

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

**VIỆN HÀN LÂM KHOA HỌC
VÀ CÔNG NGHỆ VIỆT NAM**

HỌC VIỆN KHOA HỌC VÀ CÔNG NGHỆ

NCS. Nguyễn Trần Minh Thắng

**NGHIÊN CỨU TÍNH ĐA HÌNH CỦA MỘT SỐ GEN
TRÊN BỆNH NHÂN GÚT**

Chuyên ngành: Hóa sinh học

Mã số: 9420116

TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SĨ CÔNG NGHỆ SINH HỌC

Hà Nội - 2023

Công trình được hoàn thành tại: Học viện Khoa học và Công nghệ -
Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam

Người hướng dẫn 1: PGS. TS. Nguyễn Thùy Dương

Người hướng dẫn 2: GS. TS. Nông Văn Hải

Phản biện 1:

Phản biện 2:

Phản biện 3:

Luận án được bảo vệ trước Hội đồng đánh giá luận án tiến sĩ cấp
Học viện Khoa học và Công nghệ - Viện Hàn lâm Khoa học và
Công nghệ Việt Nam vào hồi ... giờ ...', ngày ... tháng ... năm 202...

Có thể tìm hiểu luận án tại:

- Thư viện Học viện Khoa học và Công nghệ
- Thư viện Quốc gia Việt Nam

MỞ ĐẦU

1. Tính cấp thiết của vấn đề nghiên cứu

Gút là bệnh lý rối loạn chuyển hoá gây ra bởi tình trạng lắng đọng acid uric ở các mô do tăng nồng độ acid uric máu. Triệu chứng lâm sàng của bệnh bao gồm viêm khớp do gút, nốt tophi, bệnh thận do gút và sỏi uric. Đây là bệnh rối loạn chuyển hoá nên có thể kiểm soát được bệnh nếu bệnh nhân được điều trị theo phác đồ.

Các nghiên cứu về mối tương quan giữa các biến thể nằm trên các vùng gen được quan tâm rất nhiều trên thế giới. Bệnh gút hiện nay có tỷ lệ cao, đặc biệt ở các nước đang phát triển do chế độ ăn uống không được kiểm soát. Tại Châu Âu, bệnh chiếm khoảng 0,02 - 0,2% dân số [1], xuất hiện chủ yếu ở nam giới tuổi trung niên. Bệnh có khả năng di truyền. Tại Việt Nam trong giai đoạn 1978-1989 tỷ lệ bệnh gút chiếm 1,5% các bệnh nhân mắc bệnh cơ xương khớp. Theo một nghiên cứu khác về mô hình bệnh tật tại khoa cơ xương khớp bệnh viện Bạch Mai trong 10 năm (1991-2000) gút chiếm tỷ lệ là 8,57% [4].

Mặc dù bệnh có những biểu hiện đặc trưng nhưng việc chẩn đoán bệnh sớm hiện nay còn gặp nhiều khó khăn. Hiện nay các nghiên cứu mối tương quan giữa bệnh gút và các biến thể trên gen liên quan chưa được tiến hành nhiều tại Việt Nam, do đó chúng tôi đã tiến hành đề tài “Nghiên cứu tính đa hình của một số gen trên bệnh nhân gút”.

2. Mục tiêu nghiên cứu

1. Xác định tần số các allele và kiểu gen của 6 gen *ABCG2*, *SLC22A12*, *SLC2A9*, *TNF α* , *TLR4* và *SLC17A1* trên bệnh nhân gút so với đối chứng là người khoẻ mạnh.
2. Phân tích mối liên quan giữa các đa hình của 6 gen *ABCG2*, *SLC22A12*, *SLC2A9*, *TNF α* , *TLR4* và *SLC17A1* với bệnh gút và một số chỉ số cận lâm sàng.

3. Các nội dung nghiên cứu chính của luận án

Đây là nghiên cứu mô tả bệnh - chứng gồm 521 mẫu, được thực hiện trên hai nhóm người khỏe mạnh bình thường và người mắc bệnh gút. Nghiên cứu sử dụng phương pháp sinh học phân tử nhằm xác định 09 biến thể nằm trên các gen *ABCG2*, *SLC22A12*, *SLC2A9*, *TNF α* , *TLR4* và *SLC17A1*.

Đề tài đi từ thực tiễn kết hợp y văn và được tiến hành tại Viện Nghiên cứu hệ gen, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam. Kết quả bước đầu nghiên cứu đã phát hiện được mối liên quan giữa một số đa hình gen với nguy cơ mắc bệnh gút.

CHƯƠNG 1. TỔNG QUAN

1.1. Đại cương về bệnh gút

1.1.1. Khái niệm

Theo định nghĩa, gút là một bệnh chuyển hóa, được đặc trưng bởi những đợt viêm khớp cấp, có hiện tượng tái phát và có sự lắng đọng tinh thể urat trong các mô [8]. Nguyên nhân của bệnh này là do tình trạng rối loạn chuyển hóa của các nhân purin, có đặc điểm chính là tăng acid uric máu và gây lắng đọng tinh thể urat ở các mô [9].

1.1.2. Dịch tễ học

Gút là bệnh thường gặp ở các nước phát triển nhưng hiện nay cũng thường thấy ở các nước đang phát triển và bệnh có xu hướng tăng lên, theo các nghiên cứu tại Anh tỷ lệ gút đã tăng từ 0,14% năm 1975 lên 1,4% năm 2005 [12]. Tại Việt Nam, trong giai đoạn từ năm 1978 đến năm 1989, tỷ lệ bệnh gút chiếm 1,5% các bệnh nhân mắc bệnh cơ xương khớp điều trị nội trú tại khoa cơ xương khớp bệnh viện Bạch Mai và theo một nghiên cứu trong vòng 10 năm (1991-2000) tỷ lệ này tăng lên khoảng 8,57% [5].

