình rs2383207 gen ANRIL, một số yếu tố nguy cơ tim mạch với mức độ tổn thương động mạch vành..... 38

Chương 4: BÀN LUẬN.....

4.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu..... 47

4.2. Đặc điểm đa hình rs2383207 gen ANRIL ở bệnh nhân hội chứng động mạch vành mạn 52

4.3. Liên quan giữa đa hình rs2383207 gen ANRIL, một số yếu tố nguy cơ tim mạch với mức độ tổn thương động mạch vành ở bệnh nhân hội chứng động mạch vành mạn	56
KẾT LUẬN	62
KIẾN NGHỊ	64
TÀI LIỆU THAM KHẢO	
PHỤ LỤC	
Phụ lục 1.	
Phụ lục 2.	
Phụ lục 3.	
Phụ lục 4.	

DANH MỤC CÁC CHỮ VIẾT TẮT

Tiếng Việt

BTM	Bệnh tim mạch
BTMXV	Bệnh tim mạch xơ vữa
CĐTN	Con đau thắt ngực
ĐTĐ	Đái tháo đường
NMCT	Nhồi máu cơ tim
NST	Nhiễm sắc thể
HCDMVM	Hội chứng động mạch vành mạn
THA	Tăng huyết áp

Tiếng Anh

BMI	Body mass index (Chỉ số khối cơ thể)
ESC	European Society of Cardiology (Hội tim mạch Châu Âu).
SNPs	Single Nucleotide Polymorphisms (Đa hình đơn nucleotide)
WC	Waist circumference (Chỉ số vòng eo)
CCS	Chronic Coronary Syndrom (Hội chứng động mạch vành mạn)

DANH MỤC CÁC BẢNG

	Trang
Bảng 1.1 Phân loại độ nặng CĐTĐN theo Hội Tim mạch Canada	5
Bảng 2.1. Tiêu chuẩn chẩn đoán đái tháo đường theo ADA.....	22
Bảng 3.1. Đặc điểm nơi sinh sống của đối tượng nghiên cứu.....	33
Bảng 3.2. Đặc điểm nghề nghiệp của đối tượng nghiên cứu	34
Bảng 3.3. Đặc điểm béo phì của đối tượng nghiên cứu	34
Bảng 3.4. Đặc điểm tăng huyết áp của đối tượng nghiên cứu	35
Bảng 3.5. Đặc điểm hút thuốc lá của đối tượng nghiên cứu	35
Bảng 3.6. Đặc điểm ít vận động của đối tượng nghiên cứu	36
Bảng 3.7. Đặc điểm đái tháo đường của đối tượng nghiên cứu.....	36
Bảng 3.8. Đặc điểm rối loạn lipid máu của đối tượng nghiên cứu.....	36
Bảng 3.9. Kiểu gen của đa hình rs2383207 gen ANRIL	37
Bảng 3.10. Kiểu alen của đa hình rs2383207 gen ANRIL.....	37
Bảng 3.11. Đặc điểm tổn thương mạch vành.....	38
Bảng 3.12. Số nhánh động mạch vành tổn thương	39
Bảng 3.13. Đặc điểm về sóng ST trên điện tâm đồ.....	39
Bảng 3.14. Đặc điểm về Sóng T trên điện tâm đồ	40
Bảng 3.15. Phân độ theo thang điểm SYNTAX I.....	40
Bảng 3.16. Liên quan giữa các kiểu gen của rs2383207 gen ANRIL với phân nhóm thang điểm SYNTAX I	41
Bảng 3.17. Liên quan giữa một số yếu tố nguy cơ tim mạch không thể thay đổi và liên quan phân nhóm thang điểm SYNTAX I.....	43
Bảng 3.18. Liên quan giữa một số yếu tố nguy cơ tim mạch có thể thay đổi và phân nhóm thang điểm SYNTAX I	44

Bảng 3.19. Liên quan giữa đặc điểm trên diện tâm đồ với phân nhóm thang điểm SYNTAX I.....	45
---	----

DANH MỤC CÁC BIỂU ĐỒ, HÌNH ẢNH

Trang

Hình 1.1. Mô hình dự đoán bệnh tim mạch mới tích hợp công nghệ gen và protein.....	7
Hình 1.2. (A) Vùng Chr9p21 mang nhiều yếu tố điều hòa và một số vị trí liên kết yếu tố phiên mã (TF). (B) Sơ đồ các phiên mã được mã hóa ở vùng 9p21 và gen ANRIL	11
Hình 1.3. Cụm gen INK4b-ARF-INK4a nằm trên nhiễm sắc thể 9p21.3 của con người.....	12
Hình 2 1. (A) Trình tự môi và trình tự mẫu dò của gen ANRIL trên Exon 13-19.....	27
Hình 2.2. (E), (F) Phân tích 11 nhóm chất biến đổi năm men PCR chẩn đoán. (G) Phân tích 30 cá thể His + chất biến đổi từ nhóm số 6. Bản sao số 25 dương tính với khoảng CAD	27
Biểu đồ 3.1. Phân bố nhóm tuổi đối tượng nghiên cứu.....	32
Biểu đồ 3.2. Đặc điểm về giới tính của đối tượng nghiên cứu.....	33
Biểu đồ 3.3. Phân nhóm thang điểm SYNTAX1	42

MỞ ĐẦU

Hội chứng động mạch vành mạn là bệnh lý liên quan đến sự mất ổn định tương đối của mảng xơ vữa động mạch vành, khi không có sự nứt vỡ đột ngột, sau giai đoạn cấp hoặc sau khi đã được can thiệp/phẫu thuật. Khi mảng xơ vữa tiến triển dần gây hẹp lòng động mạch vành một cách đáng kể (thường là hẹp trên 70% đường kính lòng mạch) thì có thể gây ra triệu chứng, điển hình nhất là đau thắt ngực/khó thở khi người bệnh gắng sức và đỡ khi nghỉ [1].

Trong những năm gần đây, bệnh động mạch vành đang ngày càng trở nên phổ biến và trở thành gánh nặng sức khỏe hàng đầu trên thế giới. Các hiểu biết về dịch tễ học cho thấy bệnh lý này đang dần trẻ hóa, với tỷ lệ đáng kể người mắc bệnh động mạch vành. Điều này có thể được giải thích là do các thay đổi đáng kể về thói quen ăn uống và lối sống, cùng với sự gia tăng của các yếu tố nguy cơ tim mạch như đái tháo đường, tăng huyết áp, hút thuốc lá. Để làm sáng tỏ vấn đề này, từ đó thiết lập các chiến lược can thiệp dự phòng, cải thiện tỷ lệ sống còn và chất lượng cuộc sống của người bệnh, nhiều nghiên cứu khảo sát về tỷ lệ hiện mắc, căn nguyên, tiên lượng và cách điều trị [2].

Có sự tác động qua lại giữa yếu tố di truyền và yếu tố môi trường trong cơ chế bệnh sinh của hội chứng động mạch vành mạn. Về mặt di truyền, hội chứng động mạch vành mạn có thể bị ảnh hưởng bởi biến thể di truyền hiếm gặp và phổ biến. Bên cạnh những dữ liệu tương đối đầy đủ về các biến thể di truyền hiếm gặp ví dụ như gen ANRIL là một RNA không mã hóa dài được phát hiện gần đây được mã hóa ở vùng nhiễm sắc thể 9p21. Vị trí này là điểm quan trọng về đa hình liên quan đến bệnh tật và đặc biệt là bệnh lý tim mạch, một số bệnh ung thư, đái tháo đường cùng một số bệnh lý ít gặp khác. Gen ANRIL đã được chứng minh là có khả năng điều chỉnh các chất ức chế khối u lân cận CDKN2A/B bằng cơ chế biểu sinh và do đó điều chỉnh sự tăng sinh và lão hóa tế bào. Tuy nhiên, vai trò rõ ràng của ANRIL trong sinh bệnh học của

những tình trạng này vẫn chưa được hiểu rõ. Các biến thể di truyền phổ biến trong quần thể như các đa hình đơn nucleotide vẫn đang là lĩnh vực tập trung của nhiều nhà nghiên cứu [6].

Bước vào kỉ nguyên của y học chính xác, việc áp dụng các xét nghiệm sinh học phân tử vào thực hành lâm sàng nhằm sàng lọc những bệnh nhân mang nhiều yếu tố nguy cơ tim mạch và mắc hội chứng động mạch vành mạn là một trong những chiến lược tiềm năng trong việc ngăn ngừa nguy cơ và giảm biến cố tim mạch.

Tại Việt Nam, chưa có nghiên cứu đa hình *rs2383207 gen ANRIL* và một số yếu tố nguy cơ tim mạch ở bệnh nhân hội chứng động mạch vành mạn hiện đang được nghiên cứu rất ít tại nước ta. Xuất phát từ những lý do trên, chúng tôi thực hiện nghiên cứu đề tài: **“Nghiên cứu đa hình *rs2383207 gen ANRIL*, một số yếu tố nguy cơ tim mạch và mối liên quan với mức độ hẹp động mạch vành ở bệnh nhân hội chứng động mạch vành mạn tại thành phố Cần Thơ năm 2024-2025”** với 2 mục tiêu chính:

1. *Mô tả tỷ lệ đa hình *rs2383207 gen ANRIL*, một số yếu tố nguy cơ tim mạch ở bệnh nhân hội chứng động mạch vành mạn tại thành phố Cần Thơ năm 2024-2025.*

2. *Tìm hiểu mối liên quan giữa đa hình *rs2383207 gen ANRIL*, một số yếu tố nguy cơ tim mạch với mức độ hẹp động mạch vành ở bệnh nhân hội chứng động mạch vành mạn tại thành phố Cần Thơ năm 2024-2025.*

Chương 1: TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. Đại cương về hội chứng động mạch vành mạn

1.1.1 Dịch tễ học

Trong những năm gần đây, bệnh động mạch vành đang ngày càng trở nên phổ biến và trở thành gánh nặng sức khỏe hàng đầu trên thế giới. Các hiểu biết gần đây về dịch tễ học cho thấy bệnh lý này đang dần trẻ hóa, với tỷ lệ đáng kể người mắc bệnh động mạch vành. Điều này có thể được giải thích là do các thay đổi đáng kể về thói quen ăn uống và lối sống, cùng với sự gia tăng của các yếu tố nguy cơ tim mạch như đái tháo đường, tăng huyết áp, hút thuốc lá. Để làm sáng tỏ vấn đề này, từ đó thiết lập các chiến lược can thiệp dự phòng, cải thiện tỷ lệ sống còn và chất lượng cuộc sống của người bệnh, nhiều nghiên cứu khảo sát về tỷ lệ hiện mắc, căn nguyên, tiên lượng và cách điều trị [2].

Thống kê tại Hoa Kỳ cho thấy vào năm 2000 có 35 triệu người (12,4% dân số) ≥ 65 tuổi, con số này sẽ gia tăng tới 71 triệu (19,6%) vào năm 2030. Bệnh tim mạch thường gặp nhất và cũng là nguyên nhân tử vong cao nhất ở người ≥ 65 tuổi. Tần suất bệnh động mạch vành là 50-60 % ở người ≥ 65 tuổi; ở tuổi này, 80% tử vong do bệnh tim mạch. Bệnh động mạch vành ở người cao tuổi thường nặng, tổn thương thường xảy ra ở cả 3 nhánh và thân chung ĐMV. Hai nghiên cứu hồi cứu từ 3 bệnh viện lớn tại Canada những năm 1990 cho thấy tỷ lệ bệnh nhân có hẹp động mạch vành ở bệnh nhân mắc bệnh động mạch vành (CAD) trên chụp động mạch vành dao động từ 33% đến 52%, tùy thuộc vào định nghĩa về CAD (hẹp $\geq 50\%$ hoặc $\geq 70\%$). Ở nước ta, hằng năm có khoảng 58,452 người tử vong do bệnh mạch vành, chiếm 11,58% tổng số tử vong do mọi nguyên nhân (theo WHO 2017) [3],[44].

1.1.2 Khái quát về hội chứng động mạch vành mạn

Bệnh tim thiếu máu cục bộ (hay còn gọi là bệnh mạch vành) được phân loại thành hai hội chứng: hội chứng mạch vành cấp và hội chứng mạch vành

mạn. Để có cách tiếp cận đúng hội chứng động mạch vành mạn, ngoài việc chẩn đoán đúng thì việc phân tầng nguy cơ rất quan trọng [4].

Theo Khuyến cáo của Hội Tim mạch Châu Âu năm 2019 (ESC) về hội chứng mạch vành mạn, có 06 bệnh cảnh lâm sàng có thể gặp ở người bệnh hội chứng động mạch vành mạn, gồm [4]:

1. Người bệnh nghi ngờ bệnh mạch vành và “ổn định” về mặt triệu chứng, đau ngực và/hoặc khó thở.
2. Người bệnh mới được chẩn đoán suy tim hoặc rối loạn chức năng thất trái và nghi ngờ suy tim hoặc rối loạn chức năng thất trái này do bệnh mạch vành.
3. Người bệnh hội chứng mạch vành cấp hoặc có tái tưới máu mạch vành <1 năm, không triệu chứng hoặc có triệu chứng ổn định.
4. Người bệnh hội chứng mạch vành hoặc có tái tưới máu mạch vành >1 năm, không triệu chứng hoặc có triệu chứng ổn định.
5. Người bệnh có đau thắt ngực và nghi ngờ do co thắt mạch vành hoặc bệnh lý vi mạch.
6. Các đối tượng không có triệu chứng nhưng tình cờ phát hiện qua kiểm tra sức khỏe.

Bệnh ĐMV mạn biểu hiện dưới 1 trong 3 dạng: cơn đau thắt ngực ổn định, đau thắt ngực thay đổi (Prinzmetal) và thiếu máu cơ tim thầm lặng.

- Lâm sàng [3]:

Bệnh sử cần khai thác 7 đặc điểm ở bệnh nhân có đau ngực: Vị trí sau xương ức, tính chất đau thắt, cường độ nhẹ tới trung bình, hướng lan cổ, hàm dưới, vai và cánh tay trái, thời gian thường <15 phút, hoàn cảnh khởi phát và làm giảm đau cơn xuất hiện khi có tăng nhu cầu tiêu thụ oxy, giảm khi nghỉ ngơi và ngậm nitroglycerin. Cơn đau thắt ngực (CĐTN) có thể điển hình, không điển hình hay đau ngực không do tim:

- + Đau, tức sau xương ức với tính chất cơn đau và thời gian điển hình.
- + Xảy ra khi gắng sức hoặc stress tình cảm.
- + Giảm khi nghỉ hoặc sử dụng nitroglycerine.
 - CĐTN điển hình: có 3 tiêu chuẩn trên.
 - CĐTN không điển hình: chỉ có 2 trong 3 tiêu chuẩn trên.
 - CĐTN không do tim: chỉ một hay không có tiêu chuẩn trên.

Mức độ nặng nhẹ về lâm sàng của CĐTN dựa vào bảng phân độ của Hội Tim mạch Canada được sử dụng nhiều nhất.

Bảng 1.1 Phân loại độ nặng CĐTN theo Hội Tim mạch Canada [3]

Độ I	Hoạt động thông thường không làm CĐTN (đi bộ, lên cầu thang). CĐTN xảy ra khi gắng sức nhiều hoặc nhanh
Độ II	Hạn chế nhẹ hoạt động. CĐTN khi đi bộ hơn 2 khu nhà hoặc leo hơn 1 tầng lầu với tốc độ bình thường và trong điều kiện bình thường.
Độ III	Hạn chế nhiều hoạt động. CĐTN khi đi bộ 1-2 khu nhà hoặc leo lên một tầng lầu với tốc độ bình thường và trong điều kiện bình thường.
Độ IV	CĐTN với mọi hoạt động, có thể cả khi nghỉ.

- Cận lâm sàng [3]:

+ Các xét nghiệm cơ bản bao gồm hemoglobin, đường máu khi đói và lipid máu.

+ Điện tâm đồ: Trên 50% bệnh nhân CĐTN ổn định có điện tâm đồ bình thường. Một số bất thường trên điện tâm đồ góp phần tăng khả năng chẩn đoán và tiên lượng CĐTN: sóng Q của NMCT cũ, block phân nhánh trái trước và block nhánh trái.

+ Điện tâm đồ gắng sức: điện tâm đồ gắng sức bằng xe đạp hay thảm lăn là một bài kiểm tra phổ biến và an toàn. Độ nhạy là 68% và độ chuyên biệt là 77%.

+ Siêu âm tim lúc nghỉ: hai chỉ định chính của siêu âm tim lúc nghỉ đối với bệnh nhân nghi có CĐTN ổn định:

- Lượng giá độ nặng của TMCB cơ tim trong CĐTN hoặc trong vòng 30 phút sau cơn đau.
- Ở bệnh nhân có âm thổi tâm thu, nghi hẹp ĐMC hay bệnh cơ tim phì đại, ở bệnh nhân có tiếng click hay âm thổi nghi sa van 2 lá.

+ Siêu âm tim gắng sức và xạ ký gắng sức: Siêu âm tim gắng sức và xạ ký gắng sức bằng vận động (xe đạp, thảm lăn) hoặc bằng thuốc (Dobutamine, Adenosine, Dipyridamole) có độ nhạy và độ chuyên >80%.

+ Holter điện tim: Có thể phát hiện những thời điểm xuất hiện TMCB trong ngày, rất có ý nghĩa ở những bệnh nhân bị co thắt ĐMV (hội chứng Prinzmetal) hoặc bệnh tim TMCB yên lặng. Ngoài ra, có thể phát hiện một số rối loạn nhịp tim.

+ Chụp động mạch vành: Chụp ĐMV là phương pháp thăm dò xâm nhập, là tiêu chuẩn vàng trong chẩn đoán bệnh ĐMV.

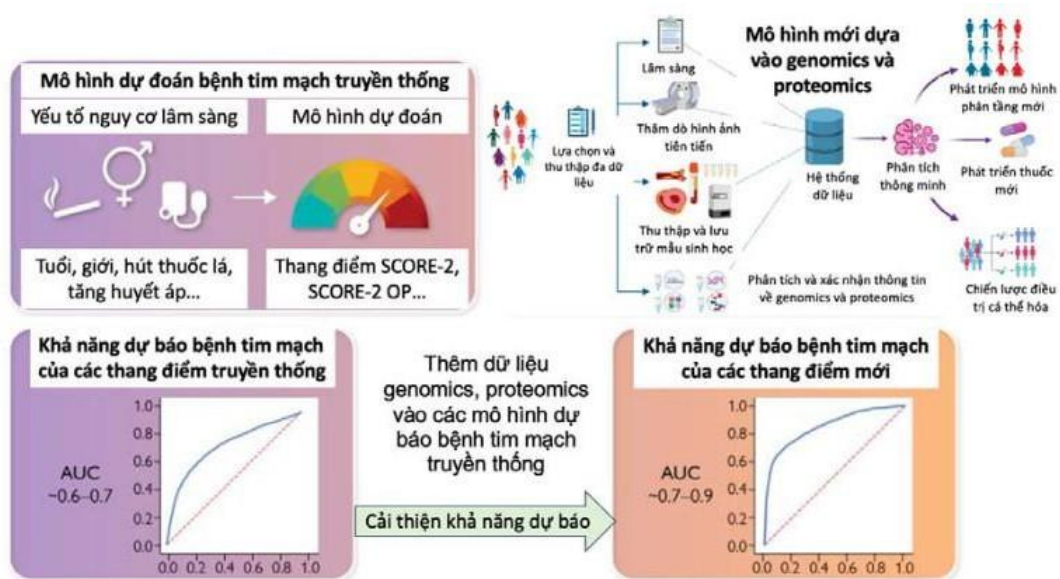
1.2. Đa hình *rs2383207* gen ANRIL và mối liên quan với bệnh nhân hội chứng động mạch vành mạn

1.2.1 Sơ lược các gen có liên quan đến bệnh lý tim mạch

Khoảng 50% nguy cơ mắc động mạch vành được cho là do yếu tố di truyền, trong khi hơn $\frac{2}{3}$ các bệnh tim mạch chia sẻ các cơ chế/gen liên quan hoặc SNP chung, theo phân tích đa bệnh lý di truyền. Các nghiên cứu về tương tác gene–môi trường (gene–environment interaction) cũng cho thấy tác động

của gen với hút thuốc, ô nhiễm không khí, hoạt động thể lực đến nguy cơ tim mạch.

Công nghệ gen và protein đã trở thành thành phần không thể thiếu của y học chính xác, cho quản lý bệnh tim mạch. Những công nghệ tiên tiến này đóng vai trò quan trọng trong việc nâng cao độ chính xác của sàng lọc, phân tầng nguy cơ và phát triển các loại thuốc cũng như phương pháp điều trị chính xác cho các bệnh tim mạch. Dựa trên phân tích dữ liệu genomics và proteomics, chúng ta có thể hiểu biết sâu sắc hơn về cơ chế hình thành và tiến triển của bệnh tim mạch, tạo điều kiện xác định chính xác kiểu hình - kiểu gen của từng cá nhân, từ đó đưa ra các chiến lược dự phòng và điều trị hiệu quả. Ngoài ra, công nghệ gen và protein hứa hẹn sẽ phát triển các loại thuốc mới được thiết kế đặc biệt để nhắm đến các bệnh tim mạch di truyền, phức tạp.



Hình 1.1. Mô hình dự đoán bệnh tim mạch mới tích hợp công nghệ gen và protein

“Nguồn: Kim Ngọc Thanh (2024) [5]”

Sự phát triển vượt bậc của kỹ thuật giải trình tự gen đã mở ra nhiều ứng dụng và mang đến giá trị lâm sàng rất lớn trong lĩnh vực sàng lọc, chẩn đoán trước, trong và sau điều trị bệnh. Ứng dụng và phát triển các xét nghiệm gen phục vụ cho sàng lọc, chẩn đoán trước, trong và sau điều trị của nhóm bệnh Di truyền Tim mạch: Bệnh cơ tim, Hội chứng Marfan, Bệnh động mạch chủ di truyền, Rối loạn nhịp, Tăng cholesterol máu gia đình, Tăng triglycerid,...

siRNA là RNA dạng kép, khi siRNA đi vào tế bào sẽ liên kết bổ sung với RNA thông tin đích, từ đó RNA thông tin bị phân hủy, không thể tạo ra protein đích. Gần đây, inclisiran là thuốc siRNA được FDA chấp nhận sử dụng để giảm mức cholesterol thông qua phá hủy RNA thông tin của PCSK9, từ đó tăng khả năng gan loại bỏ LDL-C khỏi máu.

Antisense oligonucleotide (ASO) kết hợp với mRNA đích và ức chế biểu hiện gen (sản phẩm protein) thông qua hai cách sau [10]:

+ Cách độc lập với RNaseH: Sau khi kết hợp với mRNA bổ sung, ASO ức chế dịch mã thông qua hiệu ứng chặn không gian.

+ Cách phụ thuộc RNaseH: Sau khi kết hợp với mRNA bổ sung, ASO tuyển dụng RNaseH để phân hủy mRNA. Gần đây, mipomersen là một ASO đã được sử dụng trong lâm sàng, có tác dụng giảm nồng độ mRNA của apo B100 (thành phần apolipoprotein của LDL và VLDL[very low-density lipoprotein]) thông qua cách phụ thuộc RNaseH, do đó giúp giảm nồng độ cholesterol toàn phần, LDL-C, và non-HDL-C (high-density lipoprotein-cholesterol) ở bệnh nhân tăng cholesterol máu gia đình [11].

