

NGHIÊN CỨU NỒNG ĐỘ TIMP-2 TRONG HUYẾT TƯƠNG THAI PHỤ TIỀN SẢN GIẬT

Nguyễn Thanh Thúy¹, Võ Thị Phú^{1,2,✉} và Giang Thị Thoa¹

¹Trường Đại học Y Hà Nội

²Bệnh viện Đa khoa Cửa Đông

Nghiên cứu xác định nồng độ TIMP-2 trong huyết tương thai phụ bình thường và thai phụ tiền sản giật (TSG); Mỗi liên quan giữa nồng độ TIMP-2 với một số chỉ số lâm sàng và cận lâm sàng của thai phụ tiền sản giật được thực hiện trên 240 thai phụ và được xác định bằng kỹ thuật ELISA định lượng. Kết quả xây dựng được đường chuẩn, xác định độ pha loãng 1/400 và định lượng nồng độ TIMP-2 trung bình trong huyết tương ở nhóm thai phụ bình thường là $223,82 \pm 136,67$ ng/ml và nhóm thai phụ tiền sản giật là $438,75 \pm 185,38$ ng/ml, nồng độ TIMP-2 trong huyết tương thai phụ tiền sản giật cao hơn so với thai phụ bình thường ($p < 0,001$). Có mối liên quan đồng biến giữa nồng độ TIMP-2 với triệu chứng lâm sàng nhìn mờ ($p = 0,005$). Nghiên cứu cho thấy sử dụng huyết tương pha loãng 1/400 định lượng nồng độ TIMP-2 trong huyết tương thai phụ tiền sản giật cao hơn so với thai phụ bình thường, có mối liên quan giữa nồng độ TIMP-2 và triệu chứng lâm sàng nhìn mờ ở thai phụ TSG.

Từ khóa: Tiền sản giật, Tissue Inhibitors of Metalloproteinase (TIMP), TIMP-2.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Tiền sản giật (TSG) là tình trạng tăng huyết áp phát sinh sau 20 tuần tuổi thai kèm theo protein niệu và/hoặc các dấu hiệu tổn thương cơ quan đích khác. Tiền sản giật ảnh hưởng từ 2 - 8% các trường hợp mang thai và là nguyên nhân hàng đầu gây bệnh tật và tử vong ở bà mẹ và trẻ sơ sinh.^{1,2} Tiền sản giật ước tính khoảng 62,000 đến 77,000 ca tử vong mỗi năm.³ Tại Việt Nam, loạt nghiên cứu từ năm 2012 đến 2016 ở Huế cho thấy tỷ lệ tiền sản giật khoảng 2,8 - 5,5%.

Mặc dù đã có nhiều cải tiến trong biện pháp phòng ngừa và chăm sóc tiền sản giật nhưng chưa có nhiều cải tiến về sàng lọc tiền sản giật ở giai đoạn sớm của thai kì. Chẩn đoán tiền sản giật vẫn dựa vào sự thay đổi huyết áp động mạch, protein niệu, siêu âm Doppler động

mạch tử cung và một số xét nghiệm máu.⁴ Trong đó, nhiều dấu ấn sinh học đã và đang được nghiên cứu. Enzym tiêu protein gian bào (Matrix Metalloproteinase - MMP) và chất ức chế nội sinh của metalloproteinase (Tissue Inhibitors of Metalloproteinase - TIMP) có vai trò quan trọng trong cơ chế bệnh sinh của TSG. TIMP-2 là một protein có vai trò trong việc ức chế hoạt động của các MMPs, đặc biệt là MMP-2.⁵ TIMP-2 và MMPs là những yếu tố có liên quan mật thiết đến quá trình điều chỉnh cấu trúc mô, trong sự phát triển và tái cấu trúc mạch máu, một yếu tố quan trọng trong thai kỳ. TIMP-2 có thể ảnh hưởng đến thai phụ bị tiền sản giật thông qua việc điều chỉnh hoạt động của các MMPs và quá trình tái cấu trúc mạch máu, dẫn đến sự thiếu máu, suy yếu chức năng mạch máu, và gia tăng tình trạng viêm, từ đó góp phần làm trầm trọng thêm các triệu chứng của tiền sản giật.^{6,7} Tiềm năng TIMP-2 là dấu ấn sinh học đầy hứa hẹn và hi vọng ứng dụng trong lâm sàng giúp dự báo sớm TSG. Ở Việt Nam cho tới hiện tại vẫn chưa có nghiên cứu nào về mối liên quan giữa TIMP-2 và bệnh