1.1.3. Cơ chế bệnh sinh

a) Chuyển hóa acid uric

Acid uric là sản phẩm cuối của con đường chuyển hóa purin ngoại sinh và nội sinh [18]. Tổng lượng purin ngoại sinh thay đổi đáng kể theo chế độ ăn uống và số lượng protein mà cơ thể hấp thu vào mỗi ngày.

b) Cơ chế bệnh sinh

Có rất nhiều yếu tố nguy cơ dẫn tới tình trạng tăng uric máu, có thể kể đến như sự giảm thải urat qua đường thận và đường tiêu hóa hoặc sự tăng sản xuất urat quá mức trong cơ thể [21, 24].

1.1.4. Phân loại bệnh gút

Bệnh gút thường được phân loại dựa vào nguyên nhân và theo thể lâm sàng. Phân loại theo nguyên nhân bao gồm bệnh gút nguyên phát và bệnh gút thứ phát.

a) Gút nguyên phát

b) Gút thứ phát

c) Bệnh gút cấp tính

d) Bệnh gút mạn tính

1.1.5. Chẩn đoán bệnh gút

Trong tình hình hiện nay, mặc dù có nhiều tiêu chuẩn được dùng để chẩn đoán bệnh gút, trong số đó tiêu chuẩn thường được sử dụng rộng rãi hiện nay là tiêu chuẩn ACR/EULAR 2015 [23].

1.1.6. Khó khăn trong việc chẩn đoán bệnh gút giai đoạn sớm

Mặc dù nồng độ acid uric là yếu tố quan trọng trong việc chẩn đoán sớm bệnh gút, tuy nhiên tình trạng tăng acid uric không đồng nghĩa với việc mắc bệnh gút. Trong một vài trường hợp, bệnh nhân mắc bệnh gút ở giai đoạn sớm có kết quả xét nghiệm acid uric máu không cao.

1.1.7. Điều trị bệnh gút

a) Thuốc kháng viêm không steroids (NSAIDs)

b) Colchicine

c) *Glucocorticoids*

d) *Điều trị nhiễm khuẩn*

e) *Các thuốc làm giảm acid uric máu*

1.1.8. Dự phòng bệnh gút

Dự phòng bệnh gút đòi hỏi phải kết hợp nhiều các yếu tố [29]. Cần có chế độ ăn uống hợp lý như tránh thức ăn hải sản, ăn ít chất béo bão hòa và các sản phẩm chứa ít chất béo, ngưng hoặc giảm sử dụng các thức uống có cồn, đặc biệt là bia rượu.

1.2. Tổng quan về đa hình nucleotide đơn (SNPs)

1.2.1. Đặc điểm của đa hình nucleotide đơn (SNP)

Đa hình nucleotide đơn được định nghĩa là những biến thể trình tự DNA xảy ra khi một đơn nucleotide (A, T, C, hoặc G) trong trình tự hệ gen bị thay đổi so với các cá thể khác trong cùng một loài sinh học hoặc so với NST còn lại trong cặp NST tương đồng [31].

1.2.2. Các phương pháp xác định đa hình đơn nucleotide đơn (SNP)

a) *Phương pháp dựa trên tính chất vật lý của DNA (Enzyme-based methods)*

b) *Phương pháp dựa trên phản ứng lai (Hybridization-based methods)*

c) *Phương pháp giải trình tự*

1.2.3. Tầm quan trọng và ứng dụng của đa hình nucleotide đơn (SNP)

a) *Bản đồ SNP*

b) *Phát triển SNP và y học*

1.3. Nghiên cứu vai trò của các gen đối với bệnh gút trên thế giới và Việt Nam

1.3.1. Tình hình nghiên cứu tổng quát về bệnh gút trên thế giới

Hiện nay trên thế giới có rất nhiều các nghiên cứu liên quan đến bệnh gút như cơ chế bệnh học của bệnh gút được thực hiện trên toàn thế giới. Tỷ lệ

các bệnh nhân mắc bệnh gút ở các quốc gia thuộc các khu vực khác nhau rất khác nhau, dao động trong khoảng từ 0,1% cho đến 10% [11].

1.3.2. Các nghiên cứu tương quan toàn bộ nhiễm sắc thể với bệnh gút

Trong những năm gần đây, các nghiên cứu trên toàn bộ hệ gen (GWAS), nghiên cứu nhân rộng và phân tích trên số mẫu lớn đã tìm ra nhiều gen mới liên quan đến việc tăng lượng acid uric trong máu và bệnh gút. Năm 2015, nghiên cứu GWAS trên 140000 người Châu Âu đã xác định được đa hình trên 28 gen có liên quan đến hàm lượng acid uric trong máu và bệnh gút.

1.3.3. Vai trò của gen *ABCG2* đối với bệnh gút

Nghiên cứu đa hình trên gen *ABCG2* được thực hiện rộng rãi ở bệnh nhân gút trên một số quần thể khác nhau như trên quần thể người Nhật Bản, người Hán và Tibetan ở Trung Quốc, quần thể người da trắng và quần thể người da đen.

1.3.4. Mối tương quan của gen *SLC22A12* và bệnh gút

Một nghiên cứu trên quần thể người Hán chỉ ra 2 đa hình trên gen *SLC22A12* có liên quan chặt chẽ tới tình trạng tăng acid uric [88]. Đa hình rs7932775 cũng được chứng minh có liên quan đến tình trạng tăng acid uric ở người Czech.

1.3.5. Tầm quan trọng của gen *SLC2A9* và bệnh gút

Trong số các đa hình của gen *SLC2A9*, ngoài đa hình rs12510549 *SLC2A9* đã được chứng minh làm giảm nguy cơ mắc bệnh gút ở người da trắng và châu Á [98], đa hình rs16890979 cũng có mối liên quan đến bệnh gút [99].