Công nghệ CRISPR/Cas9 sử dụng RNA dẫn hướng nhỏ nhân tạo để hướng dẫn Cas9 protease phá vỡ DNA, sau đó việc sửa chữa gen thông qua hoạt động loại bỏ đoạn gen bệnh lý và cấy ghép đoạn gen đích tùy mục đích sửa đổi DNA. Công nghệ này đang được nghiên cứu ứng dụng trong các bệnh cơ tim, rối loạn nhịp tim di truyền và tăng cholesterol máu gia đình. Trong

bệnh cơ tim phì đại, công nghệ CRISPR/Cas9 được sử dụng để sửa chữa gen tại vị trí mục tiêu. Các tế bào somatic sửa chữa thông qua cơ chế NHEJ (non-homologous end joining), gây ra hiện tượng không nhắm mục tiêu. Với bệnh cơ tim giãn, phospholamban (PLN) tham gia vào quá trình cân bằng nội môi Ca^{++} . Chức năng PLN tăng cường sẽ làm giảm chức năng tim. Khi gen PLN được loại bỏ thông qua CRISPR/Cas9, chức năng tim có thể được cải thiện. CRISPR/Cas9 cũng có thể mang lại lợi ích trong điều trị tăng cholesterol máu gia đình thông qua sửa chữa gen mục tiêu PCSK9 bằng cách làm mất chức năng gen PCSK9, từ đó giảm nồng độ PCSK9 trong huyết tương, tăng biểu hiện LDLR trên bề mặt gan, cuối cùng giúp giảm lượng cholesterol trong huyết tương. Trong bệnh amyloidosis có đột biến TTR, công nghệ CRISPR/Cas9 sẽ sửa chữa gen TTR có thể làm giảm nồng độ TTR trong huyết tương. Nói chung công nghệ CRISPR/Cas9 có triển vọng điều trị triệt để các bệnh lý tim mạch di truyền, mặc dù hiện nay mới là các bước nghiên cứu đầu tiên trên mô hình động vật. Tuy nhiên, cũng có một số lo ngại về khả năng gây đột biến không mong muốn của CRISPR/Cas9 có thể gây ra các đột biến không mong muốn. Hơn nữa, do công nghệ này vẫn đang trong giai đoạn hoàn thiện, quá trình sử dụng CRISPR/Cas9 để chỉnh sửa gen có thể xảy ra hiện tượng mất cân bằng gen, trong đó gen được sửa đổi có thể được sao chép nhiều hơn hoặc ít hơn so với những phiên bản khác. Điều này có thể gây ra hiệu ứng không mong muốn hoặc có thể tạo ra một loại tế bào mới có khả năng gây bệnh. Do đó, chúng ta sẽ cần chờ đợi thêm nhiều nghiên cứu lâm sàng và kiểm tra an toàn để đảm bảo rằng việc sử dụng công nghệ này chính xác, mà không gây hại cho sức khỏe bệnh nhân [5],[13].

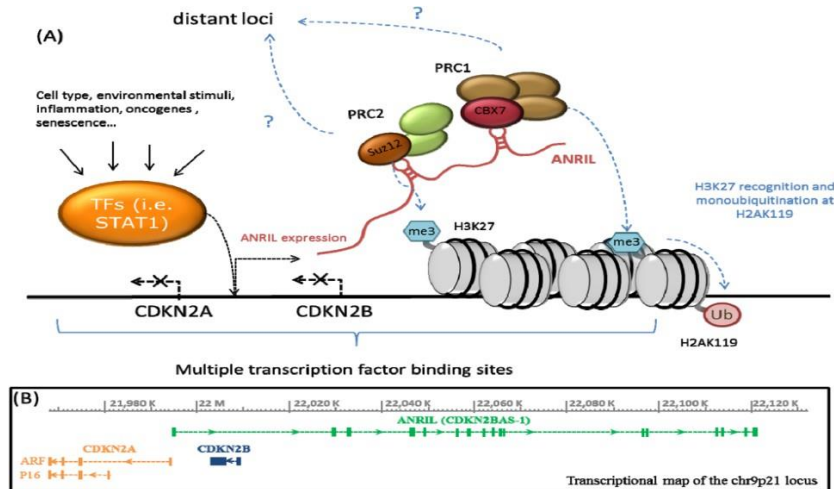
1.2.2 Gen ANRIL

1.2.2.1 Gen ANRIL

Gen ANRIL là một RNA không mã hóa dài được phát hiện gần đây được mã hóa ở vùng nhiễm sắc thể 9p21. Vị trí này là điểm quan trọng về đa hình liên quan đến bệnh tật và luôn liên quan đến bệnh tim mạch và gần đây là với một số bệnh ung thư, tiểu đường, bệnh tăng nhãn áp, lạc nội mạc tử cung cùng các tình trạng khác. ANRIL đã được chứng minh là có khả năng điều chỉnh các chất ức chế khối u lân cận CDKN2A/B bằng cơ chế biểu sinh và do đó điều chỉnh sự tăng sinh và lão hóa tế bào. Tuy nhiên, vai trò rõ ràng của ANRIL trong sinh bệnh học của những tình trạng này vẫn chưa được hiểu rõ. Các biến thể di truyền phổ biến trong quần thể như các đa hình đơn nucleotide vẫn đang là lĩnh vực tập trung của nhiều nhà nghiên cứu.

Vùng Chr9p21 rất giàu các yếu tố điều hòa và một số vị trí liên kết yếu tố phiên mã (TF) được sắp xếp dọc theo trình tự của gen. Các yếu tố phiên mã này được kích hoạt để đáp ứng với các yếu tố bên ngoài và đường truyền tín hiệu, theo cách thức cụ thể của từng loại tế bào. Liên kết (TF) có thể kích hoạt hoặc ngăn chặn gen ANRIL. Phức hợp protein Polycomb 1 và 2 (PRC1 và PRC2), có các miền liên kết RNA trong tiểu đơn vị CBX7 và SUZ12 tương ứng của chúng. ANRIL liên kết tiểu đơn vị SUZ12 của PRC2 để tạo ra quá trình methyl hóa histone 3 trong lysine 27 (H3K27) và do đó làm im lặng locus CDKN2A/B. ANRIL liên kết CBX7 trong PRC1, cho phép nhận biết H3K27 cần thiết cho quá trình đơn hóa ở histone 2A ở lysine 119 (H2AK119) và duy trì trạng thái im lặng. Do đó, điều hòa hoạt động gen ANRIL tác động đến khả năng ức chế của protein Polycomb, tạo ra hoặc ức chế sự biểu hiện của CDKN2A/B và có thể cả các locus ở xa khác bằng cách sửa đổi histone. Các alen liên quan đến bệnh có thể làm suy giảm khả năng liên kết và phản ứng của (TF) với các kích thích khác nhau, làm thay đổi biểu hiện ANRIL/CDKN2A/B

(và có thể cả các locus khác) và góp phần vào sự phát triển và tiến triển của bệnh. Sơ đồ hiển thị các bản phiên mã được mã hóa ở quỹ tích 9p21 gen ANRIL được biểu thị trong sơ đồ dưới dạng biến thể dài nhất được trình bày (CDKN2BAS-1), nhưng một số dạng đồng phân thay thế khác đã được thể hiện [22].



Hình 1.2. (A) Vùng Chr9p21 mang nhiều yếu tố điều hòa và một số vị trí liên kết yếu tố phiên mã (TF). (B) Sơ đồ các phiên mã được mã hóa ở vùng 9p21 và gen ANRIL.

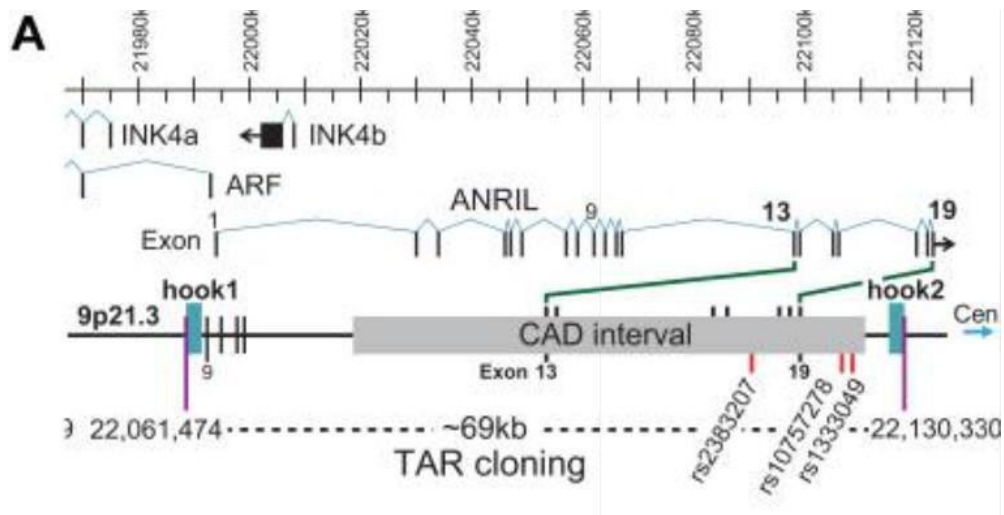
“Nguồn: ANRIL (2013) [22]”

1.2.2.2 Mối liên quan giữa các SNPs của gen ANRIL và hội chứng động mạch vành mạn

Gen ANRIL (CDKN2B-AS1), nằm tại vùng 9p21.3, là một long non-coding RNA liên kết mạnh với nguy cơ CAD, độc lập với các yếu tố nguy cơ truyền thống. Các biến thể SNP trong vùng này, đặc biệt là *rs1333040*, *rs1333049*, *rs2383207*, *rs2383206*, *rs10757274* và *rs10757278* đã được nghiên cứu rộng rãi ở nhiều quần thể khác nhau và cho thấy liên quan đáng kể đến nguy cơ CAD mãn tính.

Ngày càng có nhiều nghiên cứu liên quan đến toàn bộ bộ gen (GWAS) đã xác định các vùng cụ thể của bộ gen người có mối tương quan không ngẫu

nhiên mạnh mẽ với các đặc điểm phức tạp của con người như khuynh hướng mắc bệnh. Một trong những vùng như vậy đã được xác định trên cụm gen INK4b-ARF-INK4a nằm trên nhiễm sắc thể 9p21.3 của con người. Vùng này có liên quan chặt chẽ với sự gia tăng bệnh động mạch vành (CAD), nhồi máu cơ tim, đột quỵ do thiếu máu cục bộ và phình động mạch chủ. GWAS gần đây đã liên kết các đa hình nucleotide đơn (SNP) ở 9p21.3 với CAD và các điều kiện tương tự có liên quan khác. Những mối liên quan này đã được xác nhận trong nhiều nghiên cứu độc lập. Mặc dù các biến thể nguyên nhân trong 9p21.3 vẫn chưa được xác định, nhưng các SNP liên quan đến rủi ro tập hợp lại với nhau trong một vùng ~60 kb, khoảng 100 kb tâm động đối với locus INK4/ARF. Chuỗi 60 kb này, được đặt tên là khoảng CAD, không chứa các gen mã hóa protein [40].



Hình 1.3. Cụm gen INK4b-ARF-INK4a nằm trên nhiễm sắc thể 9p21.3 của con người

“Nguồn: Kouprina (2018) [21]”

Sơ đồ tổ chức khu vực 9p21.3. Vị trí của ba gen đã biết, ARF, INK4a và INK4b, cũng như RNA không mã hóa dài, ANRIL, được hiển thị. Bản ghi ANRIL bao gồm 126 kb bao gồm khoảng CAD. ANRIL bao gồm 19 exon. Exons 13-19 nằm trong khoảng CAD. Vị trí của ba SNP, rs10757278,

rs1333049 và rs2383207, đặc trưng cho alen đột biến của bệnh nhân CO87 được hiển thị. Vị trí của các trình tự mục tiêu mốc được chọn để nhân bản TAR được chỉ định.

Genotype ANRIL liên quan với xơ vữa mạch vành mạn tính, thay vì hội chứng cấp như MI hay ACS, vì các SNP chủ yếu ảnh hưởng cơ chế tiến triển plaque hơn là nứt vỡ mảng xơ vữa. Một nghiên cứu khác cho thấy nồng độ ANRIL tuần hoàn tăng rõ hơn ở bệnh nhân đau thắt ngực ổn định (stable angina) so với nhóm nhồi máu cơ tim, và ANRIL biểu hiện như một biomarker vượt trội hơn troponin I trong giai đoạn CAD mạn tính.

1.3. Một số yếu tố nguy cơ tim mạch ở bệnh nhân hội chứng động mạch vành mạn

1.3.1 Tuổi và giới

Nghiên cứu Bùi Minh Nghĩa và cộng sự năm 2022 tại Bệnh viện Tim mạch Thành Phố Cần Thơ cho thấy nữ giới chiếm 56,8% nhiều hơn nam giới chiếm 43,2% và có liên quan với kết quả không đạt mục tiêu nồng độ LDL-c. Từ đó đưa ra kết luận có thể là giới nữ thì khả năng điều trị đạt mục tiêu nồng độ LDL-c càng khó, nguy cơ xuất hiện bệnh mạch vành càng tăng. Theo y văn nam giới phát triển bệnh mạch vành sớm hơn nữ giới từ 10-15 năm, nhưng phụ nữ trong nghiên cứu đa số ở thời kỳ mãn kinh nên nguy cơ bệnh tim mạch tương đương và cao hơn nam giới. Tỷ lệ mắc bệnh mạch vành ở phụ nữ tăng nhanh hơn là do sự thay đổi của cơ thể sau khi mãn kinh (thời kỳ mãn kinh làm tăng gấp 3 lần nguy cơ tim mạch của phụ nữ so với trước đó) [43], [37].

1.3.2 Béo phì

Nghiên cứu của Vivencio B. và cs (2012) về quản lý bệnh nhân có bệnh tim thiếu máu cục bộ mạn tính theo BMI cho thấy phân nhóm BMI > 30 kg/m² có tỷ lệ mắc bệnh lý tim mạch, chuyển hóa cao hơn và khi BMI tăng thì biểu hiện lâm sàng sẽ xấu đi cũng như tỷ lệ các yếu tố nguy cơ kém kiểm soát. Hiện

đang có ít nhất 1,1 tỷ người trưởng thành đang thừa cân, trong đó có 312 triệu người béo phì. Tỷ lệ béo phì và tăng cân được ước tính nằm trong khoảng 40-60% ở các nước công nghiệp hóa và đang phát triển. Hơn nữa, tỷ lệ mắc bệnh tim mạch tăng lên cùng với cân nặng cơ thể và tổng tỷ lệ tử vong do bệnh tim mạch cao hơn ở nhóm có BMI cao. Một vấn đề đáng lo ngại là sự gia tăng tỷ lệ béo phì ở trẻ em tăng gấp 4 lần trong hai thập kỉ qua. Điều này chỉ ra rằng sự tăng tỷ lệ béo phì trẻ em làm tăng số lượng người trưởng thành mắc bệnh mạch vành trong tương lai đáng kể [14].

1.3.3 Hút thuốc lá

Hút thuốc lá là một trong các yếu tố nguy cơ chính có thể phòng ngừa và thay đổi được đối với bệnh lý tim mạch và giúp giảm tỷ lệ tử vong. Nghiên cứu của tác giả Nidia B. và cs năm 2021 cho kết quả người hút thuốc lá hiện nay ngày càng trẻ hóa, hầu hết là nam giới. So với những người đang hút thuốc và tiền sử từng hút thuốc lá đều có nguy cơ tử vong do mọi nguyên nhân cao hơn và tỷ lệ tử vong do bệnh lý tim mạch trong vòng 5 năm tăng lên thường gấp do nguyên nhân hội chứng động mạch vành cấp và đột quy [15].

1.3.4 Lối sống ít vận động

Nghiên cứu khảo sát kết quả kiểm soát mục tiêu nồng độ LDL-C trên bệnh nhân hội chứng vành mạn của tác giả Bùi Minh Nghĩa và cộng sự ghi nhận sự khác biệt có ý nghĩa giữa nhóm bệnh nhân lối sống ít vận động và nhóm còn lại trên kết quả điều trị giảm LDL-C [4].

Tuy nhiên, tác giả không khuyến cáo uống rượu, bia do uống rượu, bia quá mức là tăng nguy cơ mắc bệnh lý tim mạch và đáp ứng của rượu đối với mỗi cá thể là khác nhau [12],[17].

1.3.6 Tăng huyết áp

Nghiên cứu của Thomas W. và cộng sự ghi nhận tăng huyết áp là yếu tố nguy cơ chính trong số những yếu tố nguy cơ có thể thay đổi được đối với người có biểu hiện lâm sàng của bệnh động mạch vành (CAD). Ở những người không mắc bệnh tim mạch, huyết áp tâm thu thấp nhất (xuống 90–114 mmHg) và huyết áp tâm trương thấp nhất (xuống 60–74 mmHg) có liên quan đến nguy cơ phát triển CAD thấp nhất. Mặc dù huyết áp tâm trương là yếu tố dự báo mạnh nhất về CAD ở người trẻ và trung niên, mối quan hệ này trở nên đảo ngược và huyết áp cho thấy mối quan hệ trực tiếp mạnh mẽ nhất với CAD ở những người trên 60 tuổi [18],[38].

1.3.7 Đái tháo đường

Nghiên cứu của tác giả Rana J. và cs cho rằng dự đoán từ năm 1995-2025 số người mắc đái tháo đường sẽ tăng 170% ở các nước đang phát triển so với 42% ở các nước phát triển, ước tính khoảng 25-46% bệnh nhân mắc đái tháo đường tử vong vì bệnh tim thiếu máu cục bộ. Những người mắc đái tháo đường có liên quan chặt chẽ đến thừa cân, tăng gấp 2 lần nguy cơ tử vong do bệnh lý tim mạch so với nhóm không có đái tháo đường [12],[20].

1.4. Nghiên cứu trong và ngoài nước liên quan

1.4.1 Ngoài nước

Nghiên cứu của tác giả Kouprina N. và cs ghi nhận cần có các nghiên cứu sâu hơn sẽ tích hợp dữ liệu GWAS với dữ liệu thu được từ phân tích bộ gen chi tiết của nhiều mô bằng cách nhân bản TAR kết hợp với qPCR để hiểu được quy định di truyền phức tạp của vùng 9p21.3 và vai trò của nó trong sự phát triển của bệnh tim mạch. Việc phát hiện ra SD trong khoảng CAD trong các tế bào đơn nhân máu ngoại vi của con người có nguồn gốc từ một bệnh nhân mắc bệnh động mạch vành cho thấy số lượng và/hoặc sự phân kỳ của các lần nhân đôi có thể là một yếu tố bổ sung ảnh hưởng đến sự phát triển của bệnh

này. Mặc dù khoảng CAD không chứa các gen mã hóa protein nhưng nó mã hóa RNA không mã hóa dài (ANRIL). Người ta cho rằng một số yếu tố nguy cơ bệnh tật tác động thông qua các RNA không mã hóa dài. Do đó, số lần nhân đôi có thể ảnh hưởng đến mức độ biểu hiện ANRIL hoặc sự ghép nối của RNA không mã hóa này nằm trong vùng nhân đôi có thể xác định khuynh hướng mắc CAD. Điều đáng chú ý là các SNP cụ thể được liên kết với CAD nằm trong vùng được sao chép và được trình bày trong các sản phẩm được ghép nối. Điều này rất giống với lặp lại 12 kb ở Xq27, trong đó có gen SPANX-B. Số lần lặp lại này thay đổi từ 1 đến 7 bản ở các cá thể khác nhau. Được biết, SPANX-B chỉ được biểu hiện ở tinh hoàn. Vì vậy, có thể giả định rằng sự thay đổi biểu hiện SPANX-B do số lượng bản sao của nó có liên quan đến khuynh hướng mắc bệnh ung thư tuyến tiền liệt hoặc vô sinh. Do đó, chỉ phân tích trực tiếp biểu hiện ANRIL ở nhiều bệnh nhân CAD mới đưa ra câu trả lời cuối cùng về sự liên quan của sự trùng lặp được tìm thấy ở vị trí đặc biệt này trong bệnh tim. Tuy nhiên, một số gợi ý gián tiếp về sự hiện diện của sự sao chép CAD đến từ công trình gần đây mô tả các dạng tuyến tính và vòng tròn mới của một RNA dài không mã hóa, ANRIL. RNA này bao gồm 19 exon. Các exon cuối cùng (exon 13-19) được ánh xạ tới bản sao CAD 50 kb. Ở một số dạng, thứ tự các exon không bình thường, ví dụ exon 16-17-18-19-13-14-15-16. Thứ tự exon như vậy có thể được giải thích không chỉ bằng sự tồn tại của dạng vòng tròn mà còn bằng cách ghép một bản phiên mã chồng lên hai vùng trùng lặp 50 kb lân cận trong khoảng CAD [21],[35].

Một nghiên cứu khác từ tác giả Congrains A. và cs năm 2012 ghi nhận Các alen nguy cơ đối với các kiểu hình liên quan đến xơ vữa động mạch có liên quan nhất quán đến biểu hiện ANRIL thấp hơn khi đánh giá exon 1-2. Hẹp động mạch cảnh thông thường có liên quan đến biểu hiện ANRIL (exon 1-2) thấp hơn đáng kể ($P < 0,01$). Sự sụp đổ của ANRIL trong VSMC gây ra sự thay

đôi đáng kể trong biểu hiện CDKN2A/B ($P < 0,05$) và giảm sự phát triển của tế bào ($P < 0,05$) trong ống nghiệm. SNP liên quan đến bệnh ở locus 9p21 ảnh hưởng chủ yếu đến biểu hiện ANRIL. Nhìn chung, kết quả của chúng tôi cho thấy rằng một số SNP liên quan đến CVD trong locus 9p21 ảnh hưởng đến sự biểu hiện của ANRIL, từ đó điều chỉnh sự phát triển của tế bào, có thể thông qua quy định CDKN2A/B [22],[36].

1.4.2 Trong nước

Nghiên cứu của tác giả Kim Ngọc Thanh và cs năm 2024 về ứng dụng công nghệ Gen và Protein liên quan đến bệnh tim mạch cho thấy việc ứng dụng công nghệ gen trong sàng lọc phân tầng nguy cơ tim mạch Với bệnh lý đơn gen về tim mạch chuyển hóa (như tăng cholesterol máu gia đình), bệnh lý động mạch chủ (như hội chứng Marfan), rối loạn nhịp tim di truyền (như hội chứng QT dài, hội chứng Brugada), bệnh cơ tim (như bệnh cơ tim giãn, bệnh cơ tim phì đại), xét nghiệm gen cung cấp thông tin quan trọng góp phần đưa ra chẩn đoán và/hoặc phân tầng nguy cơ, từ đó định hướng điều trị và theo dõi thích hợp [5]. Đối với các họ hàng của người mắc bệnh tim mạch di truyền đơn gen, xét nghiệm gen được chỉ định dựa theo chiến lược sàng lọc phả hệ (cascade screening), giúp phát hiện sớm các thành viên trong gia đình mang đột biến mà chưa/ít có biểu hiện lâm sàng, thậm chí là chưa/ít biểu hiện trên các thăm dò cận lâm sàng thông thường. Các bệnh tim mạch phổ biến thường liên quan đến đa gen và đa yếu tố. Do đó, xét nghiệm gen bằng các hệ thống PRS lại là cách tiếp cận phù hợp nhằm cải thiện khả năng dự báo nguy cơ mắc bệnh tim mạch khi kết hợp với các dữ liệu truyền thống. Mục tiêu bao quát của ứng dụng PRS là hỗ trợ phòng ngừa bệnh tim mạch bằng cách xác định những người có nguy cơ cao, từ đó đề ra kế hoạch theo dõi và điều trị kịp thời [23],[39].