Tác giả liên hệ: Võ Thị Phú

Bệnh viện Đa Khoa Cửa Đông

Email: vophu100296@gmail

Ngày nhận: 28/07/2025

Ngày được chấp nhận: 15/09/2025

lý TSG. Chính vì vậy, chúng tôi tiến hành đề tài này với hai mục tiêu:

- Nghiên cứu định lượng nồng độ TIMP-2 trong huyết tương thai phụ bình thường và thai phụ tiền sản giật.

- Nhận xét mối liên quan giữa nồng độ TIMP-2 với một số triệu chứng lâm sàng và cận lâm sàng của tiền sản giật.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

1. Đối tượng

Nghiên cứu tiến hành trên 240 thai phụ trong độ tuổi sinh sản (18 - 45 tuổi), bao gồm 120 thai phụ bình thường (nhóm chứng) và 120 thai phụ tiền sản giật (nhóm bệnh) tương đồng về tuổi thai và tuổi mẹ được theo dõi đến khi đẻ tại Bệnh viện Phụ sản Hà Nội.

Thời gian và địa điểm nghiên cứu.

Thời gian nghiên cứu: Nghiên cứu được tiến hành từ tháng 05/2024 đến tháng 05/2025.

Địa điểm nghiên cứu: Bộ môn Sinh lý bệnh - Miễn dịch, Trường Đại học Y Hà Nội và Bệnh viện Phụ sản Hà Nội.

Tiêu chuẩn lựa chọn:

- Nhóm thai phụ tiền sản giật: là các thai phụ mang thai sau tuần thứ 20 của thai kỳ và được chẩn đoán xác định tiền sản giật theo tiêu chuẩn chẩn đoán “Hướng dẫn quốc gia về các dịch vụ chăm sóc sức khỏe sinh sản” của Bộ Y tế năm 2016, là các thai phụ có tuổi thai trên 20 tuần xuất hiện hai triệu chứng sau:

- + Huyết áp tâm thu ≥ 140 mmHg và/ hoặc huyết áp tâm trương ≥ 90 mmHg. Hoặc những trường hợp có huyết áp tối đa tăng hơn 30 mmHg hoặc huyết áp tối thiểu tăng hơn 15 mmHg so với trị số huyết áp khi chưa khi chưa có thai. Lưu ý chỉ số huyết áp phải được đo 2 lần cách nhau 4 giờ, sau nghỉ ngơi.

- + Có protein niệu: $> 0,3$ g/l ở mẫu nước tiểu 24h hoặc $> 0,5$ g/l ở mẫu nước tiểu ngẫu nhiên.

- Nhóm thai phụ bình thường: là những thai phụ bình thường, không có tiền sử mắc tiền sản giật và không có các triệu chứng tiền sản giật, hay các bệnh lý trong suốt quá trình mang thai.

Tiêu chuẩn loại trừ:

Thai phụ có tiền sử thai chết lưu, sảy thai liên tiếp, đa thai, đa ối, thai dị dạng, tình trạng viêm cấp, ung thư, bệnh lý hệ thống, HIV, viêm gan B tại thời điểm lấy mẫu.

2. Chất liệu hóa chất nghiên cứu

Tiến hành lấy 2 - 5ml máu tĩnh mạch mẹ vào ống chống đông bằng EDTA. Ly tâm ống mẫu 4000 vòng/ 1 phút x 5 phút rồi tách huyết tương vào ống eppendorf và lưu mẫu trong tủ bảo quản -80°C cho đến khi tiến hành thực hiện kỹ thuật.