1.3.6. Mối tương quan của gen *TNF α* và bệnh gút

Nghiên cứu được tiến hành với đa hình rs1800629 *TNF α* trên 10 quần thể người Châu Âu, 3 quần thể Châu Mỹ Latin và 1 quần thể người Châu Á cho thấy có liên quan tới nguy cơ mắc bệnh gút ở người Mỹ Latin [105].

1.3.7. Sự liên quan của gen *TLR4* và bệnh gút

Một số nghiên cứu về đa hình rs2149356 *TLR4* cho thấy trên gen này đã được chứng minh có liên quan đến nguy cơ mắc bệnh và có thể tham gia vào điều hòa miễn dịch, quá trình như viêm nhiễm và trao đổi lipid [107].

1.3.8. Gen *SLC17A1* và bệnh gút

Nhiều nghiên cứu đã chứng minh mối liên quan giữa đa hình trên *SLC17A1* với nguy cơ mắc bệnh gút [100]. Đa hình này được chứng minh có liên quan đến nguy cơ mắc bệnh gút ở quần thể Nhật Bản và New Zealand.

1.3.9. Các nghiên cứu về gút trong nước

Cho đến hiện nay, tại Việt Nam cũng đã có nhiều nghiên cứu về bệnh gút, tuy nhiên các nghiên cứu chủ yếu là khảo sát các vấn đề liên quan đến các đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng, phương hướng chẩn đoán và điều trị. Gần đây, các nghiên cứu về ảnh hưởng của các yếu tố di truyền đối với bệnh gút mới bắt đầu được quan tâm và dần có nhiều nghiên cứu liên quan.

CHƯƠNG 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Địa điểm thu mẫu và thời gian nghiên cứu

2.1.1. Địa điểm thu mẫu

Năm trăm hai mươi một bệnh nhân gút và nhóm chứng không có quan hệ huyết thống, có độ tuổi từ 18 tuổi trở lên. Tất cả được lấy mẫu tại Bệnh viện Nguyễn Trãi và Phòng khám Đa khoa Đại Phước.

2.1.2. Thời gian nghiên cứu

Thời gian thực hiện đề tài: từ 01/01/2016 – 31/12/2018.

2.2. Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu được thiết kế theo mô tả bệnh - chứng.

2.3. Đối tượng và cỡ mẫu nghiên cứu

2.3.1. Đối tượng nghiên cứu

Nhóm bệnh gồm bệnh nhân bị gút cấp hoặc gút mạn tính đang điều trị tại Bệnh viện Nguyễn Trãi và Phòng khám Đa khoa Đại Phước được lựa chọn đáp ứng tiêu chuẩn lựa chọn và loại trừ.

2.3.2. Cỡ mẫu:

Được tính theo công thức tính cỡ mẫu cho nghiên cứu bệnh - chứng

2.4. Quy trình chọn mẫu và nghiên cứu

2.4.1. Nhóm bệnh

Nghiên cứu đã thu thập dữ liệu, sau khi xem xét tiêu chí loại trừ, nghiên cứu thu được 170 mẫu mắc bệnh phù hợp với nghiên cứu.

2.4.2. Nhóm chứng

Sau khi khám sàng lọc và tiến hành lấy mẫu, nghiên cứu đã thu được 351 mẫu phù hợp với tiêu chí của nghiên cứu

2.5. Dụng cụ, trang thiết bị và hoá chất nghiên cứu

2.6. Phương pháp nghiên cứu

2.6.1. Quy trình thực hiện nghiên cứu

2.6.2. Phương pháp thu thập số liệu

2.7. Phương pháp và kỹ thuật sử dụng

2.7.1. Phương pháp sinh hoá và huyết học

2.7.2. Phương pháp thiết kế mẫu cho PCR

2.7.3. Tách chiết DNA tổng số

2.7.4. Phương pháp định lượng DNA bằng quang phổ kế

2.7.5. Nhân đoạn DNA bằng PCR

2.7.6. Tinh sạch sản phẩm PCR

2.7.7. Giải trình tự Sanger

2.7.8. Phân tích đa hình/đột biến gen

2.8. Các biến số trong nghiên cứu

2.8.1. Nhóm biến số đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

2.8.2. Nhóm các biến số cận lâm sàng

2.8.3. Nhóm các biến số về gen

2.9. Phương pháp xử lý và phân tích số liệu

2.9.1. Xử lý số liệu thô

2.9.2. Phân tích số liệu

2.10. Vấn đề đạo đức trong nghiên cứu y sinh học

Nghiên cứu này đã được Hội đồng đạo đức trong nghiên cứu y sinh học của Viện Nghiên cứu hệ gen thông qua theo quyết định số 01-2017/NCHG-HDDD của Viện Nghiên cứu hệ gen.

CHƯƠNG 3. KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

3.1. Kết quả

3.1.1. Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng ở mẫu nghiên cứu

a) Các yếu tố lâm sàng

Bảng 3.1. Kết quả phân tích đặc điểm lâm sàng ở nhóm bệnh và chứng

Đặc điểm	Tổng số	Nhóm	Nhóm bệnh	Giá trị
Số nam	505	351	154	1,9x10⁻
Độ tuổi*	52,82±11,33	53,40±10,03	51,62±13,58	0,0469
Chiều cao	164,99±5,76	165,06±5,52	164,84±6,24	0,697
Cân nặng	66,3±9,52	65,75±9,72	67,47±9,00	0,026
BMI	24,57±3,35	24,45±3,54	24,82±2,91	0,038
SBP	120,06±11,3	119,83±10,8	120,53±12,32	0,84
DBP	74,74±7,77	74,59±7,77	75,06±7,79	0,533