Một nghiên cứu tác giả Trần Thị Thu Lan và cs năm 2023 tại Bệnh viện Hoàn Mỹ Cửu Long 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 [7].

Chương 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

2.1.1 Đối tượng nghiên cứu

Người đến khám sức khỏe có bệnh động mạch vành mạn tại thành phố Cần Thơ.

2.1.2 Tiêu chuẩn chọn mẫu

2.1.2.1 Tiêu chuẩn đưa vào

Bệnh nhân có hội chứng động mạch vành mạn mới được chẩn đoán hội chứng động mạch vành mạn theo khuyến cáo ESC 2019.

Có chỉ định chụp động mạch vành qua da, có hoặc không có can thiệp.

Bệnh nhân đồng ý tham gia nghiên cứu.

2.1.2.2 Tiêu chuẩn loại trừ

Chống chỉ định chụp mạch vành qua da theo Bộ Y tế.

Bệnh nhân có tiền sử sốc phản vệ với thuốc cản quang.

Bệnh nhân đang có tình trạng nhiễm khuẩn nặng, ung thư giai đoạn cuối, bệnh nhân hôn mê.

Bệnh nhân có $eGR < 30\text{ml/p}/1,73\text{ m}^2$ da.

2.1.3 Địa điểm và thời gian nghiên cứu

2.1.3.1 Địa điểm nghiên cứu

Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Cần Thơ, Bệnh viện Đa khoa Trung ương Cần Thơ và Bệnh viện Tim mạch Cần Thơ.

2.1.3.2 Thời gian nghiên cứu

Nghiên cứu được tiến hành từ tháng 5 năm 2024 đến tháng 5 năm 2025.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1 Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả cắt ngang.

2.2.2 Cỡ mẫu

Cỡ mẫu được ước lượng theo công thức:

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

trong đó:

n : là cỡ mẫu nghiên cứu;

Z : với mong muốn mức tin cậy là 95% thì $Z=1,96$;

d : khoảng sai lệch cho phép (lấy $d = 0,07$);

p : tỉ lệ bệnh nhân có kiểu gen AA theo nghiên cứu của Shen G.Q. và cộng sự là 10,2% [26].

Thay vào công thức, tính được cỡ mẫu tối thiểu $n= 72$. Chúng tôi thu thập được cỡ mẫu là 88.

2.2.3 Phương pháp chọn mẫu

Chọn mẫu thuận tiện thỏa tiêu chuẩn chọn và không nằm trong tiêu chuẩn loại trừ trong thời gian nghiên cứu.

2.2.4 Nội dung nghiên cứu

2.2.4.1 Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

- **Tuổi**: đơn vị là năm, được ghi nhận bằng cách lấy năm sinh trừ cho năm ngay thời điểm lấy mẫu, làm tròn tới số nguyên. Phân làm 2 nhóm:

Nhóm 1: ≥ 60 tuổi.

Nhóm 2: < 60 tuổi.

- **Giới**: chia làm hai nhóm là nam và nữ.

- **Nơi sinh sống**: biến định tính, ghi rõ địa chỉ của đối tượng nghiên cứu. Thời gian lưu trú ở nơi cư trú hiện tại phải được tính khi đối tượng nghiên cứu sống > 12 tháng, gồm hai nhóm:

Nhóm 1: Nông thôn: sống tại xã, huyện.

Nhóm 2: Thành thị: sống tại trung tâm huyện, thị xã, thành phố.

- **Nghề nghiệp:** là công việc đối tượng nghiên cứu làm thường xuyên, mang lại thu nhập chính trong tổng thu nhập của bệnh nhân với thời gian làm việc trên 12 tháng (tính đến thời điểm tham gia nghiên cứu). Chia làm ba nhóm:

Nhóm 1: lao động chân tay: nông dân, công nhân, nội trợ, buôn bán, nghề nghiệp khác.

Nhóm 2: lao động trí óc: công nhân, viên chức, công chức đang làm.

Nhóm 3: già, hưu trí: đối tượng nghiên cứu đã nghỉ hưu, trên 65 tuổi.

2.2.4.2 Đa hình rs2383207 và một số yếu tố liên quan ở bệnh nhân hội chứng động mạch vành mạn

- **Một số yếu tố liên quan với bệnh nhân hội chứng động mạch vành mạn:**

+ **Tuổi:** đơn vị là năm, được ghi nhận bằng cách lấy năm sinh trừ cho năm ngay thời điểm lấy mẫu, làm tròn tới số nguyên. Phân làm 2 nhóm:

- Nhóm 1: ≤ 60 tuổi.
- Nhóm 2: > 60 tuổi.

+ **Giới:** chia làm hai nhóm là nam và nữ.

+ **Béo phì:** đánh giá thông qua chỉ số BMI tính bằng cách lấy cân nặng/bình phương chiều cao, đơn vị kg/m^2 , lấy 1 số lẻ. Chia làm hai nhóm:

Béo phì: $\text{BMI} \geq 25 \text{kg}/\text{m}^2$ theo phân loại BMI của Tổ chức y tế thế giới (WHO) dành cho người trưởng thành khu vực Châu Á [16].

Không béo phì: $\text{BMI} < 25 \text{kg}/\text{m}^2$.

+ **Hút thuốc lá:** được chia làm hai nhóm:

Có: bệnh nhân hiện là người đang có hút thuốc lá và đã hút ít nhất 100 điếu trở lên được xem là người có hút thuốc lá.

Không: người bệnh chưa bao giờ hút thuốc lá hoặc có hút nhưng đã nghỉ hút ít nhất là 5 năm trở lại đây được xem là người không hút thuốc lá.

+ **Lối sống ít vận động:** các hoạt động như chạy bộ, đạp xe... trong ít nhất 15 phút/ngày. Chia làm hai nhóm:

Có: khi vận động thể lực <5 ngày/tuần hoặc thời gian hoạt động thể lực dưới 15 phút và không ra mồ hôi.

Không: khi vận động thể lực ≥ 5 ngày/tuần và mỗi lần ít nhất 15 phút có ra mồ hôi [40].

+ **Tăng huyết áp:** được chia làm hai nhóm:

Có: tiền căn đã được chẩn đoán tăng huyết áp hoặc đang dùng thuốc điều trị tăng huyết áp xác nhận qua toa thuốc hoặc tăng huyết áp mới xác định thỏa tiêu chuẩn chẩn đoán tăng huyết áp: theo khuyến cáo chẩn đoán và điều trị tăng huyết áp của hội tim mạch Việt Nam VNHA/VSH 2021 khi đo huyết áp tại phòng khám/bệnh viện có chỉ số huyết áp tâm thu ≥ 140 mmHg và/hoặc huyết áp tâm trương ≥ 90 mmHg qua ít nhất hai lần khám, mỗi lần khám với ít nhất hai lần đo [3].

Không: khi bệnh nhân không thỏa các tiêu chuẩn trên.

+ **Đái tháo đường:** chia làm hai nhóm:

Có: bệnh nhân đã được chẩn đoán đái tháo đường. Trường hợp đái tháo đường mới mắc: chẩn đoán đái tháo đường theo tiêu chuẩn của Hiệp hội Đái tháo đường Hoa Kỳ 2022 khi bệnh nhân có ít nhất một tiêu chuẩn sau [45]:

Bảng 2.1. Tiêu chuẩn chẩn đoán đái tháo đường theo ADA [45].

Chỉ số	Giá trị
Đường huyết lúc đói (bệnh nhân nhịn ăn ít nhất 8h)	≥ 126 mg/dl (7,0mmol/L)
HbA1C	$\geq 6.5\%$ (48mmol/mol)
Bệnh nhân có các triệu chứng đái tháo đường kèm đường huyết bất kỳ	≥ 200 mg% (11,1mmol/L)

Trên bệnh nhân không có triệu chứng tăng đường huyết và mất bù chuyển hóa cấp thì cần lập lại xét nghiệm lần nữa để xác định chẩn đoán

Không: khi bệnh nhân không mắc đái tháo đường.

- Đa hình rs2383207 của gen ANRIL:

Tỉ lệ các kiểu gen (AA, GG) và alen (A, G) của rs2383207 gen ANRIL trên đối tượng nghiên cứu.

Liên quan giữa các kiểu gen (AA, GG) và alen (A, G) của rs2383207 của gen ANRIL với một số yếu tố nguy cơ tim mạch ở bệnh nhân hội chứng động mạch vành mạn.

2.2.4.3. Mối liên quan đa hình rs2383207 gen ANRIL, một số yếu tố nguy cơ tim mạch và mức độ tổn thương động mạch vành theo thang điểm SYNTAX I

Tổn thương động mạch vành được đánh giá theo số nhánh động mạch vành bị tổn thương, mức độ hẹp của động mạch vành và thang điểm SYNTAX.

- Số nhánh động mạch vành bị tổn thương: đánh giá trên bốn động mạch vành chính bao gồm: thân chung động mạch vành trái (LM), động mạch gian thất trước (LAD), động mạch mũ (LCx), động mạch vành phải (RCA). Khi có bất kỳ động mạch chính nào hẹp > 50 % được xem là có tổn thương, thân chung động mạch trái hẹp > 50 % được xem như hai động mạch chính tổn thương. Số động mạch vành chính bị tổn thương được chia làm bốn nhóm.

+ Nhóm 1: 0 động mạch tổn thương, hẹp <50% đường kính bốn động mạch.

+ Nhóm 2: 1 động mạch tổn thương.

+ Nhóm 3: 2 động mạch tổn thương.

+ Nhóm 4: 3 động mạch tổn thương.

- Mức độ hẹp của động mạch vành: đánh giá bằng tỷ lệ phần trăm (%) độ hẹp so với ĐMV bình thường ngay sát chỗ hẹp. Được chia làm bốn nhóm:

+ Nhóm 1: Không hẹp có ý nghĩa khi hẹp 0 - < 50%.

- + Nhóm 2: Hẹp nhẹ khi hẹp 50 - < 70%.
- + Nhóm 3: Hẹp vừa khi hẹp 70 - < 90%.
- + Nhóm 4: Hẹp nặng khi hẹp > 90%.

Thăm khám và ghi nhận kết quả tổn thương động mạch vành thông qua kết quả chụp mạch vành qua da gồm: mức độ tổn thương, số nhánh hẹp và đánh giá thang điểm SYNTAX I qua ứng dụng có sẵn.

SYNTAX (Synergy Between PCI With Taxus and Cardiac Surgery) là một thang điểm giải phẫu học giúp đánh giá mức độ phức tạp của bệnh lý động mạch vành, từ đó hỗ trợ quyết định lựa chọn giữa can thiệp động mạch vành qua da hoặc phẫu thuật bắc cầu động mạch vành.

Các yếu tố liên quan đến việc đánh giá và tính điểm SYNTAX I:

- Số lượng tổn thương $\geq 50\%$ ở mạch ≥ 1.5 mm
- Vị trí tổn thương (LM, LAD đoạn gần, phân nhánh...)
- Chiều dài tổn thương > 20 mm
- Tắc hoàn toàn (CTO)
- Vô hoá nặng
- Tổn thương chia nhánh (bifurcation, trifurcation)
- Khúc quanh (tortuosity)

Tổng điểm	Mức độ tổn thương	Hướng điều trị gợi ý
0 – 22	Thấp	Có thể PCI hoặc CABG
23 – 32	Trung bình	Ưu tiên CABG
≥ 33	Cao	Khuyến cáo CABG

Đường link ứng dụng đánh giá thang điểm SYNTAX I:

<https://syntaxscore.org/calculator/syntaxscore/frameset.htm>

- Liên quan giữa đa hình *rs2383207* gen ANRIL với mức độ tổn thương động mạch vành theo thang điểm SYNTAX I.

- Liên quan giữa một số yếu tố nguy cơ tim mạch và mức độ tổn thương động mạch vành theo thang điểm SYNTAX I.

2.2.5 Phương pháp thu thập và đánh giá số liệu

2.2.5.1 Công cụ thu thập số liệu

Phiếu thu thập số liệu, dụng cụ thăm khám lâm sàng, hệ thống máy xét nghiệm sinh hóa, huyết học tại Bệnh viện Đại học Y Dược Cần Thơ, Bệnh viện Đa khoa Trung Ương Cần Thơ và Bệnh viện Tim mạch Thành phố Cần Thơ.

2.2.5.2 Cách thu thập số liệu

Bước 1: Lập bảng thu thập số liệu

Bước 2: Hỏi về đặc điểm chung: năm sinh, nơi sống, nghề nghiệp, tiền căn hút thuốc lá, uống rượu, bia, vận động thể lực; hỏi và đối chiếu với giấy chẩn đoán và toa thuốc điều trị về tiền căn bệnh lý (đái tháo đường, tăng huyết áp, tiền căn nhồi máu cơ tim cũ, tái tưới máu mạch vành qua da hay phẫu thuật bắt cầu mạch vành, đột quỵ não, cơn thiếu máu não thoáng qua, bệnh động mạch ngoại biên do xơ vữa); hỏi về các loại thuốc đang sử dụng hiện tại.

Bước 3: Thăm khám và ghi nhận kết quả tổn thương động mạch vành thông qua kết quả chụp mạch vành qua da gồm: mức độ tổn thương, số nhánh hẹp và đánh giá thang điểm SYNTAX I.

Bước 4: Lấy máu tĩnh mạch tiến hành thực hiện tiến hành tách chiết DNA, phân tích PCR xác định *rs2383207* của ANRIL, phân tích kiểu gen và alen của *rs2383207* và một số cận lâm sàng sinh hóa cần thiết.

Bước 5: ghi nhận kết quả và phân tích số liệu.

- Các kĩ thuật đo lường:

Đo chiều cao: bệnh nhân đứng thẳng với tư thế thoải mái, nhìn về phía trước, hai chân chụm lại hình chữ V, chỉ mặt quần áo mỏng, không đi dép và

guốc và không cầm bất cứ vật gì, kết quả được tính bằng mét, sai số không quá 0,5 cm.

Đo cân nặng: đo trọng lượng cơ thể bằng cân đã được chuẩn hóa trước khi sử dụng, tư thế đo giống như khi đo chiều cao, đơn vị tính bằng kg và sai số không quá 100 g.

Đo huyết áp: máy đo HA đồng hồ YAMASU của Nhật đã được chuẩn hóa bằng máy đo HA thủy ngân. Ống nghe của Nhật được dùng chung cho tất cả đối tượng nghiên cứu. Máy đo huyết áp cần được kiểm tra và định chuẩn định kỳ.

2.2.5.3 Phương tiện nghiên cứu

– Hóa chất

- Hóa chất tách DNA từ máu toàn phần
- Hóa chất PCR
- Hóa chất điện di
- Hóa chất tinh sạch sản phẩm PCR
- Hóa chất giải trình tự gen

– Trang thiết bị nghiên cứu

– Các kỹ thuật nghiên cứu

Lấy máu tĩnh mạch xét nghiệm: các đối tượng nghiên cứu được lấy máu lúc đói (sau khi bệnh nhân nhịn ăn từ 12 tiếng). Lấy 4ml máu tĩnh mạch ngoại biên (2ml máu chống đông bằng EDTA, 2ml máu chống đông bằng heparin). Thực hiện một số xét nghiệm sinh hóa, miễn dịch, tách chiết DNA.

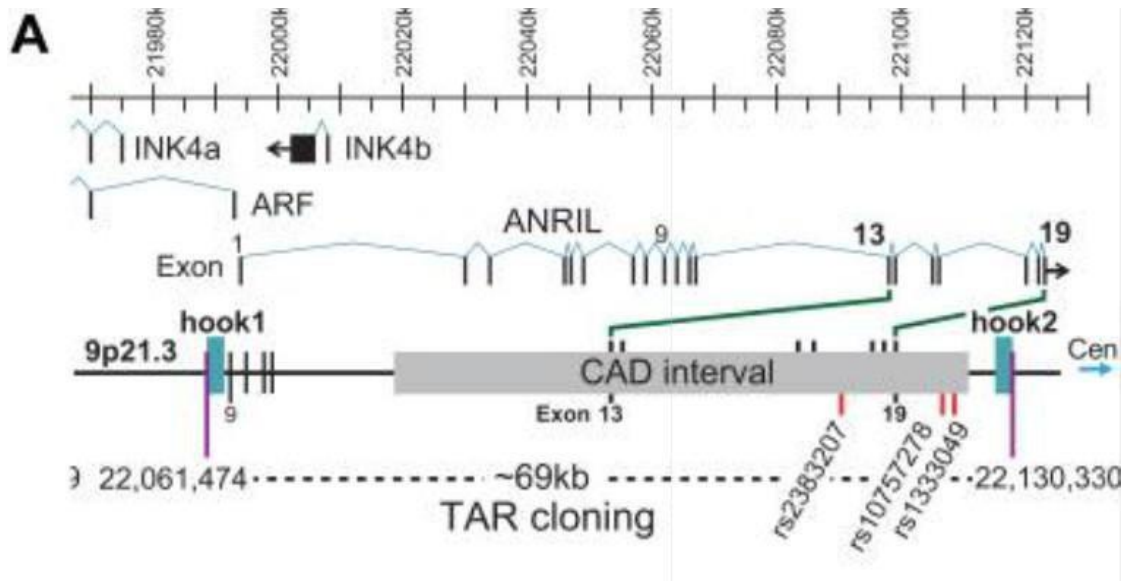
Phương pháp, nguyên lý định lượng một số chỉ số xét nghiệm:

Định lượng glucose: theo phương pháp hexokinase.

Định lượng HbA1C: theo sắc kí lỏng áp lực cao ái lực nguyên tố Bo (HPLC).

– Kỹ thuật tách DNA từ máu toàn phần

- Kỹ thuật kiểm tra chất lượng DNA
- Kỹ thuật PCR khuếch đại exon 13-19



Hình 2.1. (A) Trình tự môi và trình tự mẫu dò của gen ANRIL trên Exon 13- 19

Quy trình chụp động mạch vành qua da

Các máy chụp động mạch vành: Máy Siemens Axiom Artis (hãng Siemens Đức). Máy chụp động mạch vành của Bệnh viện hiện đại, được bảo trì và kiểm tra chất lượng thường xuyên qua các công ty cung cấp máy.

Quy trình xét nghiệm sinh hóa

Lấy máu tĩnh mạch xét nghiệm: các đối tượng nghiên cứu được lấy máu lúc đói (sau khi bệnh nhân nhịn ăn từ 12 tiếng). Lấy 4ml máu tĩnh mạch ngoại biên (2ml máu chống đông bằng EDTA, 2ml máu chống đông bằng heparin). Thực hiện một số xét nghiệm sinh hóa, miễn dịch, tách chiết DNA.

Giải trình tự gen: Sản phẩm tinh sạch đạt yêu cầu được tiến hành điện di mao quản xác định trình tự bằng máy giải trình tự Beckman Coulter CEQ8000 và sản phẩm được giải trình tự bằng máy ABI 3500® và chuỗi bằng phần mềm SeqScape® v2.7. Kết quả được phần mềm phân tích dựa vào việc so sánh dữ liệu vị trí, trình tự chuỗi được đọc với vị trí, trình tự gen ANRIL gốc, để phát hiện vị trí nucleotid ngay vị trí đa hình rs2383207 gen ANRIL.

2.2.6 Phương pháp kiểm soát sai số

Để hạn chế tối đa sai số trong quá trình thu thập và xử lý số liệu cần phải:

Bộ câu hỏi được phỏng vấn thử để rút kinh nghiệm và được thu thập bởi một người duy nhất.

Chọn đối tượng nghiên cứu theo đúng tiêu chuẩn chọn lựa và tiêu chuẩn loại trừ theo một mẫu thống nhất.

Chuẩn hóa công cụ xét nghiệm, đo lường.

Tránh lỗi khi thu thập và nhập và xử lý số liệu : thu thập sót số liệu dẫn đến hủy mẫu, ghi chép không cẩn thận, nhập sai số liệu, nhập nhầm hay bỏ sót.

2.2.7 Phương pháp xử lý và phân tích số liệu

2.2.7.1 Phương pháp xử lý số liệu

Số liệu thu thập được mã hoá và xử lý trên máy vi tính, nhập liệu bằng phần mềm Microsoft Excel, sử dụng phần mềm SPSS 26.0 để phân tích.

2.2.7.2 Phương pháp phân tích số liệu

Thông kê mô tả:

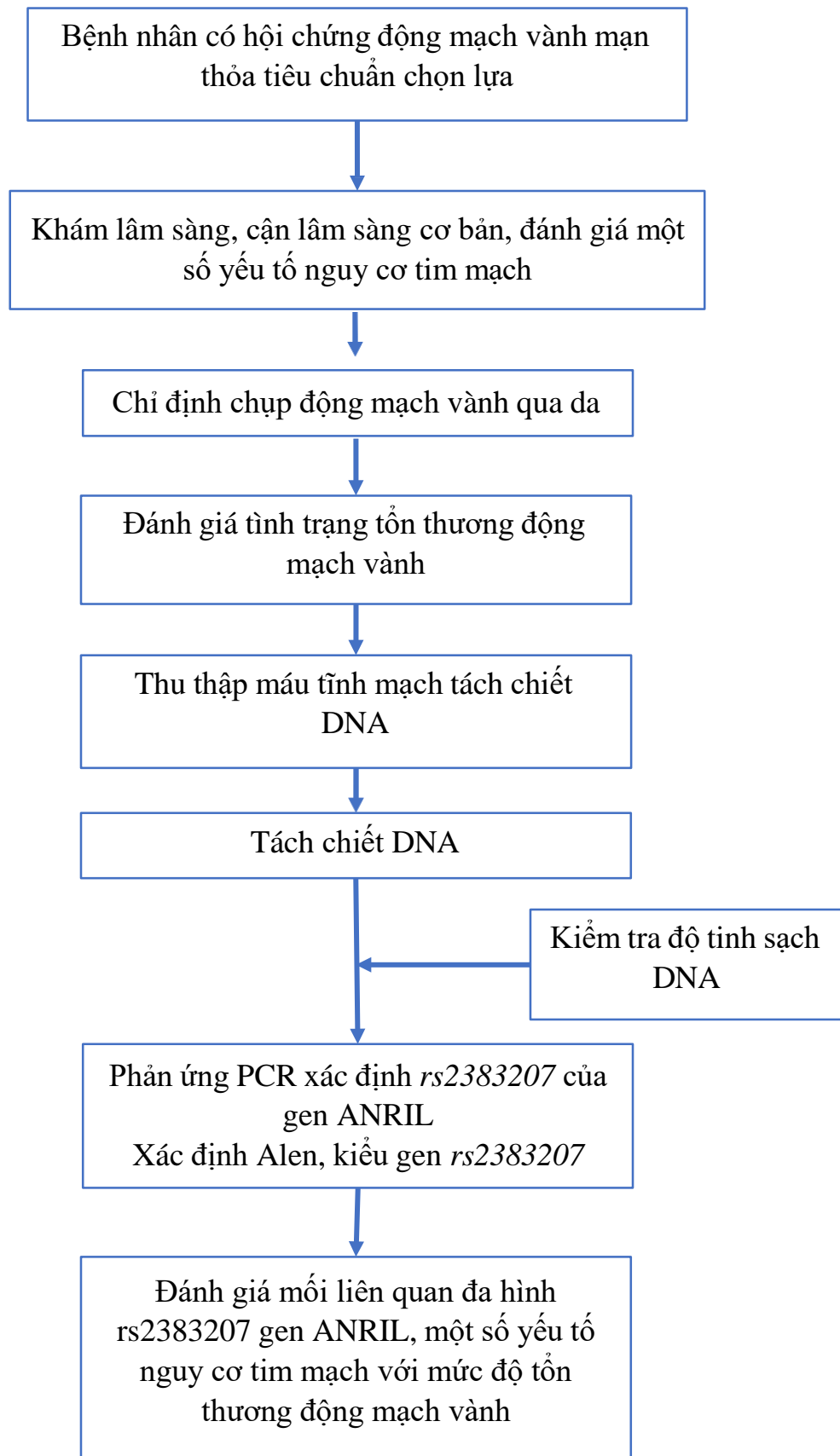
Các biến số định tính: trình bày dưới dạng tần số và tỉ lệ phần trăm.

