

THE RELATIONSHIP BETWEEN *CYP4F2*3* GENE POLYMORPHOMY AND SOME CLINICAL CHARACTERISTICS IN PATIENTS WITH STROKE

Nguyen Tien Dung, Pham Thi Thuy*, Nguyen Thanh Thuy

University of Medicine and Pharmacy, Thai Nguyen University - 284 Luong Ngoc Quyen, Thai Nguyen city, Thai Nguyen province, Vietnam

Received: 09/4/2025

Revised: 13/4/2025; Accepted: 06/5/2025

ABSTRACT

Objective: Analyze the relationship between *CYP4F2*3* gene polymorphomy and some clinical characteristics in patients with stroke.

Subjects and methods: Cross-sectional descriptive study on 105 patients over 18 years old diagnosed with stroke at the Stroke Center, Thai Nguyen National Hospital between October 2020 and May 2021.

Results: The rate of GG, GA, AA genotypes is similar in both men and women ($p > 0.05$). In 8 patients with Glasgow score below 8, there were 4 patients with the homozygous variant genotype (AA), 2 patients with the heterozygous genotype (GA) and 2 patients with the homozygous wild-type genotype (GG), the difference was statistically significant ($p < 0.01$); 4 patients had NIHSS scores above 15, 2 patients had scores from 1-6 and 7-15 points ($p < 0.01$); 4 patients had complete paralysis, 3 patients had severe paralysis and 1 patient had mild paralysis.

Conclusion: There was no association between genotype and stroke classification and gender; the presence of homozygous variant genotype was associated with stroke severity according to the Glasgow scale, NIHSS scale and paralysis status.

Keyword: *CYP4F2*3*, brain stroke, genotype.

*Corresponding author

Email: phamthuydhy2612@gmail.com **Phone:** (+84) 983016345 **Https://doi.org/10.52163/yhc.v66iCD5.2436**

LIÊN QUAN GIỮA ĐA HÌNH BIẾN THỂ *CYP4F2*3* VÀ MỘT SỐ ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG Ở BỆNH NHÂN ĐỘT QUY NÃO

Nguyễn Tiên Dũng, Phạm Thị Thùy*, Nguyễn Thanh Thủy

Trường Đại học Y Dược, Đại học Thái Nguyên - 284 Lương Ngọc Quyến, TP Thái Nguyên, tỉnh Thái Nguyên, Việt Nam

Ngày nhận bài: 09/4/2025

Ngày chỉnh sửa: 13/4/2025; Ngày duyệt đăng: 06/5/2025

TÓM TẮT

Mục tiêu: Phân tích mối liên quan giữa đa hình gen *CYP4F2*3* và một số đặc điểm lâm sàng ở bệnh nhân đột quy não.

Đối tượng và phương pháp: Nghiên cứu mô tả cắt ngang trên 105 người bệnh trên 18 tuổi được chẩn đoán đột quy não tại Trung tâm Đột quy, Bệnh viện Trung ương Thái Nguyên từ tháng 10/2020 đến tháng 5/2021.

Kết quả: Tỷ lệ kiểu gen GG, GA và AA tương tự nhau ở cả 2 giới nam và nữ ($p > 0,05$). Trong 8 bệnh nhân có Glasgow dưới 8 điểm thì có đến 4 bệnh nhân mang kiểu gen đồng hợp biến dị (AA), 2 bệnh nhân mang kiểu gen dị hợp (GA) và 2 bệnh nhân mang kiểu gen đồng hợp kiểu dại (GG), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,01$). 4 bệnh nhân có thang NIHSS trên 15 điểm, 2 bệnh nhân có các thang điểm còn lại là từ 1-6 điểm và 7-15 điểm ($p < 0,01$). 4 bệnh nhân bị liệt hoàn toàn, 3 bệnh nhân liệt nặng và 1 bệnh nhân liệt nhẹ.

Kết luận: Không có mối liên quan giữa kiểu gen với phân loại đột quy và giới tính; sự xuất hiện của kiểu gen đồng hợp biến dị có mối liên quan với mức độ nặng của đột quy theo thang điểm Glasgow, thang điểm NIHSS và tình trạng liệt.