Giá trị của biến liên tục được thể hiện bằng giá trị trung bình ± độ lệch chuẩn;

b) Cận lâm sàng

Bảng 3.2. Kết quả phân tích đặc điểm cận lâm sàng liên quan ở nhóm bệnh và chứng

Đặc điểm	Tổng số	Nhóm chứng	Nhóm bệnh	Giá trị
ALT	32,77±23,88	32,03±22,74	34,31±26,08	0,1563
AST (U/L)	28,21±21,70	27,82±22,46	28,99±20,07	0,2842
BUN	25,87 ± 12,30	26,29±9,71	25,00±16,41	0,1342
CREA	1,09±0,23	1,08±0,17	1,11±0,31	0,9537
Acid uric	7,72±1,94	6,29±1,51	9,29±1,81	2,7x10⁻

CRP	3,92±4,507	3,42±4,37	4,96±4,61	0,048
GLU	103,61±15,45	102,27±10,33	105,37±21,81	0,145
HDL-C	47,2 ± 20,72	47,9 ± 22,64	45,76 ± 16,03	0,204
LDL-C	104,5 ± 27,8	102,76 ± 26,9	108,12 ± 29,4	0,04
TG	171,1±60,01	165,9±58,8	184,2±61,24	0,001
WBC (trên	7681±2306	7655±2222	7735±2478	0,778

3.1.2. Tách chiết DNA tổng số

3.1.3. Đánh giá tương quan giữa ABCG2 rs72552713 và bệnh gút

a) Xác định kiểu gen đa hình rs72552713 trên ABCG2

b) Xác định thành phần kiểu gen đa hình ABCG2 rs72552713

Bảng 3.3. Bảng thống kê kiểu gen và tần số allele của đa hình ABCG2 rs72552713

	Kiểu gen			Allele		Giá trị p	HWE
	GG	GA	AA	G	A		
Nhóm chứng	350 (0,997)	1 (0,003)	0 (0,0)	0,999	0,001	1,000	+
Nhóm bệnh	160 (0,94)	10 (0,06)	0 (0,0)	0,971	0,029	0,925	+
Tổng số	510 (0,98)	11 (0,02)	0 (0,0)	0,98	0,02	0,977	+

HWE: Cân bằng Hardy-Weinberg; “+”: Tuân theo định luật cân bằng HWE.

c) Phân tích sự tương quan giữa đa hình ABCG2 rs72552713 với bệnh gút

Bảng 3.4. Tương quan đơn biến giữa đa hình rs72552713 và bệnh gút

Kiểu gen	Nhóm chứng (n, %)	Nhóm bệnh (n, %)	OR	95% CI	Giá trị p
----------	-------------------	------------------	----	--------	-----------

Mô hình trội					0,0000025
GG	350 (99,7%)	160 (94,1%)	1,00		
GA	1 (0,3%)	10 (5,9%)	21,875	2,77 - 172,34	
Allele					0,0000038
G	701 (99,86%)	330 (97,06%)	1,00		
A	01 (0,14%)	10 (2,94%)	21,19	3,00 - 918,96	

d) Đánh giá tương quan giữa đa hình rs72552713 với các yếu tố khác

Bảng 3.5. Đánh giá tương quan đa hình rs72552713 với các yếu tố khác

ABCG2 rs72552713	Kiểu gen		Giá trị p
	GA (n=11)	GG (n=510)	
Acid uric (mg/dL)	9,37 ± 1,80	7,66 ± 1,92	0,0001
Cân nặng (kg)	71,16± 8,20	66,15± 9,51	0,012
Chiều cao (cm)	164,93±5,79	166,47±4,82	0,1261
BMI	24,54±0,15	25,69±0,67	0,0723
CRP (mg/dL)	5,77±1,76	5,40±1,33	0,4838
HDL-C (mg/dL)	47,23±21,13	45,58±8,68	0,3669
LDL-C (mg/dL)	122,47±39,26	126,63±41,28	0,3255
Triglyceride	231,00±7,19	256,46±47,53	0,2504
Glucose máu	112,83±1,69	108,47±3,50	0,3074
AST (U/L)	28,35±0,99	24,57±1,15	0,2285
ALT (U/L)	32,90±1,08	29,48±4,58	0,2703
BUN (mg/dL)	26,05±0,56	21,18±2,57	0,0454
Creatinin	1,09±0,01	1,10±0,05	0,3877

WBC (trên μL)	7646 \pm 105	8002 \pm 402	0,2546
---------------------------	----------------	----------------	--------

3.1.4. Đánh giá tương quan của rs12505410 gen ABCG2 và bệnh gút

3.1.5. Đánh giá tương quan của rs11231825 gen SLC22A12 và bệnh gút

a) Xác định kiểu gen đa hình rs11231825 gen SLC22A12

b) Xác định thành phần kiểu gen đa hình SLC22A12 rs11231825

Bảng 3.6. Bảng thống kê kiểu gen và tần số allele đa hình rs11231825

	Kiểu gen			Allele		Giá trị p	HWE
	TT	TC	CC	T	C		
Nhóm chứng	183 (0,52)	134 (0,38)	34 (0,1)	0,712	0,288	0,438	+
Nhóm bệnh	99 (0,58)	66 (0,39)	5 (0,03)	0,776	0,224	0,304	+
Tổng số	282 (0,54)	200 (0,38)	39 (0,08)	0,733	0,267	0,914	+

c) Phân tích sự tương quan giữa đa hình rs11231825 với bệnh gút

Bảng 3.7. Kết quả đánh giá sự tương quan giữa đa hình rs11231825 với bệnh gút

Kiểu gen	Nhóm chứng (n,%)	Nhóm bệnh (n,%)	OR	95%CI	Giá trị p
Mô hình cộng gộp					0,0104
TT	183 (52,1%)	99 (58,2%)	1,00		
TC	134 (38,2%)	66 (38,8%)	0,910	0,621 - 1,335	0,631