Các biến định lượng: sử dụng kiểm định One-Sample Kolmogorov-Smirnov và Shapiro-Wilk để kiểm định biến định lượng đó có phân phối chuẩn hay không. Các biến gần chuẩn thì xem như biến có phân phối chuẩn. Giá trị các biến định lượng được trình bày dưới dạng trung bình, độ lệch chuẩn nếu là phân phối chuẩn hoặc trung vị và khoảng tứ phân vị nếu không phải là phân phối chuẩn.

Thông kê phân tích:

Các biến số định tính: Sử dụng phép kiểm Chi-square (χ^2) để so sánh mối liên quan giữa 2 biến định tính. Nếu ô có vọng trị < 5 chiếm tỉ lệ hơn 20% hay ô có vọng trị < 1 thì sử dụng phép kiểm định Fisher. Sử dụng hồi qui logistic đa biến phân tích mối liên quan giữa các yếu tố. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$, khoảng tin cậy 95%. Trình bày kết quả dưới dạng bảng kê, biểu đồ.

2.2.8 Sơ đồ nghiên cứu



2.3. Vấn đề Y đức trong nghiên cứu

Nghiên cứu chỉ được thực hiện sau khi được Hội đồng nghiên cứu khoa học và y đức trường Đại học Y dược Cần Thơ thông qua.

Nghiên cứu không can thiệp vào quá trình điều trị của bệnh nhân.

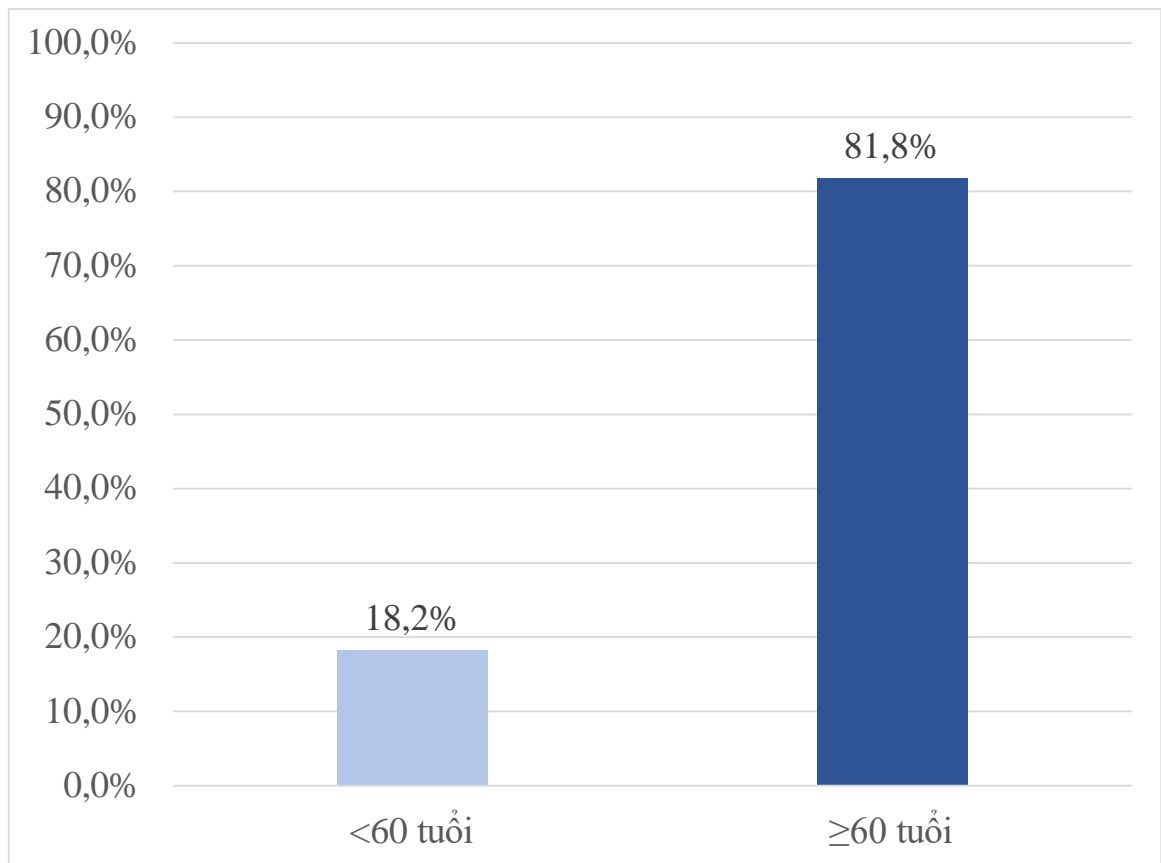
Câu hỏi liên quan đến nghiên cứu không xâm phạm đến quyền riêng tư và tự do cá nhân trong quá trình thu thập thông tin.

Đảm bảo tính bí mật các thông tin cá nhân cần thiết, đảm bảo quyền lợi người tham gia nghiên cứu bằng cách giải thích rõ ràng, cụ thể và có được sự đồng ý của bệnh nhân trước khi nghiên cứu.

Chương 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Chúng tôi đã tiến hành nghiên cứu trên 88 bệnh nhân bệnh mạch vành mạn có chỉ định chụp mạch vành tại Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Cần Thơ, Bệnh viện Đa khoa Trung ương Cần Thơ và Bệnh viện Tim mạch Thành phố Cần thơ. Kết quả nghiên cứu được trình bày như sau:

3.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

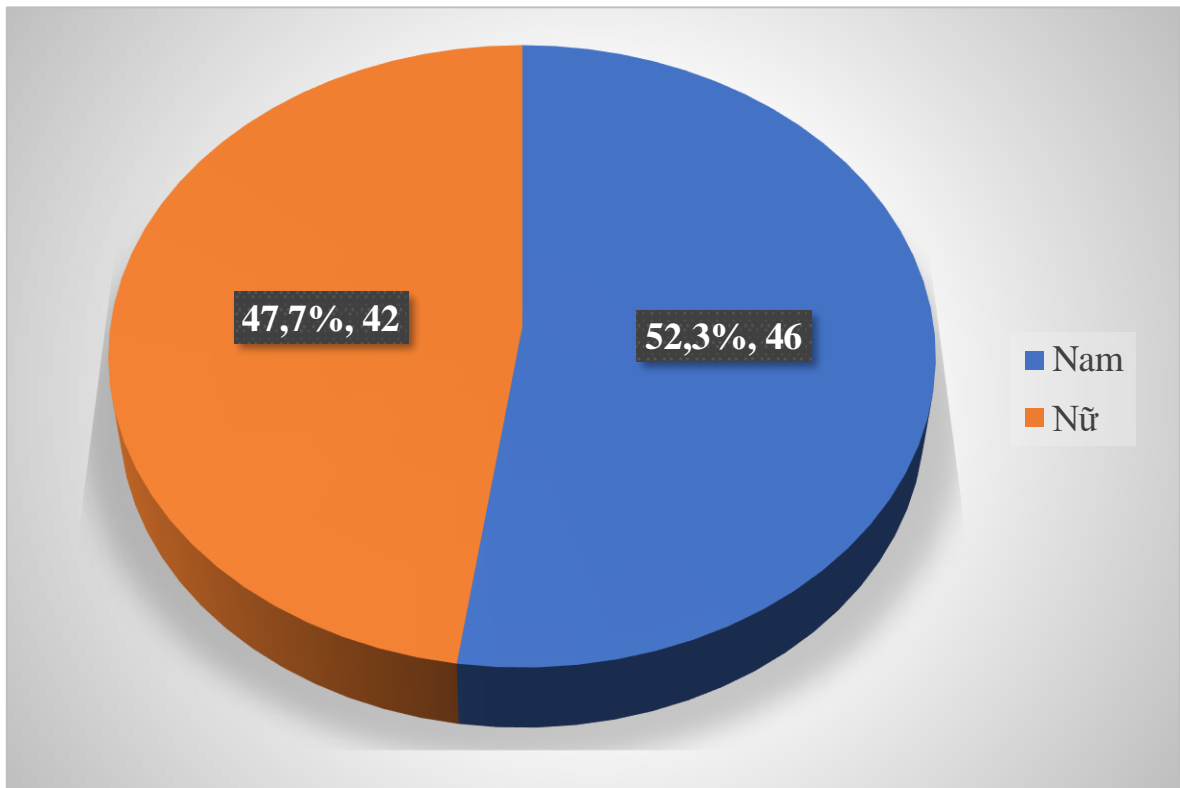


Biểu đồ 3.1. Phân bố nhóm tuổi đối tượng nghiên cứu

Nhận xét:

+ Nhóm tuổi ≥ 60 có số lượng đông nhất với 72 bệnh nhân (chiếm tỷ lệ 81,8%).

+ Nhóm tuổi < 60 có số lượng thấp hơn (chiếm tỷ lệ 18,2%).



Biểu đồ 3.2. Đặc điểm về giới tính của đối tượng nghiên cứu

Nhận xét: Tỷ lệ nam giới và nữ giới xấp xỉ bằng nhau với 52,3% và 47,7%.

Bảng 3.1. Đặc điểm nơi sinh sống của đối tượng nghiên cứu

Yếu tố		Tổng	
		Tần số (n)	Tỷ lệ (%)
Nơi sinh sống	Nông thôn	45	51,14 %
	Thành thị	43	48,86 %

Nhận xét:

+ Số lượng bệnh nhân sống tại nông thôn và thành thị tương đương nhau lần lượt với số lượng và tỷ lệ (nông thôn 45 bệnh nhân chiếm tỷ lệ 51,14%, thành thị 43 bệnh nhân chiếm tỷ lệ 48,86%).

Bảng 3.2. Đặc điểm nghề nghiệp của đối tượng nghiên cứu

Yếu tố		Tổng	
		Tần số (n)	Tỷ lệ (%)
Nghề nghiệp	Lao động chân tay	39	44,3 %
	Lao động trí óc	2	2,3 %
	Quá tuổi lao động	47	53,4 %

Nhận xét:

+ Kết quả nghiên cứu cho thấy nhóm bệnh nhân quá tuổi lao động có số lượng nhiều nhất (chiếm tỷ lệ 53,4%), tiếp theo là nhóm lao động chân tay với 39 bệnh nhân (chiếm tỷ lệ 44,3%).

+ Nhóm lao động trí óc có số lượng thấp nhất (chiếm tỷ lệ 2,3%).

Bảng 3.3. Đặc điểm béo phì của đối tượng nghiên cứu

Béo phì	Số bệnh nhân (n)	Tỷ lệ (%)
Có	41	46,6 %
Không	47	53,4 %

Nhận xét:

+ Kết quả nghiên cứu cho thấy tỷ lệ bệnh nhân có yếu tố nguy cơ béo phì và không béo phì có sự tương đồng với số lượng lần lượt là 41 (chiếm tỷ lệ 46,6%) và 47 (chiếm tỷ lệ 53,4%).

Bảng 3.4. Đặc điểm tăng huyết áp của đối tượng nghiên cứu

Tăng huyết áp	Số bệnh nhân (n)	Tỷ lệ (%)
Có	82	93,2 %
Không	6	6,8 %

Nhận xét:

+ Kết quả nghiên cứu cho thấy, số lượng bệnh nhân tăng huyết áp rất lớn với 82 bệnh nhân (chiếm tỷ lệ 93,2%).

+ Ngược lại, bệnh nhân không mắc tăng huyết áp chiếm tỷ lệ ít với 6 bệnh nhân (chiếm 6,8%).

Bảng 3.5. Đặc điểm hút thuốc lá của đối tượng nghiên cứu

Hút thuốc lá	Số bệnh nhân (n)	Tỷ lệ (%)
Có	42	47,7 %
Không	46	52,3 %

Nhận xét:

+ Kết quả nghiên cứu cho thấy số lượng bệnh nhân có hút thuốc lá và không hút thuốc lá gần xấp xỉ lần lượt với 42 bệnh nhân (chiếm 47,7%) và 46 bệnh nhân (chiếm 52,3%).

Bảng 3.6. Đặc điểm ít vận động của đối tượng nghiên cứu

Ít vận động	Số bệnh nhân (n)	Tỷ lệ (%)
Có	62	78,4 %
Không	26	21,6 %

Nhận xét:

+ Đa số bệnh nhân đều có yếu tố nguy cơ ít vận động với 62 bệnh nhân (chiếm tỷ lệ 78,4%). Số bệnh nhân có vận động tối thiểu là 26 bệnh nhân (chiếm tỷ lệ 21,6%).

Bảng 3.7. Đặc điểm đái tháo đường của đối tượng nghiên cứu

Đái tháo đường	Số bệnh nhân (n)	Tỷ lệ (%)
Có	19	21,6 %
Không	69	78,4 %

Nhận xét: Số lượng bệnh nhân có mắc đái tháo đường là 19 (chiếm tỷ lệ 21,6%) ít hơn số bệnh nhân không mắc đái tháo đường 69 bệnh nhân (78,4%).

Bảng 3.8. Đặc điểm rối loạn lipid máu của đối tượng nghiên cứu

Rối loạn lipid máu	Số bệnh nhân (n)	Tỷ lệ (%)
Có	59	67 %
Không	29	33 %

Nhận xét:

+ Kết quả nghiên cứu cho thấy số lượng bệnh nhân có rối loạn lipid máu khá cao, gấp 2 lần người bệnh không có rối loạn lipid máu với số lượng và tỷ lệ lần lượt là 59 (chiếm tỷ lệ 67%) và 29 (chiếm tỷ lệ 33%).

3.2. Đặc điểm đa hình *rs2383207* gen ANRIL ở bệnh nhân hội chứng động mạch vành mạn

Bảng 3.9. Kiểu gen của đa hình *rs2383207* gen ANRIL

Kiểu gen	Tần số (n)	Tỷ lệ (%)
GG	43	48,9 %
GA	45	51,1 %
AA	0	0 %

Nhận xét:

+ Phân bố kiểu gen của đa hình *rs2383207* trong nghiên cứu bao gồm (kiểu gen GG chiếm 48,9%, kiểu gen GA chiếm 51,1%, kiểu gen AA 0%).

+ Không có kiểu đồng hợp tử AA, đồng thời sự hiện diện của kiểu gen GA gần bằng xấp xỉ kiểu gen GG.

Bảng 3.10. Kiểu alen của đa hình *rs2383207* gen ANRIL

Kiểu alen	Tần số (n)	Tỷ lệ (%)
A	45	25,57 %
G	131	74,43 %
Tổng	176	100%

Nhận xét:

+ Kết quả nghiên cứu cho thấy tần suất xuất hiện Alen A rất thấp chiếm tỷ lệ 25,57%, trong khi tần suất xuất hiện Alen G gấp 3 lần với tỷ lệ 74,43%.

3.3. Liên quan đặc điểm đa hình *rs2383207* gen ANRIL, một số yếu tố nguy cơ tim mạch với mức độ tổn thương động mạch vành

Bảng 3.11. Đặc điểm tổn thương mạch vành

Đặc điểm tổn thương mạch vành	Hẹp nhẹ n (%)	Hẹp vừa n (%)	Hẹp TB n (%)	Hẹp nặng n (%)
LM	86 (97,7%)	0 (0%)	1 (1,1%)	1 (1,1%)
LAD	15 (17,0%)	17 (19,3%)	36 (40,9%)	20 (22,7%)
LCx	44 (50,0%)	15 (17,0%)	25 (28,4%)	4 (4,5%)
RCA	39 (44,3%)	6 (6,8%)	20 (22,7%)	23 (26,1%)

Nhận xét:

+ Kết quả nghiên cứu cho thấy ở vị trí nhánh thân chung (LM) hầu hết bệnh nhân có mức hẹp nhẹ với 86 bệnh nhân (chiếm tỷ lệ 97,7%), trong đó có 01 trường hợp hẹp trung bình và 01 trường hợp hẹp nặng tương ứng 1,1%.

+ Vị trí nhánh động mạch liên thất trước (LAD) có mức độ tổn thương phân bố đồng đều hơn so với các nhánh còn lại bao gồm 15 bệnh nhân hẹp nhẹ (chiếm 17%), 17 bệnh nhân hẹp vừa (chiếm 19,3%), hẹp nặng 20 bệnh nhân (chiếm 22,7%) và nhiều nhất là 36 bệnh nhân hẹp trung bình (chiếm 40,9%).

+ Về vị trí nhánh động mạch mũ (LCx) kết quả nghiên cứu cho thấy có 44 bệnh nhân (chiếm 50%) hẹp nhẹ và ít nhất là 04 bệnh nhân có mức hẹp nặng (chiếm tỷ lệ 4,5%).

+ Cuối cùng là nhánh động mạch vành phải (RCA) có số lượng bệnh nhân đạt mức hẹp nặng cao nhất trong số nhánh động mạch vành khảo sát với 23 bệnh nhân (chiếm tỷ lệ 26,1%).

Bảng 3.12. Số nhánh động mạch vành tổn thương

Số động mạch vành tổn thương	Tần số (n)	Tỷ lệ (%)
0 nhánh	9	9,1%
1 nhánh	17	19,3%
2 nhánh	35	39,8%
>= 3 nhánh	27	30,7%

Nhận xét:

+ Số lượng bệnh nhân với tổn thương 2 nhánh chiếm tỷ lệ cao nhất với (39,8%), tiếp theo là từ 3 nhánh (chiếm tỷ lệ 30,7%), hẹp 1 nhánh (chiếm tỷ lệ 19,3%) và còn lại là 0 nhánh tổn thương hoặc tổn thương không đáng kể chiếm tỷ lệ thấp với (9,1%).

Bảng 3.13. Đặc điểm về sóng ST trên điện tâm đồ

Sóng ST chênh xuống	Tần số (n)	Tỷ lệ (%)
Có	2	2,27%
Không	86	97,7%

Nhận xét:

+ Qua khảo sát có 02 trường hợp bệnh nhân có ST chênh xuống trên kết quả điện tâm đồ chiếm tỷ lệ rất thấp 2,27%. Đa số bệnh nhân không có ST chênh xuống trên điện tâm đồ 86 bệnh nhân (chiếm 97,7%).

Bảng 3.14. Đặc điểm về Sóng T trên điện tâm đồ

Sóng T âm	Tần số (n)	Tỷ lệ (%)
Có	67	76,1%
Không	21	23,9%

Nhận xét:

+ Kết quả nghiên cứu cho thấy số bệnh nhân có biểu hiện thiếu máu cơ tim cục bộ trên điện tâm đồ (sóng T âm) gấp 3 lần số bệnh nhân không có biểu hiện chiếm tỷ lệ lần lượt là 67 bệnh nhân (76,1%) và 21 bệnh nhân (23,9%).

Bảng 3.15. Phân độ theo thang điểm SYNTAX I

	TB	\pm SD
Điểm SYNTAX I	10,23	\pm 7,21
Phân nhóm theo thang điểm SYNTAX I	Tần số (n)	Tỷ lệ (%)
Thấp	78	88,6 %
Trung bình - Cao	10	11,4%

Nhận xét:

+ Kết quả nghiên cứu cho thấy điểm trung bình SYNTAX I từ 88 bệnh nhân tham gia là 10,23 điểm; độ lệch chuẩn \pm 7,21. Do số lượng bệnh nhân phân tích được thuộc nhóm điểm cao khá ít nên được gộp cùng với nhóm điểm trung bình bao gồm 10 bệnh nhân (chiếm tỷ lệ 11,4%).

+ Đa số bệnh nhân thuộc nhóm điểm thấp với 78 bệnh nhân (chiếm tỷ lệ 88,6%) phù hợp với các đối tượng bệnh nhân hội chứng động mạch vành mạn.