Từ khóa: *CYP4F2*3*, đột quy não, kiểu gen.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Đột quy không chỉ là một bệnh phổ biến ở các nước phát triển mà cũng là một loại bệnh thường gặp ở các nước đang phát triển, đây là nguyên nhân thần kinh hàng đầu gây tử vong trên toàn thế giới. Bệnh thường được đặc trưng bởi rối loạn chức năng thần kinh khu trú cấp tính gây tổn thương nghiêm trọng hệ thần kinh trung ương [5].

Tại Việt Nam, mặc dù tỷ lệ đột quy ở người trẻ tuổi tăng cao nhưng hầu hết các nghiên cứu đã thực hiện chỉ tập trung vào các biểu chứng của đột quy, các liệu pháp điều trị đột quy mà chưa có những nghiên cứu tìm kiếm các gen và đột biến những gen này liên quan tới đột quy ở Việt Nam. Vì những lý do trên, chúng tôi thực hiện đề tài nghiên cứu này nhằm mục tiêu phân tích mối liên quan giữa đa hình biến thể *CYP4F2*3* và một số đặc điểm lâm sàng ở bệnh nhân đột quy não.

2. ĐỐI TƯỢNG, PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

105 bệnh nhân trên 18 tuổi, được chẩn đoán đột quy não tại Trung tâm Đột quy, Bệnh viện Trung ương Thái Nguyên.

2.2. Địa điểm và thời gian nghiên cứu

Nghiên cứu thực hiện tại Trung tâm Đột quy, Khoa Miễn dịch - Di truyền phân tử thuộc Bệnh viện Trung ương Thái Nguyên trong thời gian từ tháng 10/2020 đến tháng 5/2021.

2.3. Phương pháp nghiên cứu

- Thiết kế nghiên cứu: mô tả cắt ngang.

- Các chỉ tiêu nghiên cứu:

+ Lâm sàng: tuổi, giới, thang điểm Glasgow, NIHSS, mức độ liệt.

+ Phân tích gen *CYP4F2*3*.

- Chất liệu nghiên cứu:

+ 2 ml máu tĩnh mạch sử dụng chất chống đông Heparin, ly tâm tách huyết tương để tiến hành các xét nghiệm sinh hóa máu.

+ 2 ml máu tĩnh mạch được cho vào ống chứa chất chống đông EDTA để tiến hành xét nghiệm huyết học và phân tích gen, mẫu máu được tách chiết DNA trong vòng 24 giờ và được bảo quản ở nhiệt độ -20°C cho đến khi phân tích gen.

*Tác giả liên hệ

Email: phamthuydhy2612@gmail.com Điện thoại: (+84) 983016345 <https://doi.org/10.52163/ylc.v66iCD5.2436>

Cặp mồi khuếch đại vùng gen *CYP4F2*3* sử dụng trong nghiên cứu:

Ký hiệu mồi	Trình tự nucleotide (5' → 3')	Giá trị Tm (°C)	Kích thước sản phẩm PCR (bp)
F	ATCAACCCGTTCCCACCT	64,0	492
R	ACATTGTGCTCCCAGACG	62,7	

2.4. Phương pháp xử lý số liệu

Số liệu được nhập vào máy và xử lý bằng phần mềm SPSS 20.0. Sử dụng các test thống kê tính trị số trung bình, ANOVA test... để xác định tần số alen, kiểu gen cũng như mối liên quan với các yếu tố nguy cơ.

2.5. Đạo đức trong nghiên cứu

Nghiên cứu được thông qua Hội đồng Y đức Bệnh viện Trung ương Thái Nguyên.