CC	34 (9,7%)	5 (2,9%)	0,272	0,103 - 0,717	0,005
Mô hình trội					0,190
TT	183 (52,1%)	99 (58,2%)	1,00		
TC + CC	168 (47,9%)	71 (41,8%)	0,781	0,540 - 1,131	0,578
Mô hình lặn					0,006
TT + TC	317 (90,3%)	165 (97,1%)	1,00		
CC	34 (9,7%)	5 (2,9%)	0,283	0,108 - 0,736	0,233
Mô hình đồng trội					0,697
TT + CC	217 (61,8%)	104 (61,2%)	1,00		
TC	134 (38,2%)	66 (38,8%)	0,720	0,521 - 1,035	0,521
Allele					0,0302
T	500 (71,2%)	264 (77,6%)	1,00		
C	202 (28,8%)	76 (22,4%)	0,712	0,526 - 0,964	0,602

d) Đánh giá tương quan giữa đa hình rs11231825 với các yếu tố khác
 Bảng 3.8. Đánh giá tương quan giữa đa hình rs11231825 với các chỉ số
 lâm sàng

<i>SLC22A12</i> <i>rs1123182</i>	Kiểu gen			Giá trị p*
	TT (n=282)	TC (n=200)	CC (n=39)	
Acid uric	7,82±1,92	7,61±1,99	7,56±1,85	0,451

Cân nặng	66,13±9,42	66,85±9,39	65,18±10,69	0,531
Chiều cao	165,03±6,25	165,00±4,97	164,59±5,92	0,903
BMI	24,55±3,35	24,62±3,14	24,67±4,45	0,958
CRP	7,00±51,94	4,20±5,88	4,74±5,78	0,726
HDL-c	46,82±24,77	47,76±14,58	46,74±16,34	0,883
LDL-c	124,56±41,07	117,56±36,59	134,33±36,73	0,024
Triglycerid	222,11±135,3	240,74±196,0	257,62±137,5	0,273
Glucose	108,83±25,46	115,09±38,27	127,79±76,27	0,005
AST (U/L)	29,15±23,01	27,71±21,63	23,96±7,56	0,351
ALT (U/L)	33,21±25,29	32,31±23,47	32,01±13,84	0,902
BUN	25,71±13,12	25,98±11,40	26,45±10,85	0,929
Creatinin	1,07±0,24	1,11±0,22	1,04±0,10	0,082
WBC (trên)	7701±2380	7579±2177	7773±2396	0,810

3.1.6. Đánh giá tương quan của rs7932775 gen SLC22A12 và bệnh gút

3.1.7. Đánh giá tương quan của rs12510549 gen SLC2A9 và bệnh gút

a) Xác định kiểu gen đa hình rs12510549 gen SLC2A9

b) Xác định thành phần kiểu gen đa hình SLC2A9 rs12510549

Bảng 3.9. Bảng thống kê kiểu gen và tần số allele SLC2A9 rs12510549

	Kiểu gen			Allele		Giá trị p	HWE
	TT	TC	CC	T	C		
Nhóm chứng	253 (0,72)	91 (0,26)	7 (0,02)	0,850	0,150	0,491	+
Nhóm bệnh	126 (0,74)	39 (0,23)	5 (0,03)	0,854	0,146	0,372	+
Tổng số	379 (0,73)	130 (0,25)	12 (0,02)	0,852	0,148	0,813	+

c) Phân tích mối tương quan giữa SLC2A9 rs12510549 với bệnh gút

Bảng 3.10. Kết quả đánh giá sự tương quan giữa đa hình rs12510549 với bệnh gút

Kiểu gen	Nhóm chứng n (%)	Nhóm bệnh n (%)	OR	95%CI	Giá trị p
Mô hình cộng gộp					0,785
TT	253 (72,1%)	126 (74,1%)	1,00		
TC	91 (25,9%)	39 (22,9%)	0,888	0,576 – 1,368	0,590
CC	07 (2%)	05 (3,0%)	1,463	0,455 – 4,703	0,521
Mô hình trội					0,606
TT	253 (72,08%)	126 (74,1%)	1,00		
TC+CC	98 (27,92%)	44 (25,9%)	0,888	0,576 – 1,368	0,729
Mô hình lặn					0,541
TT+TC	344 (98,01%)	165 (97%)	1,00		
CC	7 (1,99%)	5 (3,0%)	1,648	0,493 – 5,514	0,486
Mô hình đồng trội					0,426
TT+CC	260 (74,07%)	131 (77,1%)	1,00		
TC	91 (25,93%)	39 (22,9%)	0,734	0,367 – 1,469	0,549
Allele					0,513
T	597 (85%)	291 (85,6%)	1,00		
C	105 (15%)	49 (14,4%)	0,827	0,461 – 1,482	0,679

n (%): Số lượng cá thể (phần trăm); OR: Tỉ số odds ratio;

95% CI: Khoảng tin cậy 95%; giá trị *p* được tính bằng kiểm định Mann Whitney U.

d) Đánh giá tương quan giữa đa hình rs12510549 với một số chỉ số lâm sàng

Bảng 3.11. Tương quan giữa đa hình rs12510549 với một số chỉ số lâm sàng

SLC2A9 rs1251054	Kiểu gen			Giá trị p*
	TT (n=379)	TC (n=130)	CC (n=12)	
Acid uric	7,70±1,89	7,80±2,06	7,49±2,30	0,821
BMI	24,70±3,41	24,91±3,77	23,79±0,68	0,532
CRP	4,26±6,03	3,54±3,39	4,13±4,96	0,588
HDL-c	47,81±22,72	45,88±12,92	42,61±24,57	0,489
LDL-c	124,07±38,74	119,32±38,82	105,89±49,39	0,162
Triglycerid	235,13±165,0	232,42±176,4	244,06±121,2	0,968
Glucose	112,10±38,66	115,76±33,78	100,76±31,63	0,336
AST (U/L)	27,90±20,45	29,07±24,30	30,2±26,21	0,827
ALT (U/L)	32,83±22,32	33,79±28,83	28,18±21,84	0,726
BUN	26,01±11,82	24,89±12,07	34,28±21,47	0,137
Creatinin	1,07±0,21	1,12±0,27	1,19±0,24	0,054
WBC	7671±2277	7690±2424	7759±2277	0,989