- Hóa chất: Sử dụng bộ kit Human TIMP-2 Sandwich ELISA kit của hãng proteintech (Rosemont, IL, USA) (catalogue Number: KE00162. Barcode: 40001490, Microplate Lot Number KP00001230). Khoảng tham chiếu: 31,25 - 2000 pg/ml.

- Độ dao động trong thí nghiệm CV: 3,1% - 4,1%.

- Độ dao động giữa các thí nghiệm CV: 2,7% - 3,2%.

Tiêu chuẩn loại trừ:

- Mẫu huyết tương đục.

- Mẫu vỡ hồng cầu.

2. Phương pháp

Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả cắt ngang có đối chứng.

Cỡ mẫu và chọn mẫu

Chọn mẫu toàn bộ, thuận tiện (chúng tôi lấy toàn bộ những bệnh án và thai phụ thỏa mãn tiêu chuẩn lựa chọn đối tượng nghiên cứu). Trong thời gian nghiên cứu, chúng tôi thu thập được 120 mẫu thai phụ bình thường và 120 mẫu thai phụ tiền sản giật.

Kỹ thuật sử dụng trong nghiên cứu

Kỹ thuật sử dụng trong nghiên cứu: Định lượng TIMP-2 bằng kỹ thuật ELISA dựa trên nguyên lý ELISA sandwich. Kháng thể đặc hiệu đầu tiên được phủ lên đáy giếng để kết hợp chất cần phân tích (TIMP-2). Kháng thể đặc hiệu thứ hai gắn biotin được cho vào kết hợp với chất cần phân tích. Enzym HRP (horseradish peroxidase) gắn với kháng thể thứ hai thông qua cầu nối biotin - streptavidin. TMB (tetramethylbenzidine) là cơ chất của HRP, phản ứng enzym làm đổi màu dung dịch từ không màu sang xanh lam. Dung dịch dừng phản ứng chứa axit sulfuric làm dung dịch chuyển sang màu vàng. Cường độ màu tỷ lệ thuận với lượng chất phân tích có thể đo được ở bước sóng 450nm.

Hoàn thiện kỹ thuật và xác định độ pha loãng

- Chuẩn bị mẫu:

+ Mẫu huyết tương được lấy ra cho đến khi đã đông hoàn toàn, vortex nhẹ.

+ Pha loãng mẫu: Theo khuyến nghị của bộ kit pha loãng mẫu từ 400 - 800 lần. Chúng tôi tham khảo các tài liệu nghiên cứu khác để xác định độ pha loãng phù hợp với nghiên cứu này.

- Chuẩn bị kit xét nghiệm:

+ Pha hóa chất: pha dung dịch đệm rửa 1X, Detection Antibody 1X, Streptavidine - HRP 1X.

+ Pha chất chuẩn: Pha chất chuẩn đông khô bằng 2ml dung dịch pha loãng mẫu được dung dịch chất chuẩn có nồng độ 2000 pg/ml (Dung dịch này được gắn nhãn sd7). Lấy 500µl dung dịch sd7 pha với 500µl dung dịch pha loãng mẫu được dung dịch sd6 có nồng độ giảm đi một nửa (1000 pg/ml). Thực hiện tiếp 5 lần đến ống sd1. Sử dụng chất chuẩn đã pha trong vòng 30 phút sau khi pha.

+ Xác định đường chuẩn: Sử dụng chất chuẩn gồm các nồng độ 2000 pg/ml; 1000 pg/

ml; 250 pg/ml; 62,5 pg/ml và 31,25 pg/ml để xây dựng đường cong 4 tham số theo khuyến nghị của bộ kit. Chúng tôi đã dựng được đường chuẩn với $R^2 = 0,999$, đảm bảo độ chính xác để xác định nồng độ TIMP-2 trong các mẫu.