Bảng 3.16. Liên quan giữa các kiểu gen của rs2383207 gen ANRIL với phân nhóm thang điểm SYNTAX I

Kiểu gen	Phân nhóm thang điểm SYNTAX I		P
	Thấp n (%)	Trung bình - Cao n (%)	
GG	39 (86,7%)	6 (13,3%)	0,739
GA	39 (90,7%)	4 (9,3%)	
AA	0 (%)	0 (%)	

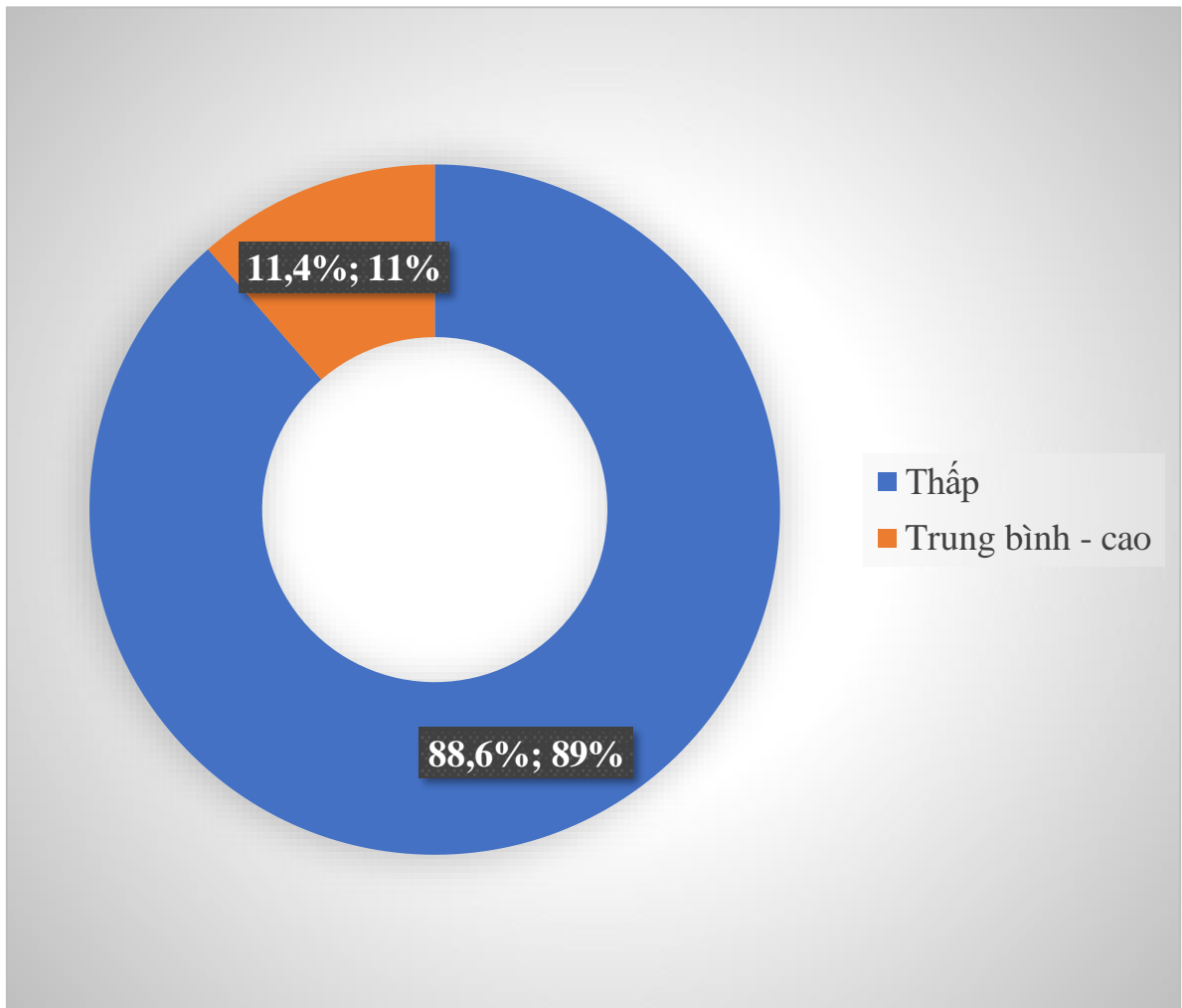
Nhận xét:

+ Qua kết quả nghiên cứu cho thấy, kết quả tương đồng giữa kiểu gen GG và kiểu gen GA khi phân nhóm theo thang điểm SYNTAX I.

+ Trong đó kiểu gen GG có 39 bệnh nhân thuộc phân nhóm điểm thấp (chiếm 86,7%) và kiểu gen GA có 39 bệnh nhân thuộc phân nhóm điểm thấp (chiếm tỷ lệ 90,7%).

+ Phân nhóm trung bình – cao kiểu gen GG có 06 bệnh nhân (chiếm tỷ lệ 13,3%), kiểu gen GA có 04 bệnh nhân (chiếm tỷ lệ 9,3%).

+ Về kiểu gen AA không xuất hiện trong nghiên cứu.



Biểu đồ 3.3. Phân nhóm thang điểm SYNTAX I

Nhận xét: Kết quả cho thấy có đến 88,6% bệnh nhân có phân nhóm thấp theo thang điểm SYNTAX I, còn lại 11,4% là trung bình – cao.

Bảng 3.17. Liên quan giữa một số yếu tố nguy cơ tim mạch không thể thay đổi và liên quan phân nhóm thang điểm SYNTAX I

Yếu tố		Phân nhóm thang điểm SYNTAX I		p
		Thấp n (%)	Trung bình – Cao n (%)	
Nhóm tuổi	≥60	14 (87,5%)	2 (12,5%)	1,00
	<60	64 (88,9%)	8 (11,1%)	
Giới tính	Nam	39 (84,8%)	7 (15,2%)	0,320
	Nữ	39 (92,9%)	3 (7,1%)	

Nhận xét:

+ Qua kết quả nghiên cứu cho thấy, nhóm tuổi ≥ 60 và < 60 đều có số lượng bệnh nhân thuộc phân nhóm cao lần lượt là 14 bệnh nhân (chiếm 87,5%) và 64 bệnh nhân (chiếm 88,9%).

+ Song đó, nhóm trung bình – cao chỉ có 02 bệnh nhân thuộc nhóm ≥ 60 (chiếm 12,5%) và 08 bệnh nhân thuộc nhóm < 60 tuổi (chiếm 11,1%).

+ Tương tự nhóm tuổi, giới nam và nữ có số lượng xấp xỉ và chiếm phần lớn ở phân nhóm thấp theo thang điểm SYNTAX I lần lượt là 39 bệnh nhân nam (chiếm tỷ lệ 84,8%) và 39 bệnh nhân nữ (chiếm 92,9%).

+ Nhóm trung bình – cao có số bệnh nhân khá ít với 07 bệnh nhân nam (chiếm 15,2%) và 03 bệnh nhân nữ (chiếm tỷ lệ 7,1%).

Bảng 3.18. Liên quan giữa một số yếu tố nguy cơ tim mạch có thể thay đổi và phân nhóm thang điểm SYNTAX I

Yếu tố		Phân nhóm thang điểm SYNTAX I		p
		Thấp n (%)	Trung bình – Cao n (%)	
Béo phì	Có	24 (96,0%)	1 (4,0%)	0,270
	Không	54 (85,7%)	9 (14,3%)	
Hút thuốc lá	Có	36 (85,7%)	6 (14,3%)	0,509
	Không	42 (91,3%)	4 (8,7%)	
Lối sống ít vận động	Có	60 (87,0%)	9 (13,0%)	0,683
	Không	18 (94,7%)	1 (5,3%)	
Tăng huyết áp	Có	72 (87,8%)	10 (12,2%)	1,00
	Không	6 (100%)	0 (0%)	
Đái tháo đường	Có	17 (89,5%)	2 (10,5%)	1,00
	Không	61 (88,4%)	8 (11,6%)	
Rối loạn lipid máu	Có	49 (83,1%)	10 (16,9%)	0,027
	Không	29 (100%)	0 (0%)	

Nhận xét:

+ Cả 3 yếu tố béo phì, hút thuốc lá và ít vận động đều có nét tương đồng do số lượng bệnh nhân chiếm đa số ở phân nhóm điểm thấp theo thang điểm SYNTAX I.

+ Kết quả nghiên cứu cho thấy người mắc yếu tố nguy cơ tăng huyết áp có số lượng bệnh nhân cao nhất với 72 bệnh nhân (chiếm 87,8%) và có 10 người thuộc nhóm trung bình – cao (chiếm 12,2%).

+ Về yếu tố nguy cơ đái tháo đường số bệnh nhân ở nhóm không mắc đái tháo đường thuộc phân nhóm điểm thấp theo SYNTAX I là 61 bệnh nhân (chiếm 88,4%). Bệnh nhân mắc yếu tố nguy cơ đái tháo đường thuộc phân nhóm điểm thấp theo thang điểm SYNTAX I là 17 bệnh nhân (chiếm 89,5%).

+ Riêng yếu tố nguy cơ rối loạn lipid máu, kết quả duy nhất có ý nghĩa thống kê với 49 bệnh nhân có rối loạn lipid máu và thuộc phân nhóm điểm thấp theo thang điểm SYNTAX I. Nhóm bệnh nhân không có rối loạn lipid máu thuộc phân nhóm điểm thấp có 29 bệnh nhân (chiếm tỷ lệ 100%).

Bảng 3.19. Liên quan giữa đặc điểm trên điện tâm đồ với phân nhóm thang điểm SYNTAX I

Đặc điểm		Phân nhóm thang điểm SYNTAX I		p
		Thấp n (%)	Trung bình – Cao n (%)	
ST chênh xuống	Có	0 (0%)	2 (100%)	0,012
	Không	78 (90,7%)	8 (9,3%)	
Tâm	Có	37 (78,7%)	10 (21,3%)	0,001
	Không	41 (100%)	0 (0%)	

Nhận xét:

+ Kết quả nghiên cứu cho thấy, số lượng bệnh nhân có sóng ST chênh xuống trên điện tâm đồ là rất ít với 02 bệnh nhân (100%).

+ Đặc điểm sóng ST chênh xuống ở nhóm bệnh nhân có thang điểm SYNTAX phân nhóm thấp với 78 bệnh nhân (90,7%).

+ Về đặt điểm sóng T âm trên điện tâm đồ có 37 bệnh nhân thuộc phân nhóm điểm thấp (chiếm tỷ lệ 78,7%) và 41 bệnh nhân thuộc phân nhóm điểm thấp không có sóng T âm trên điện tâm đồ chiếm 100%.

Chương 4: BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Chúng tôi đã tiến hành nghiên cứu trên 88 bệnh nhân bệnh mạch vành mạn có chỉ định chụp mạch vành tại Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Cần Thơ, Bệnh viện Đa khoa Trung ương Cần Thơ và Bệnh viện Tim mạch Thành phố Cần thơ. Qua quá trình thu thập và xử lý số liệu thu được kết quả cho thấy số liệu về phân bố tuổi trong nghiên cứu (16 bệnh nhân < 60 tuổi – chiếm 18,2 %; 72 bệnh nhân \geq 60 tuổi – chiếm 81,8 %) phản ánh rõ ràng cơ cấu lâm sàng của bệnh nhân mạch vành mạn có chỉ định chụp mạch vành. Điều này tương đồng với dữ liệu từ các nghiên cứu lớn: ví dụ, trên hơn 7.500 bệnh nhân CA, tỉ lệ bệnh nhân \geq 60 tuổi chiếm phần lớn, với nguy cơ gặp biến cố suy tim cao hơn so với nhóm trẻ hơn (28,4 % vs. 14 %). Nghiên cứu từ Tehran Heart Center (n=90.094) cũng cho thấy độ tuổi chẩn đoán trung bình ở bệnh nhân mạch vành lần lượt là khoảng 60,1 (nam) và 63,2 (nữ), với xu hướng tăng theo thời gian. Có thể thấy, tuổi là một trong các yếu tố nguy cơ tim mạch không thể thay đổi và cần đặc biệt lưu ý, vành mạn thường biểu hiện rõ khi tuổi cao, phù hợp với sinh bệnh học tích lũy và tổn thương vi mạch trong thời gian dài. Nhóm \geq 60 tuổi thường có nhiều bệnh phối hợp (thuộc yếu tố nguy cơ như THA, ĐTĐ...), nên cần tiếp cận thật cẩn trọng, ưu tiên đánh giá toàn diện tình trạng chức năng và quyết định chiến lược điều trị cá nhân hóa.

Tỷ lệ về giới trong nghiên cứu của chúng tôi xấp xỉ giữa nam và nữ (nam 52,3%, nữ 47,7%) cho thấy cơ cấu giới cân bằng, phù hợp với thực tế bệnh nhân hội chứng mạch vành mạn. Kết quả này tương đồng với nghiên cứu của Kim và cộng sự (2021) trên 2,348 bệnh nhân đau ngực ổn định được chụp mạch vành, trong đó tỷ lệ nam chiếm 60% và nữ chiếm 40%, trong đó nam giới có mức độ hẹp mạch vành nặng hơn nữ giới. Điều này phản ánh xu hướng toàn cầu hiện nay nam giới có nguy cơ mắc CAD sớm hơn, nhưng nữ giới đặc biệt

ở độ tuổi sau mãn kinh vẫn chiếm tỷ lệ cao và nên được quan tâm theo dõi. Cân bằng tỷ lệ giới trong nghiên cứu đảm bảo dữ liệu đại diện về bệnh lý mạch vành mạn, đồng thời giúp tăng tính khách quan khi phân tích các yếu tố nguy cơ, triệu chứng lâm sàng và kết quả can thiệp [46]. Có thể giải thích là do sự lưu ý nhiều hơn đối với việc lựa chọn mẫu trong nghiên cứu, đảm bảo sự đa dạng và đại diện giữa hai giới tính. Ngoài ra, tỉ lệ mắc bệnh mạch vành mạn ở cả nam và nữ ngày càng được nhận diện rõ nhờ tiến bộ trong chẩn đoán, khả năng tiếp cận dịch vụ y tế cũng như nâng cao nhận thức về bệnh ở cả hai giới. Điều này cho thấy không chỉ nam giới mà nữ giới, đặc biệt là sau tuổi mãn kinh, cũng cần được quan tâm theo dõi sát về nguy cơ mắc bệnh mạch vành. Việc có cơ cấu giới cân đối trong nghiên cứu giúp phản ánh chính xác hơn thực trạng lâm sàng, đồng thời hỗ trợ phân tích sâu sắc, khách quan về các đặc điểm lâm sàng, yếu tố nguy cơ cũng như hiệu quả can thiệp, từ đó góp phần xây dựng chiến lược điều trị phòng ngừa hiệu quả cho người bệnh mạch vành mạn ở cả hai giới. Phân bố nơi sinh sống của bệnh nhân (nông thôn 51,14% và thành thị 48,86%) cho thấy một mẫu cơ cấu dân cư cân bằng. Kết quả nghiên cứu tương đồng với nghiên cứu của Singh et al. (1996) trên 3,575 đối tượng ở miền Bắc Ấn Độ (1.769 nông thôn, 1.806 thành thị) cho thấy tỷ lệ mắc bệnh mạch vành là 9,0% ở thành thị và 3,3% ở nông thôn, với sự khác biệt rõ ràng về yếu tố nguy cơ nhưng mức độ hiện mắc CAD vẫn tương tự giữa hai vùng, phản ánh xu hướng gia tăng bệnh lý mạch vành ở cả thôn và thành thị. Kết quả này cho thấy bệnh mạch vành mạn không chỉ là vấn đề của thành thị mà còn lan rộng đến vùng nông thôn, dẫn đến nhu cầu tăng cường tiếp cận dịch vụ chẩn đoán và điều trị ở khu vực này. Việc nghiên cứu với cơ cấu địa lý cân bằng giúp giảm sai lệch chọn mẫu và tăng độ tin cậy khi so sánh các yếu tố nguy cơ, can thiệp can thiệp và kết quả điều trị giữa hai nhóm [47].

Kết quả nghiên cứu cho thấy 44,3% bệnh nhân là lao động chân tay (lao động thủ công và chân tay), trong khi lao động trí óc rất ít và nhóm quá tuổi lao động chiếm đa số. Điều này nhấn mạnh rằng nhóm lao động thủ công – đặc biệt lao động chân tay, vẫn chiếm tỷ lệ cao ở bệnh nhân mạch vành mạn có chỉ định chụp mạch vành. Kết quả nghiên cứu này tương đồng với nghiên cứu MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) trên quần thể đa chủng tộc tại Mỹ, trong đó nhóm lao động chân tay có độ dày thành động mạch cảnh trong (ICA-IMT) cao hơn đáng kể so với nhóm lao động trí óc, ngay cả sau khi điều chỉnh các yếu tố nguy cơ tim mạch truyền thống. Điều này giúp khẳng định rằng công việc yêu cầu thể lực cao, yếu tố môi trường làm việc, stress nghề nghiệp hoặc các yếu tố tâm lý - xã hội ở nhóm lao động chân tay có thể đóng góp quan trọng vào quá trình tiến triển xơ vữa động mạch [47]. Có thể giải thích là do nhóm lao động chân tay thường đối mặt với các yếu tố nguy cơ như môi trường làm việc khắc nghiệt, tiếp xúc với hóa chất độc hại, bụi hoặc tiếng ồn, cùng với cường độ lao động cao kéo dài dẫn đến tăng phản ứng viêm mạn tính và rối loạn chuyển hóa trong cơ thể. Ngoài ra, nhóm này thường có ít thời gian chăm sóc sức khỏe cá nhân, tỉ lệ hút thuốc, sử dụng rượu bia và chế độ dinh dưỡng chưa hợp lý cũng cao hơn, càng làm tăng nguy cơ tiến triển xơ vữa động mạch. Qua đó cho thấy cần chú trọng vào nhóm lao động chân tay trong các chiến lược sàng lọc, can thiệp phòng ngừa và nâng cao sức khỏe tim mạch, đồng thời cải thiện điều kiện làm việc, phổ cập kiến thức về bảo vệ sức khỏe, giúp giảm nguy cơ mắc và tiến triển bệnh mạch vành mạn ở nhóm đối tượng này.

Kết quả nghiên cứu cho thấy 46,6% bệnh nhân béo phì và đến 93,2% mắc tăng huyết áp, phản ánh rõ vai trò nội tại và thống kê của hai yếu tố này trong bệnh lý mạch vành mạn. Kết quả này phù hợp với nghiên cứu tại Peshawar (Pakistan) trên 200 bệnh nhân CAD, trong đó nhóm béo phì (100

bệnh nhân) có tỷ lệ tăng huyết áp lên đến 59,5 %, chứng tỏ yếu tố nguy cơ tăng huyết áp góp phần đáng kể trong hình thành và xuất hiện CAD. Béo phì (46,6 %) xuất hiện ở gần 50 % bệnh nhân CAD mạn, tương thích hoặc thấp hơn so với tỉ lệ quốc tế (46–66%). Nghiên cứu dân số KERCADR tại Iran (n = 5.835) cho thấy tỷ lệ tăng huyết áp là 16,5 %, béo phì bụng là 28,1 % – và nhiều trường hợp bệnh nhân CAD mang đồng thời các yếu tố như tăng huyết áp, béo phì cùng ít vận động. Có thể giải thích là do cả béo phì và tăng huyết áp đều là những yếu tố nguy cơ quan trọng dẫn đến xơ vữa động mạch và tiến triển bệnh mạch vành mạn. Béo phì không chỉ làm tăng khối lượng mỡ nội tạng, tích tụ quanh tim và mạch vành, mà còn thúc đẩy các phản ứng viêm mạn tính, từ đó làm tổn thương thành mạch, rối loạn chức năng nội mô và tạo điều kiện thuận lợi cho sự hình thành các mảng xơ vữa. Béo phì cũng gây rối loạn chuyển hóa, tăng đề kháng insulin, rối loạn lipid máu và đặc biệt làm tăng huyết áp – tất cả đều tác động cộng hưởng dẫn đến bệnh mạch vành. Đồng thời, tăng huyết áp kéo dài làm tăng áp lực lên thành mạch máu, thúc đẩy quá trình xơ vữa và tăng nguy cơ nứt, vỡ mảng xơ vữa, từ đó tăng khả năng xuất hiện biến cố mạch vành cấp tính. Tăng huyết áp còn làm giảm lượng nitric oxide bảo vệ thành mạch, tăng stress oxy hóa và phản ứng viêm, góp phần thúc đẩy quá trình tổn thương động mạch và hình thành bệnh mạch vành. Qua đó cho thấy, việc tỷ lệ béo phì và tăng huyết áp cao ở nhóm bệnh nhân mạch vành mạn không chỉ phản ánh tính phổ biến của hai yếu tố nguy cơ này mà còn nhấn mạnh tầm quan trọng của công tác dự phòng, quản lý cân nặng, kiểm soát huyết áp trong chiến lược phòng ngừa và điều trị bệnh mạch vành mạn. Đồng thời, sự xuất hiện đồng thời của hai yếu tố này cho thấy cần chú trọng phát hiện sớm, can thiệp tích cực nhằm giảm thiểu hậu quả lên sức khỏe tim mạch của người bệnh.

Tỷ lệ bệnh nhân hút thuốc lá là (47,7%) và không hút thuốc (52,3%) trong nghiên cứu phản ánh một phân bố cân bằng, đây là một trong những yếu

tổ nguy cơ chính cần quan tâm. Kết quả tương đồng với nghiên cứu của Kleinbaum et al. (2016) trên 326 bệnh nhân được chụp mạch vành, trong đó tỷ lệ người hút thuốc hiện tại là khoảng 45%. Điều này khẳng định vai trò của hút thuốc như một yếu tố nguy cơ tích lũy, có ảnh hưởng rõ nét đến mức độ tổn thương mạch vành. Thật vậy, có thể nhận thấy rằng tỷ lệ bệnh nhân hút thuốc lá tương đối cao, phản ánh thực trạng phổ biến của thói quen hút thuốc trong cộng đồng bệnh nhân mắc bệnh mạch vành mạn hiện nay. Hút thuốc lá là yếu tố nguy cơ không chỉ góp phần thúc đẩy sự hình thành và tiến triển xơ vữa động mạch mà còn làm tăng tính không ổn định của các mảng xơ vữa, thúc đẩy các biến chứng nghiêm trọng như nhồi máu cơ tim hoặc tử vong do bệnh tim mạch. Việc tỷ lệ hút thuốc cao trong nhóm nghiên cứu nhấn mạnh nhu cầu cấp thiết của các chương trình can thiệp, giáo dục và hỗ trợ cai thuốc lá nhằm phòng ngừa, giảm thiểu nguy cơ tái phát và tiến triển của bệnh. Qua đó cho thấy việc kiểm soát và giảm bớt tỷ lệ hút thuốc trong cộng đồng bệnh nhân mạch vành nên được xem là ưu tiên hàng đầu trong công tác dự phòng thứ phát. Đồng thời, kết quả này cũng khuyến khích các nhà lâm sàng tăng cường tư vấn, hỗ trợ cai thuốc cũng như phối hợp nhiều chiến lược toàn diện, góp phần cải thiện dự hậu và chất lượng sống cho bệnh nhân mắc bệnh mạch vành mạn.

Kết quả nghiên cứu cho thấy 78,4 % bệnh nhân ít vận động, trong khi chỉ 21,6 % duy trì mức vận động, phản ánh thực trạng đáng báo động trong nhóm bệnh nhân mạch vành mạn. Đáng chú ý, điều này tương đồng với nghiên cứu trong PROCOR (Patterns of Physical Activity and the Risk of Coronary Heart Disease) trên 146 bệnh nhân CHD và 157 chứng khỏe, kết quả cho thấy nhóm có mức độ “sedentary behavior” cao nhất (ít vận động nhất) có OR = 3,88 (95 % CI: 2,14–7,02) bị CHD so với nhóm ít ngồi ($P < 0,001$). Kết quả nghiên cứu cho thấy rằng ít vận động không chỉ phổ biến mà còn là yếu tố nguy cơ độc lập mạnh mẽ cho bệnh mạch vành mạn. Sự mất cân bằng giữa vận động và lối sống

tĩnh tại góp phần thúc đẩy xơ vữa, tăng huyết áp, rối loạn lipid và suy giảm chức năng nội mạc [48].

Kết quả cho thấy 67 % bệnh nhân nghiên cứu có rối loạn lipid máu (RLLP) là rất phù hợp với thực trạng bệnh mạch vành mạn, nơi sinh bệnh học xơ vữa mạch vành được xem là yếu tố nguy cơ máu chót. Điều này tương đồng với kết quả của nghiên cứu Eur J Med Res (2023) trên 256 bệnh nhân tim mạch, trong đó tỷ lệ rối loạn lipid lên đến 80,3 %, chi tiết gồm 72,5 % mức HDL thấp, 12,4 % tăng cholesterol toàn phần, và 30,1 % tăng triglyceride. Tỷ lệ 67 % mặc dù thấp hơn so với 80,3 % trong nghiên cứu so sánh, nhưng vẫn là con số đáng cảnh báo, cho thấy khoảng 1/3 bệnh nhân hiện chưa có RLLP, mở ra cơ hội phòng ngừa sớm bằng lối sống hoặc thuốc.