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 1. Đặc điểm của đối tượng nghiên cứu (n = 105)

Đặc điểm		Số bệnh nhân	Tỉ lệ (%)
Giới	Nam	60	57,1
	Nữ	45	42,9
Loại đột quy	Xuất huyết não	34	32,4
	Nhồi máu não	71	67,6
Điểm Glasgow	15 điểm	32	30,5
	9-14 điểm	65	61,9
	≤ 8 điểm	8	7,6
Điểm NIHSS	1-6 điểm	36	34,3
	7-15 điểm	41	39,0
	> 15 điểm	28	26,7
Mức độ liệt	Liệt nhẹ, vừa (I, II)	37	35,2
	Liệt nặng (III, IV)	50	47,6
	Liệt hoàn toàn (V)	18	17,1
Đa hình <i>CYP4F2*3</i>	<i>CYP4F2*3</i> GG	80	76,2
	<i>CYP4F2*3</i> GA	17	16,2
	<i>CYP4F2*3</i> AA	8	7,6

Nhận xét: Bệnh nhân nhồi máu não chiếm đa số trong nghiên cứu với 67,6%. Tỉ lệ bệnh nhân liệt hoàn toàn là 17,1%. Các biến thể của đa hình gen *CYP4F2*3* GG, GA, AA chiếm tỉ lệ lần lượt là 76,2%, 16,2% và 7,6%.

Bảng 2. Mối liên quan giữa tần suất kiểu gen với giới tính

Giới	Kiểu gen <i>CYP4F2*3</i>	GG (n = 80)		GA (n = 17)		AA (n = 8)		p
		n	%	n	%	n	%	
Nam		46	57,5	9	52,9	5	62,5	> 0,05
Nữ		34	42,5	8	47,1	3	37,5	

Nhận xét: Tỉ lệ kiểu gen GG, GA, AA tương tự nhau ở cả hai giới nam và nữ (p > 0,05).

Bảng 3. Mối liên quan giữa kiểu gen với loại đột quy

Loại đột quy	Kiểu gen <i>CYP4F2*3</i>	GG (n = 80)		GA (n = 17)		AA (n = 8)		p
		n	%	n	%	n	%	
Xuất huyết não		27	33,8	5	29,4	2	25	> 0,05
Nhồi máu não		53	66,2	12	70,6	6	75	

Nhận xét: Trong số 8 bệnh nhân mang kiểu gen đồng hợp biến dị AA của *CYP4F2*3*, có 6 bệnh nhân nhồi máu não; trong 17 bệnh nhân có kiểu gen dị hợp GA thì có tới 12 bệnh nhân là nhồi máu não.

Bảng 4. Mối liên quan giữa tần suất kiểu gen với điểm Glasgow

Kiểu gen <i>CYP4F2</i> *3 Điểm Glasgow	GG (n = 80)		GA (n = 17)		AA (n = 8)		p
	n	%	n	%	n	%	
15 điểm	26	32,5	5	29,4	1	12,5	> 0,05
9-14 điểm	52	65	10	58,8	3	37,5	
≤ 8 điểm	2	2,5	2	11,8	4	50	

Nhận xét: Trong 8 bệnh nhân có Glasgow ≤ 8 điểm thì có đến 4 bệnh nhân mang kiểu gen đồng hợp biến dị (AA), 2 bệnh nhân mang kiểu gen dị hợp (GA) và 2 bệnh nhân mang kiểu gen đồng hợp kiểu dại (GG), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,01$).

Bảng 5. Mối liên quan giữa tần suất kiểu gen với điểm NIHSS

Kiểu gen <i>CYP4F2</i> *3 Điểm NIHSS	GG (n = 80)		GA (n = 17)		AA (n = 8)		p
	n	%	n	%	n	%	
1-6 điểm	31	38,8	3	17,6	2	25	$p_{1,3} < 0,01$
7-15 điểm	34	42,5	5	29,4	2	25	
> 15 điểm	15	18,7	9	53	4	50	

Nhận xét: Trong 8 bệnh nhân mang kiểu gen đồng hợp biến dị (AA), có tới 4 bệnh nhân có NIHSS trên 15 điểm, 2 bệnh nhân có các thang điểm còn lại là từ 1-6 điểm và 7-15 điểm ($p < 0,01$); đồng thời trong 17 bệnh nhân mang kiểu gen dị hợp (GA) thì có tới 9 bệnh nhân có NIHSS > 15 điểm