- Định lượng mẫu: Tiến hành theo quy trình của hãng. Sau đó, đọc kết quả độ hấp thụ quang bằng máy ở bước sóng 450nm và 630nm để xác định giá trị nồng độ TIMP-2 trong nhóm thai phụ bình thường và TSG. Kết quả thu được sau khi đã được tính toán nhân lên với hệ số pha loãng và đổi về đơn vị ng/mL.

Định lượng nồng độ TIMP-2 trong huyết tương thai phụ tiền sản giật

- Định lượng TIMP-2 bằng kỹ thuật ELISA dựa trên nguyên lý ELISA sandwich, dựa theo protocol bộ kit Human Total TIMP-2 ELISA Kit của hãng proteintech số KE00162.

- Đọc kết quả ta được kết quả nồng độ TIMP-2 có đơn vị là pg/ml sau đó đổi ra đơn vị ng/ml bằng cách chia kết quả cho 1000 ta được đơn vị TIMP-2 là ng/ml.

Xử lý số liệu

Phân tích số liệu sử dụng phần mềm SPSS 20.0. Thống kê mô tả các biến định tính bằng tần suất, tỉ lệ phần trăm; mô tả biến định lượng bằng trung bình, độ lệch chuẩn. So sánh trung bình hai biến định lượng phân bố theo quy luật chuẩn bằng kiểm định T-test. So sánh các tỉ lệ bằng kiểm định khi bình phương hoặc kiểm định Fisher's Exact.

3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu này là một phần của đề tài cấp Sở Khoa học và Công nghệ Thành phố Hà Nội "*Đánh giá biểu hiện gen của các enzyme tiêu protein gian bào (MMP) và một số yếu tố liên quan với tiền sản giật ở các thai phụ tại Hà Nội*". Đề tài đã được Hội đồng đạo đức trong nghiên cứu Y sinh học của bệnh viện Phụ sản Hà Nội chấp thuận thông qua (số 734 CN/BVPS -TTĐT CĐT - Ngày 24/06/2022)

III. KẾT QUẢ

Bảng 1. Một số đặc điểm của đối tượng nghiên cứu

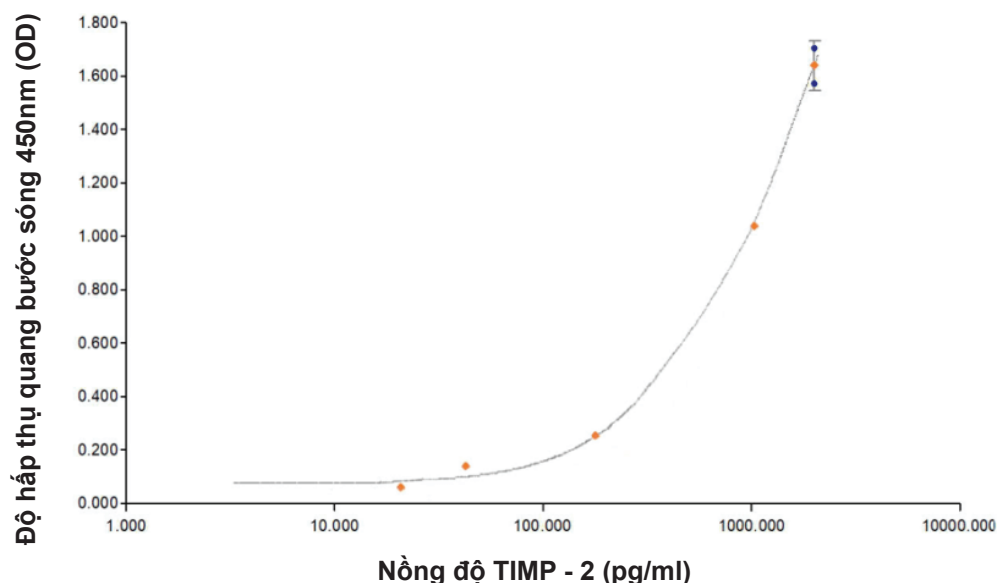
Đặc điểm	Nhóm	Nhóm chứng (n = 120)	Nhóm thai phụ TSG (n = 120)	P*
Huyết áp tâm thu (mmHg)		109,63 ± 3,68	152,96 ± 16,83	< 0,001*
Huyết áp tâm trương (mmHg)		69,89 ± 3,56	96,26 ± 9,18	< 0,001*
Protein niệu (g/l)		0,02 ± 0,07	4,41 ± 6,67	< 0,001*
Tiểu cầu (g/l)		233,45 ± 58,71	216,48 ± 66,1	0,033*
Hemoglobin (g/l)		122,59 ± 10,93	126,84 ± 17,46	0,004*
Albumin (g/l)		35,93 ± 2,27	31,65 ± 3,87	< 0,001*
Creatinine (μmol/L)		57,56 ± 11,61	70,26 ± 15,74	< 0,001*
Ure (mmol/l)		3,08 ± 0,84	4,86 ± 1,96	< 0,001*
Acid uric (μmol/L)		289,47 ± 61,83	429,35 ± 108,56	< 0,001*
AST (U/L)		20,91 ± 20,13	28,33 ± 17,26	< 0,001*
ALT (U/L)		15,5 ± 29,68	22,09 ± 21,19	< 0,001*
Phù (%)		0 (n=0)	83,3 (n= 100)	< 0,001**
Đau đầu (%)		0 (n=0)	47,5 (n= 57)	< 0,001**
Nhìn mờ (%)		0 (n=0)	9,2 (n= 11)	< 0,001**