3.1.8. Đánh giá tương quan của rs1680979 gen SLC2A9 và bệnh gút

a) Xác định kiểu gen đa hình rs1680979 gen SLC2A9

b) Xác định thành phần kiểu gen đa hình SLC2A9 rs1680979

Bảng 3.12. Bảng thống kê kiểu gen và tần số allele SLC2A9 rs1680979

	Kiểu gen			Allele		Giá trị p	HWE
	CC	CT	TT	C	T		
Nhóm chứng	338 (0,96)	13 (0,04)	00 (0,0)	0,982	0,018	0,978	+

Nhóm bệnh	167 (0,98)	03 (0,02)	00 (0,0)	0,991	0,009	0,657	+
Tổng số	505 (0,97)	16 (0,03)	00 (0,0)	0,985	0,015	0,956	+

HWE: Cân bằng Hardy–Weinberg; +: Tuân theo định luật cân bằng Hardy-Weinberg.

c) Phân tích mối tương quan giữa *SLC2A9 rs16890979* với bệnh gút

Bảng 3.13. Kết quả đánh giá sự tương quan giữa đa hình rs16890979 với bệnh gút

Kiểu gen	Nhóm chứng n (%)	Nhóm bệnh n (%)	OR	95%CI	Giá trị p
Mô hình trội					0,843
CC	338 (96,4%)	167 (98,2%)	1,00		
CT	13 (3,6%)	03 (1,8%)	0,496	0,132 – 1,861	0,289
Allele					0,147
C	689 (98,2%)	337 (99,1%)	1,00		
T	13 (1,8%)	03 (0,9%)	0,5	0,087 – 2,027	0,381

d) Đánh giá tương quan giữa đa hình *rs16890979* với một số chỉ số lâm sàng

Bảng 3.14. Tương quan giữa đa hình gen rs16890979 với một số chỉ số lâm sàng

<i>SLC2A9</i> <i>rs16890979</i>	Kiểu gen		Giá trị p*
	CC (n=505)	CT (n=16)	
Acid uric (mg/dL)	5,69±4,11	4,83±3,96	0,5217
BMI	23,72±3,41	22,61±3,77	0,6322
CRP (mg/dL)	4,99±1,03	1,47±0,37	0,2884
HDL-c (mg/dL)	42,81±18,72	43,88±13,92	0,1894
LDL-c (mg/dL)	126,17±28,74	129,32±48,82	0,3629

Triglyceride	275,57±203,30	263,10±172,03	0,007
Glucose máu	119,10±32,66	110,76±31,78	0,2362
AST (U/L)	26,90±19,45	27,07±20,30	0,9270
ALT (U/L)	30,83±21,32	32,79±26,83	0,4267
BUN (mg/dL)	25,01±10,82	25,89±9,07	0,324
Creatinin	1,11±0,31	1,14±0,37	0,046
WBC (/ μ L)	7372±2077	7610±2224	0,789

3.1.9. Đánh giá tương quan của rs1800629 gen TNF α và bệnh gút

a) Xác định kiểu gen đa hình TNF α rs1800629

b) Xác định thành phần kiểu gen đa hình TNF α rs1800629

Bảng 3.15. Bảng thống kê kiểu gen và tần số allele đa hình rs1800629

	Kiểu gen			Allele		Giá trị p	HWE
	GG	GA	AA	G	A		
Nhóm chứng	239 (0,68)	101 (0,29)	11 (0,03)	0,825	0,175	0,9339	+
Nhóm bệnh	117 (0,69)	48 (0,28)	5 (0,03)	0,832	0,168	0,9771	+
Tổng số	356 (0,68)	149 (0,29)	16 (0,03)	0,827	0,173	0,9319	+

HWE: Cân bằng Hardy-Weinberg; “+”: Tuân theo định luật cân bằng HWE.

c) Phân tích mối tương quan giữa TNF α rs1800629 với bệnh gút

Bảng 3.16. Kết quả đánh giá sự tương quan giữa đa hình rs1800629 với bệnh gút

Kiểu gen	Nhóm chứng (n, %)	Nhóm bệnh (n, %)	OR	95%CI	Giá trị p
Mô hình cộng gộp				0,983	
GG	239 (68,1%)	117 (68,8%)	1,00		
GA	101 (28,8%)	48 (28,2%)	1,03	0,68 - 1,55	0,564

AA	11 (3,1%)	5 (3,0%)	1,08	0,37 - 3,17	0,783
Mô hình trội				0,467	
GG	239 (68,1%)	117 (68,8%)	1,00		
GA + AA	112 (31,9%)	53 (31,2%)	1,03	0,70 - 1,53	0,866
Mô hình lặn				0,513	
GG + GA	340 (96,9%)	165 (97,0%)	1,00		
AA	11 (3,1%)	5 (3,0%)	1,07	0,36 - 3,12	0,905
Mô hình đồng trội				0,742	
GG + AA	250 (71,2%)	122 (71,8%)	1,00		
GA	101 (28,8%)	48 (28,2 %)	1,01	0,58 - 1,25	0,454
Allele				0,811	
G	579 (82,5%)	282 (82,9%)	1,00		
A	123 (17,5%)	58(17,1%)	1,05	0,51 - 2,42	0,954

d) Đánh giá tương quan giữa đa hình rs1800629 với một số chỉ số lâm sàng

Bảng 3.17. Đánh giá tương quan giữa đa hình rs1800629 với chỉ số lâm sàng

<i>TNFα</i> <i>rs1800629</i>	Kiểu gen			Giá trị p*
	GG (n=356)	GA (n=149)	AA (n=16)	
Acid uric	7,83±1,93	7,54±1,95	7,09±1,92	0,134
BMI	24,52±11,12	24,65±3,46	24,48±3,06	0,521
CRP	6,35±46,26	4,42±5,00	4,80±5,27	0,873
HDL-c	46,06±13,74	49,69±32,42	48,75±12,28	0,200
LDL-c	120,08±35,28	124,88±40,40	121,47±40,80	0,494
Triglycerid	228,13±131,1	235,60±175,9	229,83±163,0	0,899
Glucose	111,67±30,09	114,72±49,75	116,13±41,05	0,656
AST (U/L)	29,24±25,02	25,72±10,50	28,06±16,73	0,259
ALT	33,19±25,35	31,58±20,15	34,44±22,71	0,762