Bảng 6. Mối liên quan giữa tần suất kiểu gen với mức độ liệt

Kiểu gen <i>CYP4F2</i> *3 Mức độ liệt	GG (n = 80)		GA (n = 17)		AA (n = 8)		p
	n	%	n	%	n	%	
Liệt nhẹ, vừa (I, II)	34	42,5	2	11,8	1	12,5	< 0,001
Liệt nặng (III, IV)	43	53,7	4	23,5	3	37,5	
Liệt hoàn toàn (V)	3	3,8	11	64,7	4	50	

Nhận xét: Trong số 8 bệnh nhân mang kiểu gen đồng hợp biến dị *CYP4F2**3, có tới 4 bệnh nhân bị liệt hoàn toàn, 3 bệnh nhân liệt nặng và 1 bệnh nhân liệt nhẹ. Trong 17 bệnh nhân mang kiểu gen dị hợp, có tới 11 bệnh nhân liệt nặng hoàn toàn, 4 bệnh nhân liệt nặng và 2 bệnh nhân liệt nhẹ.

4. BÀN LUẬN

Kết quả bảng 1 cho thấy, ở một độ tuổi nhất định, tỉ lệ mắc và tỉ lệ tử vong do đột quy ở nam giới cao hơn, tuy nhiên, phụ nữ dễ bị đột quy hơn do tuổi thọ cao hơn và các biến cố đột quy tăng nhanh theo tuổi [1]. Bệnh nhân nhồi máu não chiếm đa số trong nghiên cứu với 67,6%. Có 8 bệnh nhân có Glasgow ≤ 8 điểm và 28 bệnh nhân có NIHSS > 15 điểm. Tỉ lệ bệnh nhân liệt hoàn toàn là 17,1%. Các biến thể của đa hình gen *CYP4F2**3 GG, GA và AA chiếm tỉ lệ lần lượt là 76,2%, 16,2% và 7,6%. Cytochrome P450 họ 4 phân họ F thành viên 2 (*CYP4F2*) như một thành viên của siêu họ *CYP450*, nằm trên nhiễm sắc thể người 19p13.11. Các nghiên cứu trước đây đã chứng minh đa hình gen *CYP4F2* có liên quan đến nguy cơ mắc đột quy. Một nghiên cứu ở Thụy Điển báo cáo đột biến *CYP4F2**3 trong *CYP4F2* có liên quan đến nhồi máu não ở bệnh nhân; Fava C và cộng sự (2008) đã báo cáo rằng *CYP4F2**3 có liên quan đối với đột quy do thiếu máu cục bộ chỉ ở nam giới, một phần thông qua tác động làm tăng huyết áp [2].

Trong một nghiên cứu liên quan đến người Nhật, alen G của rs2108622 được phát hiện có tần suất xuất hiện ở nhóm nam giới trong đối tượng nhồi máu não cao hơn đáng kể so với đối tượng đối chứng, haplotype T - C - G bao gồm rs3093135 - rs1558139 - Rs2108622 là một yếu tố nguy cơ gây nhồi máu não ở nam giới Nhật Bản (Fu Z và cộng sự, 2008a, b) [3]. Nghiên cứu của Shumin Deng và cộng sự (2010), Hu Ding và cộng sự (2010) cũng cho kết quả tương tự [4], [6]. Phát hiện của chúng tôi cho kết quả tương đồng với nghiên cứu của Fu Z và cộng sự (2009), đã báo cáo rằng alen G có liên quan đến nhồi máu não hoặc nhồi máu cơ tim. Hơn nữa, Ward N.C và cộng sự (2008) chỉ ra rằng alen A là một yếu tố nguy cơ gây tăng huyết áp; Fava C và cộng sự (2008) báo cáo rằng alen A là một yếu tố nguy cơ của đột quy do thiếu máu cục bộ [7], [2].