*Kiểm định Mann-Whitney

**Kiểm định Chi-square

Nhận xét: Huyết áp tâm thu và huyết áp tâm trương trung bình, nồng độ protein niệu của nhóm thai phụ tiền sản giật cao hơn đáng kể so với thai phụ bình thường ($p < 0,001$). Số lượng tiểu cầu và nồng độ Albumin huyết tương trung bình nhóm tiền sản giật thấp hơn nhóm chứng ($p < 0,05$). Nồng độ Hemoglobin, Creatinin, Ure, Acid Uric, hoạt độ AST, ALT

huyết tương trung bình nhóm thai phụ tiền sản giật cao hơn nhóm thai phụ bình thường ($p < 0,05$). Ở nhóm thai phụ bình thường, không có thai phụ nào xuất hiện các triệu chứng phù, đau đầu, nhìn mờ. Phần lớn các thai phụ tiền sản giật có triệu chứng phù. Triệu chứng đau đầu, nhìn mờ xuất hiện lần lượt ở 47,5% và 9,2% thai phụ tiền sản giật.



Biểu đồ 1. Đường cong chuẩn TIMP-2 (đường cong 4 tham số, $R^2 = 0,999$)

Nhận xét: Để xác định nồng độ TIMP-2, chúng tôi sử dụng kỹ thuật ELISA sandwich với mẫu bệnh phẩm là huyết thương của thai phụ. Trong quá trình định lượng TIMP-2, khuyến cáo của bộ kit ELISA định lượng TIMP-2 sử dụng trong nghiên cứu này (với bệnh phẩm huyết tương hoặc huyết thanh, khuyến cáo pha loãng 400 - 800 lần). Tuy nhiên, chúng tôi đã tính toán dựa trên nồng độ TIMP-2 trong các nghiên cứu trên thế giới kết hợp với chạy thử các mẫu thai

phụ tại Việt Nam, chúng tôi quyết định pha loãng mẫu 400 lần. Dải nồng độ để xây dựng đường chuẩn TIMP-2 là 31,25 - 2000 pg/mL. Đường chuẩn được xây dựng theo khuyến cáo của bộ kit là đường cong 4 tham số, kết quả thu được đường chuẩn có hệ số $R^2 = 0,999$ đảm bảo độ chính xác để xác định nồng độ TIMP-2 trong mẫu huyết tương thai phụ. Tất cả các mẫu sau khi pha loãng 400 lần đều cho kết quả nồng độ nằm trong dải nồng độ của đường chuẩn.