4.2. Đặc điểm đa hình *rs2383207* gen *ANRIL* ở bệnh nhân hội chứng động mạch vành mạn

Phân bố kiểu gen của đa hình *rs2383207* trong nghiên cứu (GG 48,9%, GA 51,1%, AA 0%) cho thấy tần suất alen A rất thấp và không có kiểu đồng hợp tử AA, đồng thời sự hiện diện của kiểu gen GA gần bằng GG. Kết quả này tương đồng với một meta-analysis gồm 13 nghiên cứu (>6.700 ca và 9.900 đối chứng) cho thấy sự liên quan đáng kể giữa đa hình *rs2383207* và nguy cơ bệnh mạch vành. Điều này khẳng định rằng kiểu gen mang alen rủi ro (G) dù ở trạng thái đồng hợp GG hay dị hợp GA đều góp phần làm tăng nguy cơ CAD. Việc không phát hiện kiểu AA cho thấy alen A rất hiếm trong quần thể nghiên cứu, phù hợp với cơ chế bệnh sinh đa gen phức tạp. Kết quả này giúp củng cố vai trò của đa hình *rs2383207* như một biomarker di truyền tiềm năng trong dự báo và cá nhân hóa nguy cơ CAD. Thật vậy, việc phân bố kiểu gen *rs2383207* chủ yếu ở dạng GG và GA, cùng với sự vắng mặt hoàn toàn của kiểu đồng hợp tử AA trong quần thể nghiên cứu, là một hiện tượng phản ánh đặc trưng di truyền tại locus này ở cộng đồng người Việt Nam hoặc các quần thể châu Á có tần

suất alen A rất thấp. Kết quả này phù hợp với các nghiên cứu di truyền lớn và tổng phân tích meta-analysis, khi mà đa hình *rs2383207* đã được chứng minh liên quan với nguy cơ mắc bệnh mạch vành, đặc biệt là ở các quần thể châu Á và cả trên toàn cầu. Kiểu gen mang alen G (cả GG và GA) đều là kiểu mang nguy cơ; người mang kiểu gen này có nguy cơ mắc bệnh cao hơn so với nhóm mang alen A bảo vệ [24], [28]. Có thể giải thích là do sự khác biệt về yếu tố di truyền, dịch tễ học và áp lực chọn lọc tự nhiên có thể khiến tần suất alen hiếm (A) đặc biệt thấp trong một số quần thể, dẫn đến số lượng trường hợp đồng hợp tử AA rất ít hoặc không xuất hiện trong nghiên cứu với cỡ mẫu vừa phải. Bên cạnh đó, quá trình tiến hóa di truyền, mối tương quan với các locus có lợi khác hoặc liên kết di truyền với các đặc điểm sinh học đặc thù của từng dân tộc cũng ảnh hưởng đến phân bố alen này.

Qua đó cho thấy, việc phát hiện đa hình *rs2383207* với tỷ lệ alen rủi ro cao nhấn mạnh tầm quan trọng của sàng lọc và đánh giá nguy cơ di truyền trong dự báo cá nhân hóa về bệnh mạch vành. Đa hình này có thể được cân nhắc như một biomarker di truyền tiềm năng giúp sớm nhận diện các đối tượng có nguy cơ, từ đó thiết lập các chiến lược phòng ngừa và điều trị sớm, đặc biệt hiệu quả với nhóm bệnh nhân chưa có biểu hiện lâm sàng rõ ràng. Đồng thời, các nghiên cứu quy mô lớn hơn và ở nhiều quần thể cần tiếp tục xác nhận ý nghĩa của *rs2383207* cũng như sự phối hợp đa gen trong bệnh sinh bệnh mạch vành phức tạp [35], [51].

Tương đồng với nghiên cứu của Wang và cộng sự (2016) [51], một nghiên cứu phân tích tổng hợp với hơn 6.700 ca bệnh và 9.900 đối chứng đã chỉ ra rằng đa hình *rs2383207* liên quan đáng kể tới nguy cơ bệnh mạch vành, với cả nhóm người châu Á và châu Âu đều có mức tăng nguy cơ tương tự (OR ở châu Á: 1,42; 95%CI: 1,26–1,61; ở châu Âu: 1,51; 95%CI: 1,28–1,77). Ngoài ra, nghiên cứu của Hu và cộng sự (2019) còn ghi nhận *rs2383207* nổi bật là yếu

tổ nguy cơ di truyền quan trọng ở các quần thể Đông Á, cũng có vai trò biomarker của đa hình này đối với bệnh mạch vành tại khu vực Đông Á nói riêng. Một điểm đáng chú ý là trong các nghiên cứu thực hiện tại cộng đồng châu Á và Việt Nam, tần suất alen A của *rs2383207* thường rất thấp và một số nghiên cứu cũng không ghi nhận trường hợp đồng hợp tử AA, trùng khớp hoàn toàn với kết quả nghiên cứu hiện tại [51].

Qua đó càng khẳng định:

1) Giá trị dự báo cũng như ứng dụng tiềm năng của *rs2383207* như một chỉ dấu di truyền giúp nhận diện sớm các đối tượng nguy cơ cao mắc bệnh mạch vành.

2) Sự đa dạng về phân bố kiểu gen ở các quần thể khác nhau phản ánh đặc thù di truyền từng dân tộc, nhấn mạnh tầm quan trọng của việc xây dựng dữ liệu di truyền đặc hiệu cho từng cộng đồng.

3) Để hiểu rõ vai trò của đa hình *rs2383207*, cũng như sự phối hợp phức tạp giữa các locus di truyền và yếu tố môi trường trong bệnh sinh bệnh mạch vành, cần thiết thực hiện thêm các nghiên cứu quy mô lớn và đa trung tâm trên nhiều quần thể khác nhau. Sự phát hiện lặp đi lặp lại của *rs2383207* trong các nghiên cứu lớn đã hỗ trợ mạnh mẽ cho ứng dụng thực tế của marker này trong tiên lượng và dự phòng cá nhân hóa bệnh mạch vành trong tương lai gần.

Tuy nhiên, một số nghiên cứu cũng cho rằng mối liên hệ giữa đa hình *rs2383207* và nguy cơ bệnh mạch vành chưa hoàn toàn nhất quán. Một số báo cáo cho thấy sự khác biệt về tần suất alen và ảnh hưởng yếu tố di truyền tùy thuộc vào đặc điểm dân số, môi trường sống, hoặc các yếu tố tương tác gene-môi trường. Cụ thể, nghiên cứu của Zhao và cộng sự (2018) [51] trên quần thể châu Âu cho thấy tần suất alen A cao hơn một chút và hiệu ứng bảo vệ của alen A không rõ ràng như các nghiên cứu ở châu Á, điều này làm cho kết quả trong một số trường hợp có khác biệt so với nghiên cứu của chúng tôi.

Kết quả đó cũng ghi nhận mối liên quan yếu hơn giữa kiểu gen GA và nguy cơ CAD, trong khi kiểu gen GG vẫn duy trì nguy cơ cao rõ rệt. Có thể giải thích là do sự đa dạng về đặc điểm di truyền giữa các quần thể, cùng với sự khác biệt trong phương pháp xét nghiệm, mức độ kiểm soát các yếu tố nguy cơ môi trường và lối sống là nguyên nhân dẫn đến những khác biệt trong kết quả nghiên cứu. Ngoài ra, tính đa nhân tố trong bệnh mạch vành cũng góp phần làm phức tạp thêm mối liên hệ giữa đa hình đơn lẻ với bệnh lý, đòi hỏi cần xem xét các yếu tố di truyền khác phối hợp cùng *rs2383207* để có cái nhìn toàn diện hơn. Qua đó có thể thấy, mặc dù đa hình *rs2383207* được xác định là một biomarker di truyền tiềm năng, việc áp dụng kết quả nghiên cứu trong thực tiễn cần thận trọng, cân nhắc đến đặc điểm cụ thể của từng quần thể và yếu tố tương tác gene- môi trường. Đồng thời, cần tiếp tục mở rộng các nghiên cứu đa trung tâm, quy mô lớn nhằm làm rõ hơn vai trò của đa hình này trong cơ chế bệnh sinh và dự báo cá nhân hóa bệnh mạch vành, từ đó phát triển các chiến lược phòng ngừa và điều trị hiệu quả, phù hợp hơn với từng nhóm dân cư.

Một nghiên cứu khác của Cakmak và cộng sự (2017) [47], [51] trên quần thể người Thổ Nhĩ Kỳ cũng ghi nhận vai trò của đa hình *rs2383207* trong nguy cơ bệnh mạch vành. Kết quả cho thấy biến thể này liên quan rõ với cả nguy cơ mắc và mức độ nặng của bệnh mạch vành, đặc biệt kiểu gen đồng hợp tử AA (dù tần suất vẫn rất thấp) làm tăng nguy cơ bệnh lên gần 3,7 lần so với các kiểu gen khác. Tương tự, nghiên cứu tổng hợp của Timofeeva và cộng sự (2022) [51] tiến hành phân tích trên nhiều sắc tộc khác nhau, kết quả cho thấy *rs2383207* là marker di truyền liên quan đến nguy cơ xơ vữa động mạch ở cả nhóm người châu Á lẫn châu Âu; qua đó khẳng định ý nghĩa của biến thể này như một chỉ dấu sàng lọc nguy cơ di truyền không chỉ cho bệnh mạch vành mà còn nhiều bệnh lý mạch máu khác.

Có thể giải thích là do *rs2383207* thuộc vùng *9p21* liên quan tới gen *ANRIL (CDKN2B-AS)*, là “điểm nóng” di truyền điều hòa các gen kiểm soát tăng sinh tế bào, chức năng nội mô và hình thành xơ vữa động mạch. Biến thể

này ảnh hưởng trực tiếp tới hoạt động của *ANRIL*, từ đó tác động đến tiến trình viêm, xơ vữa và tổn thương thành mạch – cơ chế trung tâm của bệnh mạch vành. Ngoài ra, sự khác biệt về di truyền, tần suất phân bố alen, các yếu tố môi trường – xã hội và lối sống cũng góp phần lý giải sự đa dạng trong nguy cơ và biểu hiện lâm sàng giữa các quần thể.

Qua đó ta có thể thấy được, nhiều nghiên cứu độc lập trên các nhóm dân cư khác nhau, với các cách tiếp cận và phương pháp phân tích đa dạng, đều thống nhất về vai trò nổi bật của *rs2383207* như một yếu tố di truyền góp phần vào bệnh sinh bệnh mạch vành. Điều này không chỉ giúp tăng cường giá trị hiệu quả của các chương trình sàng lọc, dự báo nguy cơ bệnh lý mạch vành mà còn mở ra tiềm năng ứng dụng marker di truyền này trong chiến lược cá nhân hóa dự phòng, theo dõi và điều trị bệnh mạch vành ở từng nhóm đối tượng cụ thể trong tương lai gần.

4.3. Liên quan giữa đa hình *rs2383207* gen *ANRIL*, một số yếu tố nguy cơ tim mạch với mức độ tổn thương động mạch vành ở bệnh nhân hội chứng động mạch vành mạn

Kết quả phân bố mức độ tổn thương động mạch vành với nhánh LAD kết quả chụp hẹp vừa và nặng chiếm khoảng 60,2%, LCx kết quả chụp hẹp nhẹ, trung bình, nặng lần lượt khoảng 50% nhẹ, 17% vừa và 28,4% trung bình/nặng, nhánh RCA cho kết quả chụp hẹp vừa trở lên chiếm gần 29%, trong khi thân chung (LM) hầu như không bị tổn thương (97,7% nhẹ). Điều này phản ánh mô hình tổn thương CAD phổ biến với nhánh LAD là động mạch thường bị ảnh hưởng nhiều nhất, tiếp đến là LCx và RCA, với bệnh lý LM tương đối hiếm (chiếm khoảng 3%). Kết quả này tương đồng với dữ liệu từ một nghiên cứu lớn trên 9.406 bệnh nhân CAD, trong đó trong số 1.774 BN không có LM bệnh lý, phân bố tỉ lệ “culprit” là LAD 36,8%, LCx 31,6%, RCA 31,6% . Sự giống nhau này hỗ trợ rằng nghiên cứu đang triển khai có độ đại diện và phù hợp với mô hình dịch tễ học toàn cầu.

Số lượng bệnh nhân với tổn thương 2 nhánh chiếm tỷ lệ cao nhất với (39,8%), tiếp theo là từ 3 nhánh (chiếm tỷ lệ 30,7%), hẹp 1 nhánh (chiếm tỷ lệ 19,3%) và còn lại là 0 nhánh tổn thương chiếm tỷ lệ thấp với (9,1%). Điều này khẳng định phần lớn bệnh CAD mạn trong nhóm nghiên cứu là đa nhánh, đặc biệt ở nhóm hai hoặc ba nhánh. Kết quả này phù hợp với các nghiên cứu dịch tễ học lớn trên thế giới, nghiên cứu đăng trên ResearchGate đánh giá trong nhóm nam giới bị đau thắt ngực, có tới 45–88% có bệnh mạch vành đa nhánh (MVD) (≥ 2 nhánh tổn thương) và mang nguy cơ tử vong cao hơn rõ rệt so với bệnh nhân đơn nhánh. Phân bố tổn thương đa nhánh chiếm ưu thế đòi hỏi cần đánh giá thật kỹ bằng SYNTAX Score, chức năng thất và bệnh kèm theo trước khi quyết định tái tưới máu.

Qua khảo sát có 02 trường hợp bệnh nhân có ST chênh xuống trên kết quả điện tâm đồ chiếm tỷ lệ rất thấp 2,27%. Đa số bệnh nhân không có ST chênh xuống trên điện tâm đồ 86 bệnh nhân (chiếm 97,7%). Kết quả nghiên cứu cho thấy số bệnh nhân có biểu hiện thiếu máu cơ tim cục bộ trên điện tâm đồ (sóng T âm) gấp 3 lần số bệnh nhân không có biểu hiện chiếm tỷ lệ lần lượt là 67 bệnh nhân (76,1%) và 21 bệnh nhân (23,9%). Kết quả nghiên cứu tương đồng với nghiên cứu của tác giả Solmaz.M và cộng sự, nghiên cứu được thực hiện trên 400 bệnh nhân trong đó có 229 bệnh nhân hẹp mạch vành đáng kể phát hiện sau khi được chụp mạch vành qua da kiểm tra. Kết quả cho thấy sự hiện diện của sóng ST chênh xuống ở bệnh nhân hội chứng mạch vành mạn được báo cáo vào khoảng 5,2% cao hơn so với kết quả của nhóm nghiên cứu có thể lý giải do cỡ mẫu còn khá ít nên việc khảo sát chưa mang tính đại diện [49].

Kết quả nghiên cứu cho thấy điểm trung bình SYNTAX I từ 88 bệnh nhân tham gia là $10,23 \pm 7,21$. Do số lượng bệnh nhân phân tích được thuộc nhóm điểm cao khá ít nên được gộp cùng với nhóm điểm trung bình bao gồm 10 bệnh nhân (chiếm tỷ lệ 11,4%).

Kết quả nghiên cứu có nét tương đồng với nghiên cứu của tác giả Roberto R. và cộng sự (2011), nghiên cứu về tác động của thang điểm SYNTAX vào việc phân tầng nguy cơ sau can thiệp mạch vành qua da, nghiên cứu được thực hiện trên 234 bệnh nhân và ghi nhận điểm trung bình SYNTAX là $11,6 \pm 6,2$. Có thể thấy từ kết quả của nhóm nghiên cứu không có sự chênh lệch lớn về mức điểm trung bình, mức điểm này nằm trong mức từ phân nhóm điểm thấp đến trung bình theo phân loại chuẩn của SYNTAX trial.

Trong nghiên cứu, cả hai kiểu gen GG và GA của SNP *rs2383207* đều chủ yếu nằm ở nhóm Syntax thấp lần lượt tỷ lệ là (86,7% và 90,7%), trong khi kiểu gen AA không xuất hiện (0%). Với $p = 0,739$, không có sự khác biệt đáng kể giữa các kiểu gen và mức độ phức tạp mạch vành (SYNTAX I). Một meta – analysis trên 13 nghiên cứu với 6796 bệnh nhân CAD đã cho thấy đa hình *rs2383207* gen ANRIL liên quan chặt chẽ với nguy cơ tăng CAD, không phân biệt giữa các kiểu gen GG hay GA và không thấy sự khác biệt đáng kể theo phân tử gen, riêng phân tử AA (<1%) rất hiếm gặp tương đồng với kết quả của nhóm nghiên cứu. Qua đó cho thấy, cần mở rộng thêm cỡ mẫu nhằm thu được kiểu gen AA (nếu có), giúp tìm được mối liên quan giữa kiểu gen và thang điểm SYNTAX trung bình – cao và cũng cần phân tích thêm các đa hình khác (SNP) thuộc gen ANRIL nhằm đánh giá có ảnh hưởng đến mức độ tổn thương mạch vành hay không [50].

Đặc điểm liên quan giữa nhóm tuổi và phân nhóm điểm thấp theo thang điểm SYNTAX I cho thấy ở hai nhóm tuổi (≥ 60 và < 60) đều chiếm tỷ lệ cao lần lượt là 87,5% và 88,9%. Ngược lại phân nhóm điểm trung bình – cao chỉ chiếm 11-12% bệnh nhân. Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê theo nhóm tuổi.

Tương tự về nhóm giới tính, giới nam thuộc phân nhóm điểm thấp chiếm 84.8% và nữ chiếm tỷ lệ 92.9%, $p = 0.320$ không có khác biệt có ý nghĩa thống kê, vì thế thang điểm SYNTAX I không phụ thuộc tuổi hoặc giới trong nghiên cứu và mức độ phức tạp của tổn thương mạch vành cũng không bị ảnh hưởng bởi hai yếu tố trên. Thật vậy, kết quả nghiên cứu cho thấy điểm trung bình SYNTAX I tập trung chủ yếu ở phân nhóm thấp đến trung bình, đồng thời không có sự chênh lệch đáng kể giữa các kiểu gen *rs2383207* cũng như các nhóm tuổi và giới tính. Có thể giải thích là do mẫu bệnh nhân trong nghiên cứu chủ yếu thuộc nhóm có tổn thương mạch vành mức độ không quá phức tạp, đồng thời tần suất xuất hiện kiểu gen AA rất thấp hoặc không có, khiến khó có thể quan sát rõ ảnh hưởng của alen hiếm này đến mức độ tổn thương mạch vành theo thang điểm SYNTAX. Hơn nữa, SYNTAX I với vai trò đánh giá mức độ phức tạp tổn thương mạch vành chịu ảnh hưởng bởi nhiều yếu tố sinh học, lâm sàng và môi trường khác nhau, nên một đa hình đơn lẻ như *rs2383207* có thể chưa đủ để biểu hiện rõ sự khác biệt về mức độ tổn thương trong phạm vi mẫu nghiên cứu hiện tại.

Qua đó có thể thấy, để hiểu sâu hơn về vai trò của đa hình *rs2383207* cũng như ảnh hưởng của các yếu tố di truyền khác lên sự phức tạp và tiến triển của bệnh mạch vành, cần mở rộng kích thước mẫu với sự đa dạng về kiểu gen, đồng thời kết hợp phân tích thêm các đa hình SNP khác trong gen ANRIL hoặc các gen liên quan đến quá trình xơ vữa và viêm mạch máu. Bên cạnh đó, việc tích hợp các yếu tố lâm sàng như tiền sử bệnh, các yếu tố nguy cơ đồng mắc, và các biến đổi phân tử khác sẽ giúp làm rõ hơn mối quan hệ giữa đặc điểm di truyền và mức độ tổn thương mạch vành, từ đó góp phần xây dựng chiến lược dự báo, phân tầng nguy cơ và điều trị cá nhân hóa hiệu quả hơn cho bệnh nhân mắc bệnh mạch vành mạn.

Về đặc điểm liên quan giữa một số yếu tố nguy cơ có thể thay đổi được với phân nhóm điểm theo thang điểm SYNTAX I, các yếu tố nguy cơ béo phì, hút thuốc lá, lối sống ít vận động, tăng huyết áp và đái tháo đường đều không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về phân bố giữa nhóm SYNTAX I thấp và trung bình – cao.

Trong đó đa số bệnh nhân đều thuộc phân nhóm điểm thấp với béo phì 24 bệnh nhân (chiếm tỷ lệ 96.0%), hút thuốc lá 36 bệnh nhân (chiếm tỷ lệ 85.7%), lối sống ít vận động 60 bệnh nhân (chiếm tỷ lệ 87.0%), tăng huyết áp 72 bệnh nhân (chiếm tỷ lệ 87.8%) và đái tháo đường 17 bệnh nhân (chiếm tỷ lệ 89.5%).

Rối loạn lipid máu là yếu tố nguy cơ duy nhất có ý nghĩa thống kê với $p=0.027$. Trong đó, nhóm có rối loạn lipid máu thuộc phân nhóm điểm thấp có 49 bệnh nhân (chiếm tỷ lệ 83.1%), nhóm có rối loạn lipid máu thuộc phân nhóm điểm trung bình – cao có 10 bệnh nhân (chiếm 16.9%). Kết quả tương đồng với nghiên cứu của tác giả Fauzia Ashfaq và cộng sự (2012) nghiên cứu mối liên quan giữa nồng độ Lipoprotein(a) và mối liên quan giữa thang điểm SYNTAX với mức độ tổn thương do xơ vữa mạch vành tại Bắc Ấn Độ. Nghiên cứu được thực hiện trên 270 bệnh nhân CAD có chụp mạch vành và kết quả thu được ở bệnh nhân có nồng độ Lp(a) cao hơn độ nặng thang điểm SYNTAX > 30 sẽ nặng hơn và tổn thương mạch vành phức tạp hơn đáng kể so với bệnh nhân có nồng độ Lp(a) thấp với $p<0.05$. Có thể thấy yếu tố nguy cơ rối loạn lipid máu có liên quan chặt chẽ đến mức độ tổn thương phức tạp của động mạch vành. Cơ chế trung tâm trong bệnh lý xơ vữa mạch và bệnh mạch vành bao, quá trình này xảy ra khi LDL-c tăng cao, các phân tử LDL thâm vào lớp nội mạc mạch máu qua nhiều quá trình tạo nên mảng xơ vữa làm hẹp lòng mạch vành gây cản trở lưu lượng máu đến tim. Vì thế việc kiểm soát tốt lipid máu, đặc biệt là LDL-c là biện pháp then chốt trong phòng ngừa và điều trị bệnh mạch vành [52].

Về đặc điểm sóng ST chênh xuống trên điện tâm đồ, ghi nhận kết quả không có bệnh nhân thuộc phân nhóm điểm SYNTAX thấp nhưng có 100% bệnh nhân SYNTAX trung bình–cao (2/2) có ST chênh xuống ($p = 0.012$).