Kết quả bảng 2 cho thấy, trong nghiên cứu này chúng tôi đã xác định trong số 8 bệnh nhân mang kiểu gen đồng hợp biến dị *CYP4F2**3, có 5 bệnh nhân nam và 3 bệnh nhân nữ; trong số 17 bệnh nhân mang kiểu gen dị hợp, có 9 bệnh nhân nam và 8 bệnh nhân nữ. Như vậy chúng tôi chưa tìm thấy mối liên quan giữa đa hình gen này với giới tính ở nhóm nghiên cứu. Điều này có thể lý giải do cỡ mẫu nghiên cứu nhỏ và thời gian nghiên cứu ngắn nên chưa đánh giá được rõ mối liên quan này. Tai biến mạch máu não là nguyên nhân thần kinh gây

tử vong hàng đầu trên toàn thế giới. Nó còn được gọi là cơn đau não, đặc trưng bởi rối loạn chức năng thần kinh do tổn thương khu trú cấp tính của hệ thần kinh trung ương. Do đó, cần phải làm rõ căn nguyên của đột quỵ. Phần lớn đột quỵ là do thiếu máu cục bộ (khoảng 80%), trong khi 20% là do xuất huyết nguyên phát [5]. Một số nghiên cứu chứng minh rằng một số yếu tố nguy cơ có liên quan đến sự phát triển của đột quỵ do thiếu máu cục bộ (IS), chẳng hạn như tiền sử gia đình mắc bệnh tim mạch, lớn tuổi, giới tính, tăng huyết áp, tiểu đường [7]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỉ lệ bệnh nhân nhồi máu não chiếm đa số, có 6 bệnh nhân mang kiểu gen đồng hợp biến dị bị nhồi máu não, 2 bệnh nhân bị xuất huyết não. Tuy nhiên không có sự khác biệt về tần số xuất hiện alen biến dị *CYP4F2**3 với loại đột quỵ là nhồi máu não hoặc xuất huyết não (bảng 3).

Bảng 4 thể hiện mối liên quan giữa tần suất kiểu gen với điểm Glasgow. Thang đo Glasgow là thước đo chuẩn, được sử dụng trên toàn thế giới và cũng được Bộ Y tế cho phép sử dụng trong khám chữa bệnh. Hiện nay thang điểm này được sử dụng hết sức rộng rãi trong những trường hợp chấn thương vùng đầu hoặc tai biến mạch máu não. Thang điểm dựa trên đánh giá các đáp ứng của bệnh nhân để chẩn đoán, tiên lượng người bệnh, điểm càng thấp tiên lượng càng nặng. Trong nghiên cứu này, chúng tôi đã xác định được 8 bệnh nhân nặng có Glasgow dưới 8 điểm, 65 bệnh nhân có Glasgow từ 9-14 điểm và 32 bệnh nhân có Glasgow 15 điểm. Chúng tôi cũng tìm hiểu mối liên quan giữa sự xuất hiện của đa hình gen *CYP4F2**3 với thang điểm Glasgow để tiên lượng mức độ nặng của người bệnh. Kết quả ghi nhận trong 8 bệnh nhân có Glasgow dưới 8 điểm thì có đến 4 bệnh nhân mang kiểu gen đồng hợp biến dị, 2 bệnh nhân mang kiểu gen dị hợp và 2 bệnh nhân mang kiểu gen đồng hợp kiểu dại, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,01$). Như vậy, sự xuất hiện của kiểu gen đồng hợp biến dị có mối liên quan với mức độ nặng của đột quỵ.