Bảng 2. Nồng độ TIMP-2 huyết tương thay đổi theo quý của thai kì (n = 120)

Nồng độ TIMP-2 (ng/ml)	Nhóm chứng		Nhóm TSG		p_0	p_1	p_2
	n	Trung vị (khoảng tứ phân vị) (ng/ml)	n	Trung vị (khoảng tứ phân vị) (ng/ml)			
Quý II	24	252,43 (173,93 - 370,66)	14	456,9 (288,07 - 539,86)	0,008	0,027	0,958
Quý III	96	196,22 (142,42 - 276,26)	106	404,4 (294,1 - 551,65)	< 0,001		
Tổng $\bar{X} \pm SD$ (ng/ml)	120	212,6 (223,82 $\pm$ 136,67)	120	408,55 (438,75 $\pm$ 185,38)	< 0,001		

*Mann-Whitney test

p0: so sánh giữa nhóm chứng và nhóm TSG, p1: so sánh giữa quý II và quý III ở nhóm chứng p2: so sánh giữa quý II và quý III ở nhóm TSG

Nhận xét:

- Nồng độ TIMP-2 trong huyết tương ở nhóm thai phụ tiền sản giật là 408,55 cao hơn so với nhóm thai phụ bình thường là 212,6, sự khác

biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$.

- Nồng độ TIMP-2 trong huyết tương thai phụ tiền sản giật ở quý II và quý III cao hơn so với thai phụ bình thường, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

- Trong nhóm thai phụ bình thường, nồng độ TIMP-2 ở quý II lớn hơn có ý nghĩa so với quý III, với $p = 0,027$.

Bảng 3. Mối liên quan giữa nồng độ TIMP-2 với một số triệu chứng lâm sàng và cận lâm sàng của tiền sản giật

		Nồng độ TIMP-2 thai phụ tiền sản giật (n = 120)	
		r	p
HA tâm thu (mmHg)		-0,006	0,947
HA tâm trương (mmHg)		-0,035	0,702
Protein niệu (g/l)		0,092	0,319
Tiểu cầu (G/l)		-0,117	0,203
Hemoglobin (g/L)		0,054	0,557
Hồng cầu (T/L)		0,002	0,981
Bạch cầu (G/L)		-0,018	0,848
AST (U/L)		0,026	0,78
ALT (U/L)		-0,111	0,229
Ure (mmol/L)		0,087	0,344
Creatinin (μ mol/L)		0,064	0,489
Albumin (g/L)		-0,039	0,673
Acid Uric (μ mol/L)		-0,039	0,673
		$\bar{X} \pm SD$ (ng/ml)	p
Phù	Có (n = 100)	427,72 $\pm$ 170,97	0,441*
	Không (n = 20)	493,89 $\pm$ 243,05	
Đau đầu	Có (n = 57)	437,92 $\pm$ 207,63	0,533*
	Không (n = 63)	439,5 $\pm$ 164,38	
Nhìn mờ	Có (n = 11)	334,41 $\pm$ 238	0,005*
	Không (n = 109)	449,28 $\pm$ 117,2	

* Kiểm định Mann-Whitney

Nhận xét: Thai phụ mắc tiền sản giật biểu hiện nhìn mờ có nồng độ TIMP-2 thấp hơn nhóm không có triệu chứng với $p = 0,005$.