Về đặt điểm sóng T âm trên điện tâm đồ có 10 bệnh nhân (chiếm tỷ lệ 21.3%) bệnh nhân SYNTAX trung bình–cao có sóng T âm, trong khi nhóm SYNTAX thấp hoàn toàn không có ($p = 0.001$).

KẾT LUẬN

Chúng tôi đã tiến hành nghiên cứu trên 88 bệnh nhân bệnh mạch vành mạn có chỉ định chụp mạch vành tại Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Cần Thơ, Bệnh viện Đa khoa Trung ương Cần Thơ và Bệnh viện Tim mạch Thành phố Cần thơ. Qua quá trình thu thập và xử lý số liệu, chúng tôi có một số kết luận sau:

Về tỷ lệ đa hình *rs2383207* gen ANRIL và một số yếu tố nguy cơ tim mạch ở bệnh nhân hội chứng động mạch vành mạn:

- Phân bố kiểu gen của đa hình *rs2383207* trong nghiên cứu bao gồm (kiểu gen GG chiếm 48,9%, kiểu gen GA chiếm 51,1%, kiểu gen AA 0%).

- Không có kiểu đồng hợp tử AA, đồng thời sự hiện diện của kiểu gen GA gần bằng xấp xỉ kiểu gen GG.

- Tần suất xuất hiện Alen A rất thấp chiếm tỷ lệ 25,57%, trong khi tần suất xuất hiện Alen G gấp 3 lần với tỷ lệ 74,43%.

Về mối liên quan giữa đa hình *rs2383207* gen ANRIL, một số yếu tố nguy cơ tim mạch với mức độ hẹp động mạch vành ở bệnh nhân hội chứng động mạch vành mạn:

- Kiểu gen GG và kiểu gen GA tương đồng về số lượng khi phân nhóm theo thang điểm SYNTAX I. Trong đó kiểu gen GG có 39 bệnh nhân thuộc phân nhóm điểm thấp (chiếm 86,7%) và kiểu gen GA có 39 bệnh nhân thuộc phân nhóm điểm thấp (chiếm tỷ lệ 90,7%).

- Phân nhóm trung bình – cao kiểu gen GG có 06 bệnh nhân (chiếm tỷ lệ 13,3%), kiểu gen GA có 04 bệnh nhân (chiếm tỷ lệ 9,3%). Về kiểu gen AA không xuất hiện trong nghiên cứu.

- Rối loạn lipid máu là yếu tố nguy cơ duy nhất có ý nghĩa thống kê với $p=0,027$. Trong đó, nhóm có rối loạn lipid máu thuộc phân nhóm điểm thấp có 49 bệnh nhân (chiếm tỷ lệ 83,1%), nhóm có rối loạn lipid máu thuộc phân nhóm điểm trung bình – cao có 10 bệnh nhân (chiếm 16,9%).

- Về đặc điểm sóng ST chênh xuống trên điện tâm đồ, ghi nhận kết quả không có bệnh nhân thuộc phân nhóm điểm SYNTAX thấp nhưng có 100% bệnh nhân SYNTAX trung bình–cao (2/2) có ST chênh xuống ($p = 0,012$).

- Về đặt điểm sóng T âm trên điện tâm đồ có 10 bệnh nhân (chiếm tỷ lệ 21,3%) bệnh nhân SYNTAX trung bình–cao có sóng T âm, trong khi nhóm SYNTAX thấp hoàn toàn không có ($p = 0,001$).

KIẾN NGHỊ

Qua nghiên cứu trên các bệnh nhân hội chứng động mạch vành mạn nhằm khảo sát tỷ lệ đa hình *rs2383207* gen ANRIL, một số yếu tố nguy cơ tim mạch với mức độ hẹp động mạch vành ở bệnh nhân hội chứng động mạch vành mạn, chúng tôi đề xuất một số kiến nghị sau:

Xem xét bổ sung xét nghiệm đa hình *rs2383207* gen ANRIL, đặc biệt là kiểu gen GG vào quá trình đánh giá nguy cơ tim mạch ở bệnh nhân hội chứng động mạch vành mạn nhằm phát hiện sớm và phòng ngừa kịp thời các tổn thương tiến triển động mạch vành.

Kiểm soát chặt chẽ các yếu tố nguy cơ tim mạch có thể thay đổi được như béo phì, hút thuốc lá, tăng huyết áp, rối loạn lipid máu, đái tháo đường, lối sống ít vận động nhằm giúp giảm nguy cơ tiến triển nặng bệnh mạch vành ở bệnh nhân hội chứng động mạch vành mạn.

Thu thập thêm các yếu tố liên quan cần đánh giá thang điểm SYNTAX ở bệnh nhân hội chứng vành mạn có chỉ định chụp mạch vành qua da, giúp tiên lượng tử vong và lựa chọn phương pháp điều trị phù hợp từng đối tượng.

Cần có thêm các nghiên cứu đa trung tâm với cỡ mẫu lớn hơn để khẳng định tính ứng dụng đa hình *rs2383207* và một số đa hình khác trên gen ANRIL trong thực hành lâm sàng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

Tiếng Việt

1. Bộ Y Tế (2023), *Quyết định số 2248/QĐ-BYT về việc Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị Hội chứng động mạch vành mạn*, Hà Nội.
2. Trương Thanh Hương (2022), "Khảo sát tình trạng bệnh động mạch vành sớm tại Việt Nam và các yếu tố liên quan", *Tạp chí Y Dược học – Trường Đại học Y Dược Huế*, 12(3), tr.114-119.
3. Nguyễn Thị Diễm và cộng sự (2022), *Bệnh mạch vành*, Nhà xuất bản Y học, Bộ môn Nội Trường đại học Y Dược Cần Thơ.
4. Hoàng Văn Sỹ và cộng sự (2022), *Tiếp cận điều trị hội chứng mạch vành mạn*, Nhà xuất bản Y học, Trường Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh.
5. Kim Ngọc Thanh và cộng sự (2024), "Công nghệ gen và protein trong tim mạch", *Tạp chí Tim mạch học Việt Nam*, 107S(1), tr.153-162.
6. Bùi Minh Nghĩa, Trần Việt An, Lê Tân Tố Anh (2022), "Khảo sát kết quả kiểm soát mục tiêu nồng độ LDL-c huyết thanh ở bệnh nhân hội chứng mạch vành mạn đã điều trị Rosuvastatin 10mg tại Bệnh viện Tim mạch Thành Phố Cần Thơ năm 2021-2022", *Tạp chí Y Dược học Cần Thơ*, 50, tr.195-202.
7. Trần Thị Thu Lan và cộng sự (2023), "Đặc điểm đa hình rs1333040 gen ANRIL ở người bệnh nhồi máu cơ tim cấp tại Bệnh viện Đa khoa Hoàn Mỹ Cửu Long", *Tạp chí Y học Việt Nam*, 529, tr.40-43.
8. Huỳnh Văn Minh (2021), *Khuyến cáo chẩn đoán và điều trị Tăng Huyết Áp VNHA/VSH 2021*, Hà Nội.

Tiếng Anh

9. Alberti K. G., Zimmet P., Shaw J. (2006), "Metabolic syndrome--a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation", *Diabet Med*, 23(5), pp.469-480.

10. Ray KK, Wright RS, Kallend D, et al (2020), "Two Phase 3 Trials of Inclisiran in Patients with Elevated LDL Cholesterol", *N Engl J Med*, 382(16), pp.1507-1519.
11. Raal FJ, Santos RD, Blom DJ, et al (2010), "Mipomersen, an apolipoprotein B synthesis inhibitor, for lowering of LDL cholesterol concentrations in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial", *Lancet*, 375(9719), pp. 998-1006.
12. Azar S. T., et al. (2014), "Factors influencing dyslipidemia in statin-treated patients in Lebanon and Jordan: results of the Dyslipidemia International Study", *Vasc Health Risk Manag*, 10, pp. 225-235.
13. Liu N, Olson EN (2022), "CRISPR Modeling and Correction of Cardiovascular Disease", *Circ Res*, 130(12), pp.1827-1850.
14. Vivencio B., Carlos E., Alberto C (2022), "Clinical Profile and Management of Patients With Hypertension and Chronic Ischemic Heart Disease According to BMI", *Wiley Online Library*, 18(10), pp.2017-2021.
15. Nidia B., Nathan M., Nicola G (2021), "Impact of smoking on cardiovascular outcomes in patients with stable coronary artery disease", *European Journal of Preventive Cardiology*, 28(13), pp.1460-1466.
16. Consultation WHO Expert (2004), "Appropriate body-mass index for Asian populations and its implications for policy and intervention strategies", *Lancet*, 363(9403), pp.157-163.
17. Hines L., Rimm E.(2001), "Moderate alcohol consumption and coronary heart disease: A Review", *Postgraduate Medical Journal*, 77(914), pp. 747-752.

18. Thomas W.(2016), "Hypertension and coronary artery disease: epidemiology, physiology, effects of treatment, and recommendations", *Springer Link*, 128, pp. 467-479.
19. ESC, EAS (2019), "ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk 2019", *Atherosclerosis*, 290, pp.140-205.
20. Rana J., Nieuwdorp M., Jukema J.(2006), "Cardiovascular metabolic syndrome – an interplay of, obesity, inflammation, diabetes and coronary heart disease", *Diabetes Obesity and Metabolism*, 9(3), pp.218-232.
21. Kouprina N., Liskovykh M., Lee N.(2018), "Analysis of the 9p21.3 sequence associated with coronary artery disease reveals a tendency for duplication in a CAD patient", *Open Access Impact Journal*, 9(20), pp. 15275-15291.
22. Congrains A., Kamid K., Oguro R. (2012), "Genetic variants at the 9p21 locus contribute to atherosclerosis through modulation of ANRIL and CDKN2A/B", *Atherosclerosis*, 220(2), pp.449-455.
23. Musunuru K, Hershberger RE, Day SM, et al (2020), "Genetic Testing for Inherited Cardiovascular Diseases: A Scientific Statement From the American Heart Association", *Circ Genom Precis Med*, 13(4), pp.1287-1298.
24. Knowles J. W., Rader, D. J., and Khoury, M. J. (2017), "Cascade Screening for Familial Hypercholesterolemia and the Use of Genetic Testing", *Jama*, 318(4), pp.381-382.
25. Laufs U., et al. (2022), "State of the Art: Statin Therapy", *Dtsch Med Wochenschr*, 147(1-02), pp. 62-68.
26. Shen G.Q., Li L., Shaoqi R. (2007), "Four SNPs on Chromosome 9p21 in a South Korean Population Implicate a Genetic Locus That Confers High

- Cross-Race Risk for Development of Coronary Artery Disease", *Arterioscler Thromb Vasc Biol Journals*, 28, pp.360-365.
27. Mach F., et al. (2020), "2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk", *Eur Heart J*, 41(1), pp. 111-188.
 28. Mohd-Zulkefli S. Z., Omar M. S., Md-Redzuan A. (2016), "Factors associated with lipid goal attainment among acute coronary syndrome patients", *Patient Prefer Adherence*, 10, pp. 1631-1637.
 29. Oesterle A., Laufs U., Liao J. K. (2017), "Pleiotropic Effects of Statins on the Cardiovascular System", *Circ Res*, 120(1), pp. 229-243.
 30. Pirillo A., et al. (2021), "Global epidemiology of dyslipidaemias", *Nat Rev Cardiol*, 18(10), pp. 689-700.
 31. Roth G. A., et al. (2020), "Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990-2019: Update From the GBD 2019 Study", *J Am Coll Cardiol*, 76(25), pp. 2982-3021.
 32. Thompson P. D., et al. (2001), "The acute versus the chronic response to exercise", *Med Sci Sports Exerc*, 33(6 Suppl), pp. S438-445.
 33. Tsao C. W., et al. (2022), "Heart Disease and Stroke Statistics-2022 Update: A Report From the American Heart Association", *Circulation*, 145(8), pp. e153-e639.
 34. Visseren F. L. J., et al. (2021), "2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies With the special contribution of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC)", *European Heart Journal*, 42(34), pp. 3227-3337.

35. Fox K, et al (2011), "Stable Angina Pectoris, ESC Guidelines Desk Reference", *Spinger Healthcare*, 5(3), pp. 81-93.
36. Crea F, et al (2011), *Chronic Ischaemic Heart Disease, ESC Textbook of Cardiovascular Medicine 2nd*, Oxford University Press.
37. Bender JR, et al (2011), *Angina Pectoris*, Oxford American Handbook of Cardiology, Oxford University Press.
38. Thadani U.(2010), *Chronic Stable Angina Pectoris*, Cardiology 3rd, Mosby Elsevier.
39. Bae SW, Stuhlinger MC, Yoo HS, Yu KH, Park HK, Choi BY, Lee YS, Pachinger O, Choi YH, Lee SH, Park JE (2020), "Plasma asymmetric dimethylarginine concentrations in newly diagnosed patients with acute myocardial infarction or unstable angina pectoris during two weeks of medical treatment", *Am J Cardiol*, 95, pp.729–733.
40. Bland JM, Altman DG (2024), "Multiple significance tests: the Bonferroni method", *BMJ*, 310, pp.170.
41. Wang Q, Rao S, Shen GQ, Li L, Moliterno DJ, Newby LK, Rogers WJ, Cannata R, Zirzow E, Elston RC, Topol EJ (2020), "Premature myocardial infarction novel susceptibility locus on chromosome 1P34–36 identified by genomewide linkage analysis", *Am J Hum Genet*, 74, pp.262–271.
42. Rao S, Wang QK (2020), "SAGE programs: model-free linkage analysis for complex cardiovascular phenotypes", *Methods Mol Med*, 128, pp. 61–89.
43. Cangrains A., Kamide K., Ohishi M., Rakugi H (2013), "ANRIL: Molecular mechanisms and implications in human health", *International Journal of Molecular Sciences*, 87(2), pp.1278-1292.

44. Fefer P., Merrill L., Asim N (2012), "Current Perspectives on Coronary Chronic Total Occlusions: The Canadian Multicenter Chronic Total Occlusions Registry", *J Am Coll Cardiol*, 59(11), pp.991-997.
45. Hosseini K et al (2021), "Prevalence and trends of CAD risk factors at Tehran Heart Center (2005–2015)", *BMC Cardiovasc Disord*, 5(3), pp.278-305.
46. Singh RB, Rastogi V, Niaz MA, Ghosh S, Sy RG, Janus ED (1996), "Prevalence of coronary artery disease and coronary risk factors in rural and urban populations of north India", *Int J Cardiol*, 65(1), pp.81-90.
47. Kaufman JD et al (2010), "Associations of occupation, job control and occupational category with subclinical atherosclerosis: The MESA Study", *Atherosclerosis*, 87(9), pp.1456-1498.
48. Biscaglia S, et al (2021), "Physical activity and long-term prognosis in patients with stable coronary artery disease", *Eur J Prev Cardiol*, 7(4), pp.234-256.
49. Solmaz M., Mansour M., Mehrdad S (2011), "Diagnostic performance of electrocardiography in the assessment of significant coronary artery disease and its anatomical size in comparison with coronary angiography", *Journal of Research in Medical Sciences*, 6(4), pp.145-156.
50. Roberto R. and et al (2011), "Impact of the SYNTAX Score on Risk Stratification after Percutaneous Coronary Intervention in Non-Selected Patients", *ELSEVIER*, 20(1), pp 35-40.
51. Wang P., Dong P., Yang X.(2016), "ANRIL rs2383207 polymorphism and coronary artery disease (CAD) risk: a meta-analysis with observational studies", *Cell Mol Biol*, 62(12), pp 6-10.

52. Fauzia and et al. (2012), "Lipoprotein(a) and SYNTAX Score Association with Severity of Coronary Artery Atherosclerosis in North India", *Sultan Qaboos University Medical Journal*, 12(4), pp 465-472.

PHỤ LỤC

Phụ lục 1.

BỘ CÂU HỎI NGHIÊN CỨU

A. HÀNH CHÁNH:

- Họ và tên bệnh nhân:

- Tuổi: Địa chỉ:

- Bệnh viện:

- Mã số bệnh án:

B. NỘI DUNG NGHIÊN CỨU

I. ĐẶC ĐIỂM CHUNG CỦA ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

1. Giới tính Nam Nữ

2. Tuổi < 60 tuổi ≥ 60 tuổi

3. Nghề nghiệp:

Lao động chân tay Lao động trí óc Già, hưu trí

4. Địa chỉ:

Nông thôn Thành thị

5. Chiều cao: m 4. Cân nặng: kg

6. BMI.....kg/m²

7. Phân độ tăng huyết áp: Tăng huyết áp độ I Tăng huyết áp độ II

II. ĐẶC ĐIỂM CÁC YẾU TỐ NGUY CƠ TIM MẠCH CHÍNH

1. Béo phì ($BMI \geq 25kg/m^2$)

Có Không

2. Hút thuốc lá (Có hút thuốc lá khi có hút ít nhất 1 điếu/ngày và đang hút thuốc lá hoặc đã từng hút thuốc lá trong 1 năm qua. Không hút thuốc lá: không hút thuốc lá hoặc hút thuốc lá <1 điếu/ngày hoặc bỏ thuốc >5 năm)

Có Không

3. Đái tháo đường (*Bệnh nhân đã được chẩn đoán đái tháo đường và/hoặc đang dùng thuốc hạ đường huyết trước đó*)

Có Không

4. Tăng huyết áp: Huyết áp tâm thummHg; Huyết áp tâm trương mmHg

Có Không

5. Rối loạn lipid máu (*Khi người bệnh đang điều trị rối loạn lipid máu hoặc có ít nhất một trong các tiêu chuẩn sau Cholesterol toàn phần $\geq 200\text{mg/dL}$ ($\geq 5,2\text{mmol/L}$); Triglycerid $\geq 150\text{mg/dL}$ ($\geq 1,7\text{mmol/L}$); HDL – cholesterol $< 40\text{mg/dL}$ ($< 1,0\text{mmol/L}$); LDL – cholesterol $\geq 70\text{mg/dL}$ ($\geq 1,8\text{mmol/L}$))*)

Có Không

6. Ít vận động thể lực (*Thời gian tập thể dục < 150 phút/tuần*)

Có Không

III. CẬN LÂM SÀNG CỦA ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

2.1. Cận lâm sàng

Cận lâm sàng	Kết quả
1. Glucose lúc đói (mmol/L)	
2. HbA1C (%)	
3. Cholesterol (mmol/L)	
4. Triglycerid (mmol/L)	
5. HDL-c (mmol/L)	
6. LDL-c (%)	
7. Creatinin máu ($\mu\text{mol/L}$)	

2.2. Điện tâm đồ

ST chênh xuống nằm ngang, dốc xuống:

Có; ghi nhận mm: Không

T âm: Có Không

2.3. Đa hình rs2383207 gen ANRIL

a. Kiểu gen của đa hình rs2383207 gen ANRIL

GG GA AA

b. Kiểu alen của đa hình rs2383207 gen ANRIL

G A

IV. KẾT QUẢ CHỤP ĐỘNG MẠCH VÀNH

a. Đặc điểm tổn thương động mạch vành

1. Tổn thương thân chung động mạch vành trái (LM)

bình thường Hẹp vừa (50 - < 70%)
 Hẹp trung bình (70 - < 90%) Hẹp nặng (\geq 90%)

2. Tổn thương động mạch liên thất trước (LAD)

bình thường; Hẹp vừa (50 - < 70%)
 Hẹp trung bình (70 - < 90%) Hẹp nặng (\geq 90%)

3. Tổn thương động mạch mũ (LCx)

bình thường; Hẹp vừa (50 - < 70%)
 Hẹp trung bình (70 - < 90%) Hẹp nặng (\geq 90%)

4. Tổn thương động mạch vành phải (RCA)

bình thường; Hẹp vừa (50 - < 70%)
 Hẹp trung bình (70 - < 90%) Hẹp nặng (\geq 90%)

b. Số nhánh ĐMV bị tổn thương có ý nghĩa: (thân chung động mạch vành trái (LM), động mạch gian thất trước (LAD), động mạch mũ (LCx), động mạch vành phải (RCA). Bất kỳ động mạch chính nào hẹp >50% được xem là có tổn thương, thân chung động mạch trái hẹp >50% được xem như hai động mạch chính tổn thương)

Không tổn thương hoặc không đáng kể

Bệnh 1 nhánh mạch vành

Bệnh 2 nhánh mạch vành

Bệnh nhiều nhánh mạch vành (≥ 3 nhánh)

c. Điểm SYNTAX I:

(Từ 22 điểm trở xuống là thấp; Từ 23 điểm đến 32 điểm là trung bình và lớn hơn 33 điểm là cao)

Thấp

Trung bình

Cao

Cần Thơ, ngày.....tháng năm 2025

Người lấy mẫu

Trần Nguyên Minh Khoa

Phụ lục 1.

CHỈ ĐỊNH CHỤP MẠCH VÀNH QUA DA

Theo Quyết định 2248/QĐ-BYT ngày 19/05/2023, ban hành “Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị hội chứng mạch vành mạn”, bệnh nhân có chỉ định chụp mạch vành khi:

- Con đau thắt ngực ổn định chưa được kiểm soát sau khi điều trị nội khoa tối ưu.

- Test không xâm lấn cho kết quả nguy cơ cao.

- Triệu chứng tái diễn sau can thiệp hoặc CABG, hoặc nghi ngờ tổn thương mới hay tái hẹp.

- Đau thắt ngực kèm biện pháp không xâm lấn (+).

Các test không xâm lấn trong đánh giá bệnh mạch vành:

Loại test	Mục đích chính
1. Điện tâm đồ gắng sức (Exercise ECG)	Phát hiện thiếu máu cơ tim qua thay đổi ST, triệu chứng đau ngực.
2. Siêu âm tim gắng sức (Stress Echo)	Nhận diện rối loạn vận động vùng, bệnh tim thiếu máu cục bộ.
3. Xạ hình tưới máu cơ tim (SPECT hoặc PET)	Phát hiện vùng thiếu máu, hoại tử, xác định mức độ nguy cơ.
4. Cộng hưởng từ tim gắng sức (Stress CMR)	Độ phân giải cao, đánh giá cấu trúc & chức năng.
5. CT mạch vành (CTCA)	Đánh giá giải phẫu mạch vành, loại trừ BMV.
6. FFR-CT (Dự đoán dòng chảy qua CT)	Đánh giá chức năng thiếu máu không xâm lấn.

Phụ lục 2.

PHIẾU TÌNH NGUYỆN THAM GIA NGHIÊN CỨU

(Không bắt buộc, tùy nghiên cứu)

Họ và tên:

Năm sinh:

Tuổi:

Điện thoại:

Địa chỉ:

Sau khi được bác sĩ thông báo về mục đích, quyền lợi, nghĩa vụ, và lợi ích của đối tượng tham gia vào nghiên cứu:

Nghiên cứu đa hình *rs2383207* gen *ANRIL*, một số yếu tố nguy cơ tim mạch và mối liên quan với mức độ hẹp động mạch vành ở bệnh nhân hội chứng động mạch vành mạn tại thành phố Cần Thơ năm 2024-2025.

(Nghiên cứu viên: Trần Nguyên Minh Khoa, Điện thoại: 0846.130.404)

Tôi đồng ý tự nguyện tham gia vào nghiên cứu này. Tôi xin tuân thủ các quy định của nghiên cứu.