BUN	25,95±13,08	25,60±10,77	26,46±6,97	0,939
Creatinine	1,09±0,25	1,09±0,16	1,10±0,24	0,976
WBC (trên	7701±2434	7482±1962	8368±2136	0,288

3.1.10. Đánh giá tương quan của rs2149356 gen TLR4 và bệnh gút

3.1.11. Đánh giá tương quan của rs1165196 gen SLC17A1 và bệnh gút

a) Xác định kiểu gen đa hình rs1165196 gen SLC17A1

b) Xác định thành phần kiểu gen đa hình SLC17A1 rs1165196

Bảng 3.18. Bảng thống kê kiểu gen và tần số allele đa hình SLC17A1 rs1165196

	Kiểu gen			Allele		Giá trị p	HWE
	AA	AG	GG	A	G		
Nhóm chứng	189 (0,54)	144 (0,41)	18 (0,05)	0,744	0,256	0,1552	+
Nhóm bệnh	107 (0,63)	57 (0,33)	06 (0,04)	0,797	0,203	0,6215	+
Tổng số	296 (0,57)	201 (0,39)	24 (0,04)	0,761	0,239	0,1619	+

HWE: Cân bằng Hardy-Weinberg; “+”: Tuân theo định luật cân bằng HWE.

c) Phân tích mối tương quan giữa SLC17A1 rs1165196 với bệnh gút

Bảng 3.19. Kết quả đánh giá sự tương quan giữa đa hình rs1165196 với bệnh gút

Kiểu gen	Nhóm chứng (n,%)	Nhóm bệnh (n,%)	OR	95%CI	Giá trị p
Mô hình cộng gộp					0,301
AA	189 (53,8%)	107 (62,9%)	1,00		

AG	144 (41,0%)	57 (33,5%)	0,706	0,479 – 1,040	0,078
GG	18 (5,2%)	06 (3,6%)	0,594	0,229 - 1,543	0,285
Mô hình trội					0,103
AA	189 (53,8%)	107 (62,9%)	1,00		
AG + GG	162 (46,2%)	63 (37,1%)	0,693	0,476 - 1,010	0,056
Mô hình lặn					0,608
AA + AG	333 (94,8%)	164 (96,4%)	1,00		
GG	18 (5,2%)	06 (3,6%)	0,681	0,265 - 1,748	0,422
Mô hình đồng trội					0,703
AA + GG	207 (59,0%)	113 (66,5%)	1,00		
AG	144 (41,0%)	57 (33,5%)	0,416	0,327 - 1,140	0,358
Allele					0,557
A	522 (74,4%)	271 (79,7%)	1,00		
G	180 (25,6%)	69 (20,3%)	0,744	0,543 - 1,02	0,311

n (%): Số lượng cá thể (%); *OR*: Tỷ số odds; *95%CI*: Khoảng tin cậy 95%.

d) Đánh giá tương quan giữa đa hình rs1165196 (A>G) với một số chỉ số lâm sàng

Bảng 3.20. Đánh giá tương quan giữa đa hình rs1165196 với chỉ số lâm sàng

<i>SLC17A1</i> <i>rs1165196</i>	Kiểu gen			Giá trị p*
	AA (n=296)	AG (n=201)	GG (n=24)	
Acid uric (mg/dL)	7,86±1,96	7,53±1,88	7,63±2,09	0,1707
BMI	24,66±3,39	24,64±3,26	23,27±3,73	0,1457
CRP (mg/dL)	7,59±51,06	3,54±3,78	2,27±2,21	0,4686
HDL-c (mg/dL)	45,56±13,15	49,41±28,88	47,96±12,70	0,1294
LDL-c (mg/dL)	123,41±39,13	122,05±39,93	118,00±37,20	0,7831
Triglyceride	230,39±139,58	237,05±193,42	208,06±109,25	0,6877
Glucose máu	113,40±41,68	112,45±31,17	105,83±16,70	0,6268
AST (U/L)	28,18±20,53	28,30±24,17	27,71±11,98	0,9917
ALT (U/L)	33,42±23,61	32,15±24,88	30,16±18,45	0,7281
BUN (mg/dL)	25,18±12,53	27,06±12,45	24,20±6,60	0,2024
Creatinin	1,09±0,23	1,09±0,23	1,03±0,11	0,4524
WBC (trên μL)	7749±2121	7538±2281	7594±4049	0,6028

Mean ± SD: Giá trị trung bình cộng ± độ lệch chuẩn; n (%): Số lượng cá thể (%);