IV. BÀN LUẬN

Chúng tôi tiến hành định lượng nồng độ TIMP-2 trong huyết tương của 2 nhóm thai phụ bằng kỹ thuật ELISA sandwich. Trong quá trình định lượng TIMP-2, chúng tôi đã xác định được độ pha loãng mẫu phù hợp để đảm bảo độ hấp thụ quang (OD) thu được sau quy trình nằm trong giới hạn tuyến tính của đường cong chuẩn. Độ hấp thụ quang được đo ở bước sóng 450nm. Theo như hướng dẫn của bộ kit ELISA định lượng TIMP-2 sử dụng trong nghiên cứu này, với bệnh phẩm huyết tương hoặc huyết thanh độ pha loãng được khuyến cáo là 400 - 800 lần. Xây dựng đường cong chuẩn, chúng tôi sử dụng 5 nồng độ chất chuẩn bao gồm 2000 pg/mL; 1000 pg/mL; 250 pg/mL; 62,5 pg/mL và 31,25 pg/mL. Đường chuẩn được xây dựng theo khuyến cáo của bộ kit là đường cong 4 tham số, kết quả thu được đường chuẩn có hệ số $R^2 = 0,999$ đảm bảo độ chính xác để xác định nồng độ TIMP-2 trong mẫu huyết tương của thai phụ (Biểu đồ 1). Để xác định độ pha loãng chúng tôi tham khảo nồng độ TIMP-2 trong các nghiên cứu khác đã được công bố. Trong nghiên cứu của Tayebjee MH và cộng sự năm 2005 có dải nồng độ TIMP-2 đo được bằng kỹ thuật ELISA ở nhóm thai phụ bình thường là 110 - 174 ng/mL, ở nhóm thai phụ tiền sản giật là 120 - 220 ng/mL.⁸ Còn nghiên cứu của Montagnana và cộng sự năm 2009 đo được nồng độ TIMP-2 ở nhóm thai phụ bình thường là 207 - 267 ng/mL và ở nhóm thai phụ tiền sản giật là 225 - 245 ng/mL, được thực hiện bằng kỹ thuật ELISA.⁹ Kết quả của các nghiên cứu trên có nồng độ TIMP-2 nhỏ nhất và lớn nhất là 110 - 267 ng/mL. Sau khi pha loãng 400 lần nồng độ là 275 - 1700 pg/mL nằm trong dải nồng độ bộ kit của chúng tôi 31,25 - 2000 pg/mL. Vì vậy,

chúng tôi quyết định pha loãng huyết tương là 400 lần. Tất cả các mẫu sau khi pha loãng 400 lần đều cho kết quả nồng độ nằm trong dải nồng độ của đường chuẩn khuyến cáo cho định lượng TIMP-2.

Bảng 2 cho thấy nồng độ TIMP-2 trong huyết tương thai phụ tiền sản giật ở quý II và quý III cao hơn so với thai phụ bình thường, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Nồng độ TIMP-2 trung bình ở nhóm thai phụ tiền sản giật là $438,75 \pm 185,38$ ng/ml cao hơn đáng kể so với nhóm chứng là $223,82 \pm 136,67$ ng/ml, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với độ tin cậy 99,9% ($p < 0,001$). Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương đồng với một số nghiên cứu trên thế giới như nghiên cứu Eleuterio và cộng sự năm 2015, Palei và cộng sự năm 2012,... đều xác định nồng độ TIMP-2 trong huyết tương thai phụ tiền sản giật và thai phụ bình thường bằng kỹ thuật ELISA. Nghiên cứu của Eleuterio có kết quả nồng độ TIMP-2 ở thai phụ tiền sản giật là $194,3 \pm 49,3$ ng/ml cao hơn so với thai phụ bình thường là $158,3 \pm 32,3$ ng/ml ($p < 0,05$).¹⁰ Một nghiên cứu khác của Palei và cộng sự năm 2012 đã cho thấy phụ nữ mang thai bị tiền sản giật có nồng độ TIMP-2 trong huyết tương cao hơn so với phụ nữ mang thai bình thường ($p < 0,05$).¹¹ Có thể thấy, xu hướng tăng nồng độ TIMP-2 huyết tương thai phụ tiền sản giật so với nhóm chứng trong nghiên cứu của chúng tôi có điểm tương đồng so với nghiên cứu của Eleuterio, Palei, và các nghiên cứu khác trên thế giới. Chứng tỏ TIMP-2 có vai trò nhất định trong quá trình mang thai bình thường cũng như trong bệnh lý TSG. Tuy nhiên, nồng độ TIMP-2 ở thai phụ Việt Nam lớn hơn hay nhỏ hơn so với thai phụ ở các nước của các nghiên cứu trên có thể do khác biệt về cỡ mẫu, chủng tộc, vùng địa lý, tiêu chuẩn chọn mẫu... TIMP-2 là chất ức chế các loại MMP, do đó liên quan đến sự thoái hóa của chất nền ngoại bào. Nhóm enzym có vai