Bảng 5 thể hiện mối liên quan giữa tần suất kiểu gen với điểm NIHSS. Cho đến nay mặc dù có nhiều thang điểm đánh giá tai biến mạch máu não được sử dụng trên thế giới, nhưng thang điểm đột quỵ não của Viện Sức khỏe Quốc gia Hoa Kỳ vẫn được sử dụng rộng rãi nhất để đánh giá mức độ nặng trên lâm sàng. Các thang điểm được đánh giá bao gồm trên 15 điểm, từ 7-15 điểm và từ 1-6 điểm. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận tỉ lệ bệnh nhân có NIHSS trên 15 điểm là 28 bệnh nhân, từ 7-15 điểm là 41 bệnh nhân và từ 1-6 điểm là 36 bệnh nhân. Trong 8 bệnh nhân mang kiểu gen đồng hợp biến dị thì có tới 4 bệnh nhân có NIHSS trên 15 điểm, 4 bệnh nhân có các thang điểm còn lại là từ 1-6 điểm và 7-15 điểm ($p < 0,01$). Trong 17 bệnh nhân mang kiểu gen dị hợp thì có tới 9 bệnh nhân có NIHSS trên 15 điểm. Như vậy việc xác định đa hình gen này cũng giúp tiên lượng mức độ nặng của đột quỵ.

Bảng 6 thể hiện mối liên quan giữa tần suất kiểu gen với mức độ liệt. Liệt là một triệu chứng của đột quỵ

đồng thời cũng là yếu tố tiên lượng bệnh. Liệt có thể nhẹ, nặng hoặc liệt hoàn toàn. Trong nghiên cứu của chúng tôi, có 18 bệnh nhân liệt hoàn toàn, 50 bệnh nhân liệt nặng và 37 bệnh nhân liệt nhẹ. Trong số 8 bệnh nhân mang kiểu gen đồng hợp biến dị *CYP4F2**3 thì có tới 4 bệnh nhân bị liệt hoàn toàn, 3 bệnh nhân liệt nặng và 1 bệnh nhân liệt nhẹ. Trong 17 bệnh nhân mang kiểu gen dị hợp thì có tới 11 bệnh nhân liệt nặng hoàn toàn, 4 bệnh nhân liệt nặng và 2 bệnh nhân liệt nhẹ. Như vậy trong nghiên cứu này chúng tôi đã xác định được mối liên quan giữa mức độ nặng của tình trạng liệt với biến dị *CYP4F2**3.

5. KẾT LUẬN

Không có mối liên quan giữa kiểu gen với phân loại đột quỵ và giới tính.

Sự xuất hiện của kiểu gen đồng hợp biến dị có mối liên quan với mức độ nặng của đột quỵ theo thang điểm Glasgow, thang điểm NIHSS và tình trạng liệt.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] Hoàng Khánh, Các yếu tố nguy cơ của tai biến mạch máu não, Thần kinh học lâm sàng, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, 2004, tr. 164.
- [2] Fava C, Montagnana M, Almgren P, Rosberg L, Lippi G, Hedblad B et al, The V433M variant of the *CYP4F2* is associated with ischemic stroke in Male Swedes beyond its effect on blood pressure, Hypertension, 2008, 52: 373-80.
- [3] Fu Z, Nakayama T, Sato N, Izumi Y, Kasamaki Y, Shindo A et al, A haplotype of the *CYP4F2* gene associated with myocardial infarction in Japanese men, Mol Genet Metab, 2009, 96: 145-7.
- [4] Hu Ding, Guanglin Cui, Lan Zhang et al, Association of Common Variants of *CYP4A11* and *CYP4F2* with Stroke in the Han Chinese Population, Pharmacogenet Genomics, 2010, 20 (3): 187-194.
- [5] Ralph L Sacco, Scott E Kasner et al, An updated definition of stroke for the 21st century: A statement for healthcare professionals from the American heart association/American stroke association, Stroke, 2013, 44 (7): 2064-2089.
- [6] Shumin Deng, Gang Zhu, Fang Liu et al, *CYP4F2* gene V433M polymorphism is associated with ischemic stroke in the male Northern Chinese Han population, Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry, 2010, 34 (4): 664-668.
- [7] Ward N.C, Tsai I.J, Barden A, van Bockxmeer F.M, Puddey I.B, Hodgson J.M et al, A single nucleotide polymorphism in the *CYP4F2* but not *CYP4A11* gene is associated with increased 20-HETE excretion and blood pressure, Hypertension, 2008, 51: 1393-8.