** phép kiểm Oneway Anova so sánh giá trị trung bình giữa 3 nhóm*

3.1.12. Tương quan giữa một số đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng với bệnh gút

a) Đánh giá tương quan giữa các chỉ số xét nghiệm sinh hoá với bệnh

gút

Bảng 3.21. Kết quả đánh giá sự tương quan giữa chỉ số cận lâm sàng và bệnh gút

Bệnh gút	OR	95%CI	Giá trị p
CRP (mg/dL)	1,04	1,00 - 1,07	0,030
BUN (mg/dL)	0,99	0,978 - 1,007	0,269
Creatinin	1,95	0,87 - 4,36	0,103
AST (U/L)	1,00	0,99 - 1,01	0,570
ALT (U/L)	1,00	0,99 - 1,01	0,316
HDL-c (mg/dL)	0,99	0,98 - 1,01	0,280
LDL-c (mg/dL)	1,005	1,000 - 1,009	0,040
Triglyceride	1,003	1,001 - 1,004	<0,001
Glucose	0,996	0,990 - 1,002	0,200

b) Phân tích tương quan giữa từng kiểu gen với tình trạng bệnh gút

Bảng 3.22. Kết quả tương quan giữa từng kiểu gen với tình trạng bệnh

	Bệnh gút	OR	95%CI	Giá trị p
rs72552713	GA	1,00		
	GG	0,051	0,012 - 0,225	<0,001
rs12505410	GG	1,00		
	TG	0,885	0,588 - 1,331	0,557
	TT	1,202	0,703 - 2,054	0,502
rs11231825	CC	1,00		
	TC	3,297	1,231 - 8,829	0,018
	TT	3,723	1,411 - 9,826	0,008
rs12510549	CC	1,00		
	TC	1,392	1,036 - 4,129	0,517
	TT	1,463	1,221 - 5,836	0,698
rs1800629	AA	1,00		
	GA	1,022	0,336 - 3,113	0,969
	GG	1,086	0,369 - 3,197	0,881
rs16890979	CC	1,00		
	CT	0,496	0,132 - 1,861	0,289
rs2149356	TT	1,00		

	GT	0,987	0,533 - 1,826	0,967
	GG	0,941	0,507 - 1,746	0,847
rs1165196	GG	1,00		
	AG	0,678	0,458 - 1,002	0,051
	AA	0,581	0,224 - 1,509	0,265

KẾT LUẬN VÀ KIẾN NGHỊ

Trong nghiên cứu này, chúng tôi đã thành công xác định tần suất allele và kiểu gen của 9 đa hình nucleotide đơn trên 6 gen *ABCG2*, *SLC22A12*, *SLC2A9*, *TNF α* , *TLR4* và *SLC17A1* trên quần thể người khỏe mạnh và người mắc bệnh gút.

Khảo sát thành công mối tương quan giữa các SNP với các yếu tố lâm sàng, cận lâm sàng trên nhóm bệnh nhân gút và người khỏe mạnh. Trong đó, nghiên cứu đã phát hiện được mối liên quan giữa đa hình gen với nguy cơ mắc bệnh gút.

+ Đa hình *ABCG2* **rs72552713** có mối liên quan khá mạnh với bệnh gút. Cụ thể, người có kiểu gen GA có nguy cơ mắc bệnh gút gấp gần 19 lần so với người mang kiểu gen GG.

+ Đa hình gen *SLC22A12* **rs11231825** có liên quan với bệnh gút, làm tăng cao nguy cơ bệnh gút, cụ thể người mang kiểu gen CT và TT có nguy cơ mắc bệnh gút cao hơn kiểu gen CC lần lượt là 3,119 lần (95%CI: 1,122 - 8,669; p=0,029) và 3,195 lần (95%CI: 1,439 - 10,654; p=0,008).

NHỮNG ĐÓNG GÓP MỚI CỦA LUẬN ÁN

Đã phát hiện hai đa hình gen *ABCG2* rs72552713 và *SLC22A12* rs11231825 có liên quan đến tình trạng bệnh gút ở người Việt. Đa hình *ABCG2* rs72552713 có mối liên quan khá mạnh với bệnh gút. Cụ thể, người có kiểu gen CT có nguy cơ mắc bệnh gút gấp gần 19 lần so với người mang kiểu gen CC. Đa hình gen *SLC22A12* rs11231825 dù ít liên

quan hơn, song vẫn làm tăng cao nguy cơ bệnh gút, cụ thể người mang kiểu gen CT và TT có nguy cơ mắc bệnh gút cao hơn kiểu gen CC lần lượt là 3,119 lần (95%CI: 1,122 - 8,669; $p=0,029$) và 3,195 lần (95%CI: 1,439 - 10,654; $p=0,008$).

DANH MỤC CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU KHOA HỌC CỦA TÁC GIẢ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN

1. Nguyễn Thùy Dương, Nguyễn Doãn Tình, **Nguyễn Trần Minh Thắng**, Nguyễn Hải Hà, Nông Văn Hải, *Khảo sát mối liên quan của SLC17A1 rs1165196 với bệnh Gút ở người Việt Nam*, Tạp chí Công nghệ Sinh học, 2018, 16(3), 407–414.
2. Nguyễn Thùy Dương, Nguyễn Thy Ngọc, **Nguyễn Trần Minh Thắng**, Bạch Thị Hoài Phương, Nguyễn Thanh Ngà, Nguyễn Doãn Tình, Đỗ Hải Quỳnh, Nguyễn Đăng Tôn, Nông Văn Hải, *Polymorphisms of ABCG2 and SLC22A12 Genes Associated with Gout risk in Vietnamese population*, Medicina, 2019, 55, 11.
3. **Nguyễn Trần Minh Thắng**, Nguyễn Doãn Tình, Nông Văn Hải, Nguyễn Thùy Dương, *Khảo sát mối liên quan của SLC2A9 rs12510549 với nồng độ Acid Uric và bệnh Gút ở người Việt Nam*, Tạp chí Công nghệ Sinh học, 2020, 18(1), 49-57.
4. **Nguyễn Trần Minh Thắng**, Nguyễn Thùy Dương, Nông Văn Hải, *Vai trò của các yếu tố nguy cơ đối với bệnh Gout*, Tạp chí Y học Việt Nam, 2020, 490(5), 252-255.
5. **Nguyễn Trần Minh Thắng**, Nguyễn Thy Ngọc, Nguyễn Thanh Ngà, Nông Văn Hải, Nguyễn Thùy Dương, *Study on the association of SLC2A9 rs16890979 with gout in 410 vietnamese individuals*, Tạp chí Công nghệ Sinh học, 2021, 43(1), 129-136.