Cần Thơ, ngày.....tháng năm 2025

Họ và tên người tham gia nghiên cứu

(Ký và ghi rõ họ tên)

Phụ lục 3.

DANH SÁCH NGƯỜI BỆNH THAM GIA NGHIÊN CỨU TẠI PHÒNG XÉT NGHIỆM SINH HỌC PHÂN TỬ TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y DƯỢC CẦN THƠ

- **Tên đề tài:** Nghiên cứu đa hình *rs2383207* gen ANRIL, một số yếu tố nguy cơ tim mạch và mối liên quan với mức độ hẹp động mạch vành ở bệnh nhân hội chứng động mạch vành mạn tại thành phố Cần Thơ năm 2024-2025.
- **Người thực hiện:** Trần Nguyên Minh Khoa.
- **Người hướng dẫn:** PGS.TS.BS. Trần Việt An.

STT	HỌ VÀ TÊN	NĂM SINH	GIỚI	SỐ HỒ SƠ	ĐỊA CHỈ	KIỂU GEN
1	Huỳnh Minh T.	1975	Nữ	15941/2024	Cần Thơ	GG
2	Nguyễn Thị H.	1950	Nữ	16222/2024	Cần Thơ	GG
3	Hồ Văn D.	1959	Nam	16351/2024	An Giang	GG
4	Huỳnh Thị B.	1951	Nữ	16956/2024	Vĩnh Long	GA
5	Lưu Quốc T.	1977	Nam	17144/2024	Cần Thơ	GG
6	Trương Văn K.	1962	Nam	17278/2024	Cần Thơ	GG
7	Trần Thị H.	1952	Nữ	109/2025	Cần Thơ	GG
8	Lê Thị C.	1953	Nữ	619/2025	Kiên Giang	GA
9	Huỳnh Văn N.	1955	Nam	2374/2025	Vĩnh Long	GG
10	Trương Văn Đ.	1955	Nam	3121/2025	Hậu Giang	GA
11	Trần Văn T.	1967	Nam	3229/2025	Vĩnh Long	GA
12	Lê Văn D.	1955	Nam	3313/2025	Hậu Giang	GA
13	Đỗ Văn P.	1970	Nam	3397/2025	Hậu Giang	GG
14	Quách Văn C.	1954	Nam	3925/2025	Sóc Trăng	GA
15	Trần Thị X.	1953	Nữ	3686/2025	Cần Thơ	GG
16	Lý Văn H.	1962	Nam	24528941	Trà Vinh	GG
17	Trần Huy H.	1951	Nam	25000397	Đồng Tháp	GG
18	Thạch Thị Kim T.	1963	Nữ	25005284	Vĩnh Long	GG

19	Đào Hồng P.	1947	Nam	25008673	Cần Thơ	GG
20	Huỳnh Hồng N.	1947	Nữ	25010717	Cần Thơ	GG
21	Cao Thị Đ.	1953	Nữ	25013075	Hậu Giang	GG
22	Phan Thị Thanh D.	1954	Nữ	25015965	Sóc Trăng	GA
23	Nguyễn Văn B.	1952	Nam	25018757	Vĩnh Long	GA
24	Nguyễn Văn B.	1958	Nam	25019219	Cần Thơ	GA
25	Dương Hồng V.	1956	Nam	25035510	An Giang	GG
26	Hồ Minh H.	1968	Nam	25035669	Đồng Tháp	GG
27	Bùi Văn Mười B.	1957	Nam	25037015	Cần Thơ	GA
28	La Văn H.	1960	Nam	25010079	Cần Thơ	GA
29	Nguyễn Thị T.	1948	Nữ	25043710	Sóc Trăng	GA
30	Huỳnh Văn L.	1963	Nam	25067603	Sóc Trăng	GA
31	Phạm Văn H.	1936	Nam	25068597	Kiên Giang	GA
32	Lương Văn H.	1952	Nam	25071559	Bạc Liêu	GG
33	Đoàn Văn C.	1955	Nam	25120460	Bạc Liêu	GA
34	Lê Thị O.	1952	Nữ	25052490	Cần Thơ	GG
35	Cao Văn H.	1979	Nam	25130024	Đồng Tháp	GG
36	Trần Trung S.	1962	Nam	25131370	Cần Thơ	GG
37	Trần Thị M.	1953	Nữ	25132285	Cần Thơ	GA
38	Bùi Thị T.	1954	Nữ	25132583	An Giang	GG
39	Phan Văn T.	1961	Nam	25132845	Sóc Trăng	GG
40	Lê Thị C.	1965	Nữ	25133638	An Giang	GA
41	Võ Văn H.	1949	Nam	25136414	Sóc Trăng	GG
42	Nguyễn Thị Kim H.	1957	Nữ	25139842	Đồng Tháp	GA
43	Trần Văn V.	1964	Nam	25140888	Vĩnh Long	GA
44	Nguyễn Văn M.	1953	Nam	25141915	Vĩnh Long	GG
45	Phạm Thị M.	1952	Nữ	25141919	Bạc Liêu	GA
46	Nguyễn Thị Ngọc L.	1958	Nữ	25142718	Cần Thơ	GA
47	Cao Văn K.	1972	Nam	25000997	Đồng Tháp	GA
48	Nguyễn Thị N.	1956	Nữ	25000999	Cần Thơ	GA

TR
ĐỀ
V
CẢ

49	Nguyễn Thị Bé H.	1953	Nữ	25001105	Cần Thơ	GA
50	Nguyễn Tấn H.	1957	Nam	25001121	Cần Thơ	GA
51	Ngô Viễn P.	1956	Nam	25001128	Cần Thơ	GA
52	Lưu Văn S.	1965	Nam	25001133	Cần Thơ	GA
53	Nguyễn Hoàng L.	1983	Nam	25001196	Cần Thơ	GG
54	Diệp Thu H.	1964	Nữ	25001241	Cần Thơ	GG
55	Châu Văn C.	1958	Nam	25001273	Đồng Tháp	GG
56	Nguyễn Thị N.	1958	Nữ	25001296	Cần Thơ	GA
57	Phạm Văn K.	1970	Nam	25001313	Cần Thơ	GA
58	Nguyễn Thị C.	1958	Nữ	25001322	Cần Thơ	GA
59	Châu Thị Thùy T.	1967	Nữ	25001329	Cần Thơ	GG
60	Hồ Thị L.	1959	Nữ	25001343	Cần Thơ	GG
61	Nguyễn Phước S.	1953	Nam	25001370	Hậu Giang	GA
62	Nguyễn Thị U.	1951	Nữ	25001372	Sóc Trăng	GG
63	Nguyễn Thị C.	1944	Nữ	25001379	Cần Thơ	GA
64	Huỳnh Thị Phương L.	1969	Nữ	25001423	Hậu Giang	GG
65	Nguyễn Quốc D.	1954	Nam	25001432	Sóc Trăng	GA
66	Châu Phong N.	1951	Nữ	25001443	Cần Thơ	GG
67	Phan Thị M.	1967	Nữ	25001466	Cần Thơ	GA
68	Nguyễn Thị B.	1952	Nữ	25001373	Bạc Liêu	GG
69	Trần Văn Đ.	1963	Nam	25001506	Cần Thơ	GA
70	Nguyễn Thị M.	1948	Nữ	25001507	Cần Thơ	GA
71	Nguyễn Văn L.	1943	Nam	25001560	Cần Thơ	GA
72	Phạm Văn L.	1967	Nam	25001565	Kiên Giang	GA
73	Hồ Thị B.	1956	Nữ	25001562	Sóc Trăng	GG
74	Lê Văn N.	1959	Nam	25001613	Cần Thơ	GA
75	Đinh Xuân T.	1949	Nam	25001632	Cần Thơ	GG
76	Lý Thái H.	1939	Nam	25001601	Sóc Trăng	GG
77	Nguyễn Thị T.	1952	Nữ	25001655	Cần Thơ	GG
78	Trương Thị Q.	1949	Nữ	25001668	Vĩnh Long	GA

79	Ngô Thị C.	1952	Nữ	25001697	Cần Thơ	GG
80	Nguyễn Trọng N.	1983	Nam	25001699	Trà Vinh	GG
81	Lê Văn S.	1960	Nam	25001714	Cần Thơ	GA
82	Trần Hữu T.	1950	Nam	25001728	Vĩnh Long	GA
83	Vũ Ngọc T.	1977	Nữ	25001740	Cần Thơ	GA
84	Bùi Thị H.	1968	Nữ	25001758	Cần Thơ	GG
85	Nguyễn Thanh H.	1960	Nữ	25001797	Cần Thơ	GA
86	Trần Ngọc H.	1950	Nữ	25001667	Cần Thơ	GG
87	Nguyễn Thị N.	1959	Nữ	25001842	Vĩnh Long	GA
88	Trần Thị K.	1957	Nữ	25001953	Sóc Trăng	GG

Cần Thơ, ngày 16 tháng 06 năm 2025

Xác nhận của phòng
xét nghiệm SHPT

Cán bộ hướng dẫn
kỹ thuật

Người lập bảng

Trịnh Thị Hồng Cũa

Phạm Thị Ngọc Nga

Trần Nguyên Minh Khoa

Xác nhận của Ban Giám Hiệu

HIỆU TRƯỞNG



Nguyễn Trung Kiên

16

**DANH SÁCH NGƯỜI BỆNH THAM GIA NGHIÊN CỨU
TẠI KHOA TIM MẠCH CAN THIỆP
BỆNH VIỆN TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y DƯỢC CẦN THƠ**

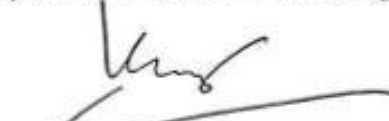
- **Tên đề tài:** Nghiên cứu đa hình *rs2383207* gen ANRIL, một số yếu tố nguy cơ tim mạch và mối liên quan với mức độ hẹp động mạch vành ở bệnh nhân hội chứng động mạch vành mạn tại thành phố Cần Thơ năm 2024-2025.
- **Người thực hiện:** Trần Nguyễn Minh Khoa - **Lớp:** Cao học Nội K20
- **Người hướng dẫn:** PGS.TS.BS. Trần Việt An

STT	HỌ VÀ TÊN	NĂM SINH	GIỚI	SỐ HỒ SƠ	ĐỊA CHỈ
1	Huỳnh Minh T.	1974	Nữ	15941/2024	Cần Thơ
2	Nguyễn Thị H.	1949	Nữ	16222/2024	Cần Thơ
3	Hồ Văn D.	1958	Nam	16351/2024	An Giang
4	Huỳnh Thị B.	1950	Nữ	16956/2024	Vĩnh Long
5	Lưu Quốc T.	1976	Nam	17144/2024	Cần Thơ
6	Trương Văn K.	1961	Nam	17278/2024	Cần Thơ
7	Trần Thị H.	1952	Nữ	109/2025	Cần Thơ
8	Lê Thị C.	1953	Nữ	619/2025	Kiên Giang
9	Huỳnh Văn N.	1955	Nam	2374/2025	Vĩnh Long
10	Trương Văn Đ.	1955	Nam	3121/2025	Hậu Giang
11	Trần Văn T.	1967	Nam	3229/2025	Vĩnh Long
12	Lê Văn D.	1955	Nam	3313/2025	Hậu Giang
13	Đỗ Văn P.	1970	Nam	3397/2025	Hậu Giang
14	Quách Văn C.	1954	Nam	3925/2025	Sóc Trăng
15	Trần Thị X.	1953	Nữ	3686/2025	Cần Thơ

Cần Thơ, ngày 20 tháng 06 năm 2025

Lãnh đạo khoa Tim Mạch Can Thiệp

Người lập bảng


Nguyễn Duy Cường


Trần Nguyễn Minh Khoa

Xác nhận của Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Cần Thơ



PhS. Lê Thanh Tâm

**DANH SÁCH NGƯỜI BỆNH THAM GIA NGHIÊN CỨU
TẠI KHOA TIM MẠCH CÁN THIỆP
BỆNH VIỆN ĐA KHOA TRUNG ƯƠNG CẦN THƠ**

- **Tên đề tài:** Nghiên cứu đa hình *rs2383207* gen ANRIL, một số yếu tố nguy cơ tim mạch và mối liên quan với mức độ hẹp động mạch vành ở bệnh nhân hội chứng động mạch vành mạn tại thành phố Cần Thơ năm 2024-2025.

- **Người thực hiện:** Trần Nguyễn Minh Khoa - **Lớp:** Cao học Nội K20

- **Người hướng dẫn:** PGS.TS.BS. Trần Việt An

STT	HỌ VÀ TÊN	NĂM SINH	GIỚI	SỐ HỒ SƠ	ĐỊA CHỈ
1	Lý Văn H.	1962	Nam	24528941	Trà Vinh
2	Trần Huy H.	1951	Nam	25000397	Đồng Tháp
3	Thạch Thị Kim T.	1963	Nữ	25005284	Vĩnh Long
4	Đào Hồng P.	1947	Nam	25008673	Cần Thơ
5	Huỳnh Hồng N.	1947	Nữ	25010717	Cần Thơ
6	Cao Thị Đ.	1953	Nữ	25013075	Hậu Giang
7	Phan Thị Thanh D.	1954	Nữ	25015965	Sóc Trăng
8	Nguyễn Văn B.	1952	Nam	25018757	Vĩnh Long
9	Nguyễn Văn B.	1958	Nam	25019219	Cần Thơ
10	Dương Hồng V.	1956	Nam	25035510	An Giang
11	Hồ Minh H.	1968	Nam	25035669	Đồng Tháp
12	Bùi Văn Mười B.	1957	Nam	25037015	Cần Thơ
13	La Văn H.	1960	Nam	25010079	Cần Thơ
14	Nguyễn Thị T.	1948	Nữ	25043710	Sóc Trăng
15	Huỳnh Văn L.	1963	Nam	25067603	Sóc Trăng
16	Phạm Văn H.	1936	Nam	25068597	Kiên Giang
17	Lương Văn H.	1952	Nam	25071559	Bạc Liêu
18	Đoàn Văn C.	1955	Nam	25120460	Bạc Liêu
19	Lê Thị O.	1952	Nữ	25052490	Cần Thơ
20	Cao Văn H.	1979	Nam	25130024	Đồng Tháp
21	Trần Trung S.	1962	Nam	25131370	Cần Thơ
22	Trần Thị M.	1953	Nữ	25132285	Cần Thơ
23	Bùi Thị T.	1954	Nữ	25132583	An Giang
24	Phan Văn T.	1961	Nam	25132845	Sóc Trăng
25	Lê Thị C.	1965	Nữ	25133638	An Giang



26	Võ Văn H.	1949	Nam	25136414	Sóc Trăng
27	Nguyễn Thị Kim H.	1957	Nữ	25139842	Đồng Tháp
28	Trần Văn V.	1964	Nam	25140888	Vĩnh Long
29	Nguyễn Văn M.	1953	Nam	25141915	Vĩnh Long
30	Phạm Thị M.	1952	Nữ	25141919	Bạc Liêu
31	Nguyễn Thị Ngọc L.	1958	Nữ	25142718	Cần Thơ

Cần Thơ, ngày 01 tháng 06 năm 2025

Trưởng Khoa Tim Mạch Can Thiệp

Người lập bảng

12
BSCKII. Trần Văn Triệu
Tim Mạch Can Thiệp

Trần Nguyễn Minh Khoa

Xác nhận của Bệnh viện Đa khoa Trung Ương Cần Thơ



**DANH SÁCH NGƯỜI BỆNH THAM GIA NGHIÊN CỨU
TẠI KHOA HỒI SỨC TÍCH CỰC – CHỐNG ĐỘC
BỆNH VIỆN TIM MẠCH THÀNH PHỐ CẦN THƠ**

- **Tên đề tài:** Nghiên cứu đa hình *rs2383207* gen ANRIL, một số yếu tố nguy cơ tim mạch và mối liên quan với mức độ hẹp động mạch vành ở bệnh nhân hội chứng động mạch vành mạn tại thành phố Cần Thơ năm 2024-2025.

- **Người thực hiện:** Trần Nguyên Minh Khoa - **Lớp:** Cao học Nội K20

- **Người hướng dẫn:** PGS.TS.BS. Trần Việt An

STT	HỌ VÀ TÊN	NĂM SINH	GIỚI	SỐ HỒ SƠ	ĐỊA CHỈ
1	Cao Văn K.	1972	Nam	25000997	Đồng Tháp
2	Nguyễn Thị N.	1956	Nữ	25000999	Cần Thơ
3	Nguyễn Thị Bé H.	1953	Nữ	25001105	Cần Thơ
4	Nguyễn Tấn H.	1957	Nam	25001121	Cần Thơ
5	Ngô Viễn P.	1956	Nam	25001128	Cần Thơ
6	Lưu Văn S.	1965	Nam	25001133	Cần Thơ
7	Nguyễn Hoàng L.	1983	Nam	25001196	Cần Thơ
8	Diệp Thu H.	1964	Nữ	25001241	Cần Thơ
9	Châu Văn C.	1958	Nam	25001273	Đồng Tháp
10	Nguyễn Thị N.	1958	Nữ	25001296	Cần Thơ
11	Phạm Văn K.	1970	Nam	25001313	Cần Thơ
12	Nguyễn Thị C.	1958	Nữ	25001322	Cần Thơ
13	Châu Thị Thùy T.	1967	Nữ	25001329	Cần Thơ
14	Hồ Thị L.	1959	Nữ	25001343	Cần Thơ
15	Nguyễn Phước S.	1953	Nam	25001370	Hậu Giang
16	Nguyễn Thị U.	1951	Nữ	25001372	Sóc Trăng
17	Nguyễn Thị C.	1944	Nữ	25001379	Cần Thơ
18	Huỳnh Thị Phương L.	1969	Nữ	25001423	Hậu Giang
19	Nguyễn Quốc D.	1954	Nam	25001432	Sóc Trăng
20	Châu Phong N.	1951	Nữ	25001443	Cần Thơ
21	Phan Thị M.	1967	Nữ	25001466	Cần Thơ
22	Nguyễn Thị B.	1952	Nữ	25001373	Bạc Liêu
23	Trần Văn Đ.	1963	Nam	25001506	Cần Thơ
24	Nguyễn Thị M.	1948	Nữ	25001507	Cần Thơ
25	Nguyễn Văn L.	1943	Nam	25001560	Cần Thơ



26	Phạm Văn L.	1967	Nam	25001565	Kiên Giang
27	Hồ Thị B.	1956	Nữ	25001562	Sóc Trăng
28	Lê Văn N.	1959	Nam	25001613	Cần Thơ
29	Đinh Xuân T.	1949	Nam	25001632	Cần Thơ
30	Lý Thái H.	1939	Nam	25001601	Sóc Trăng
31	Nguyễn Thị T.	1952	Nữ	25001655	Cần Thơ
32	Trương Thị Q.	1949	Nữ	25001668	Vĩnh Long
33	Ngô Thị C.	1952	Nữ	25001697	Cần Thơ
34	Nguyễn Trọng N.	1983	Nam	25001699	Trà Vinh
35	Lê Văn S.	1960	Nam	25001714	Cần Thơ
36	Trần Hữu T.	1950	Nam	25001728	Vĩnh Long
37	Vũ Ngọc T.	1977	Nữ	25001740	Cần Thơ
38	Bùi Thị H.	1968	Nữ	25001758	Cần Thơ
39	Nguyễn Thanh H.	1960	Nữ	25001797	Cần Thơ
40	Trần Ngọc H.	1950	Nữ	25001667	Cần Thơ
41	Nguyễn Thị N.	1959	Nữ	25001842	Vĩnh Long
42	Trần Thị K.	1957	Nữ	25001953	Sóc Trăng

Cần Thơ, ngày 05 tháng 06 năm 2025

Trưởng Khoa HSTC-CĐ

Người lập bảng


B.SCKII. Trịnh Thanh Tâm


Trần Nguyễn Minh Khoa

Xác nhận của Bệnh viện Tim Mạch Thành phố Cần Thơ



TL. GIÁM ĐỐC

B.SCK2. Trần Tố Nguyệt



Phụ lục 4.

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y DƯỢC CẦN THƠ CỘNG HÒA XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM
HỘI ĐỒNG ĐẠO ĐỨC TRONG NCYSH Độc lập – Tự do – Hạnh phúc

Số: 25.050.HV/PCT-HĐĐĐ-ĐC

Cần Thơ, ngày 25 tháng 6 năm 2025

PHIẾU CHẤP THUẬN CỦA HỘI ĐỒNG ĐẠO ĐỨC TRONG NGHIÊN CỨU Y SINH HỌC TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y DƯỢC CẦN THƠ

- Căn cứ Quyết định số 421/QĐ-ĐHYD ngày 04 tháng 05 năm 2020 của Hiệu trưởng Trường Đại học Y Dược Cần Thơ về việc Kiện toàn Hội đồng đạo đức trong nghiên cứu y sinh học (Gọi tắt là Hội đồng đạo đức - HĐĐĐ) xét duyệt các vấn đề đạo đức trong nghiên cứu y sinh học của các đề tài/dự án.

- Căn cứ phiếu chấp thuận số 24.246.HV/PCT-HĐĐĐ ngày 28 tháng 6 năm 2024;

Nội dung phiếu chấp thuận:

- Tên đề tài: “Nghiên cứu đa hình rs2383207 gen ANRIL, một số yếu tố nguy cơ tim mạch và mối liên quan với mức độ hẹp động mạch vành ở bệnh nhân hội chứng động mạch vành mạn tại Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Cần Thơ năm 2024-2025”
- Chủ nhiệm đề tài: Trần Nguyên Minh Khoa
- Mã số đề tài: 24.246.HV-ĐHYDCT
- Đơn vị chủ trì: Trường Đại học Y Dược Cần Thơ
- Địa điểm triển khai nghiên cứu: Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Cần Thơ
- Thời gian nghiên cứu: từ tháng 06 năm 2024 đến tháng 06 năm 2025
- Phương thức xét duyệt: Quy trình rút gọn
- Ngày chấp thuận (cho phép): 28/06/2024

Xét đề nghị của nhóm nghiên cứu, nay Hội đồng đạo đức chấp thuận (cho phép) nội dung thay đổi chính dưới đây đối với đề cương nghiên cứu:

- Tên đề tài: “Nghiên cứu đa hình rs2383207 gen ANRIL, một số yếu tố nguy cơ tim mạch và mối liên quan với mức độ hẹp động mạch vành ở bệnh nhân hội chứng động mạch vành mạn tại Thành phố Cần Thơ năm 2024-2025.”
- Địa điểm triển khai nghiên cứu: Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Cần Thơ, Bệnh viện Đa khoa Trung ương Cần Thơ, Bệnh viện Tim mạch Thành phố Cần Thơ
- Các nội dung khác không thay đổi so với phiếu chấp thuận 24.246.HV/PCT-HĐĐĐ
- Ngày chấp thuận (cho phép) điều chỉnh: 25/6/2025.

TM HỘI ĐỒNG
CHỦ TỊCH
TRƯỜNG
ĐẠI HỌC
Y DƯỢC
CẦN THƠ
PHÓ HIỆU TRƯỞNG
Nguyễn Văn Lâm