trò trong việc phân hủy các thành phần ngoại bào như collagen và elastin, và vì vậy nó đóng vai trò quan trọng trong việc duy trì cấu trúc và tính toàn vẹn của mô. TIMP-2 còn có khả năng ức chế trực tiếp với tế bào nội mô. Đồng thời, nó còn đóng vai trò là các phần tử quan trọng góp phần vào sự xâm lấn của tế bào lá nuôi qua màng rụng vào mạch máu của mẹ. Sự mất cân bằng giữa MMP và TIMP liên quan đến hoạt động phân giải của chất nền ngoại bào, có vai trò quan trọng trong tái cấu trúc nội mạc tử cung, giúp cho sự xâm nhập các nguyên bào nuôi đặc biệt trong thời gian đầu của thai kỳ. Sự giảm hoạt động MMP khi tăng hoạt động của TIMP trong nhau thai được xem là cơ chế phát triển TSG.¹² TIMP-2 gây tiền sản giật chủ yếu liên quan đến việc làm giảm sự tái cấu trúc và duy trì mạch máu trong nhau thai, từ đó gây ra các rối loạn tuần hoàn, thiếu oxy và dinh dưỡng cho thai nhi. Sự gia tăng nồng độ TIMP-2 có thể dẫn đến sự tổn thương mạch máu và viêm, góp phần vào sự phát triển của các triệu chứng tiền sản giật như tăng huyết áp, phù và tổn thương các cơ quan khác trong cơ thể mẹ.^{6,7}

Bảng 3 mô tả mối liên quan giữa nồng độ TIMP-2 với một số chỉ số sinh hóa và triệu chứng lâm sàng ở thai phụ TSG. Chưa thấy mối liên quan giữa nồng độ TIMP-2 huyết tương thai phụ tiền sản giật với chỉ số sinh hóa, huyết áp và triệu chứng đau đầu, phù. Tuy nhiên, nồng độ TIMP-2 có mối liên quan với biểu hiện nhìn mờ ở thai phụ TSG, chứng tỏ TIMP-2 tăng lên liên quan đến biểu hiện nhìn mờ ở thai phụ TSG. Trong bệnh lý tiền sản giật ở thai phụ, cơ chế TIMP-2 tăng có thể góp phần vào các biểu hiện lâm sàng nhìn mờ. Có thể do rối loạn tuần hoàn và tăng huyết áp, tiền sản giật gây ra tình trạng tăng huyết áp và tổn thương các mạch máu, đặc biệt là trong hệ thống tuần hoàn não.⁶ Điều này có thể dẫn đến thiếu máu cục bộ ở các mô mắt hoặc não, gây ra hiện tượng nhìn mờ. Cũng có thể do sự gia tăng TIMP-2

và rối loạn mô ngoại bào, tăng mức TIMP-2 có thể ảnh hưởng đến sự cân bằng của các thành phần ngoại bào, dẫn đến sự tích tụ của các mô đệm hoặc sự thay đổi trong cấu trúc mạch máu. Điều này có thể làm tổn thương mạch máu ở các cơ quan quan trọng, bao gồm mắt, gây ra các triệu chứng như nhìn mờ. Bên cạnh đó, viêm và stress oxy hóa cũng góp phần gây nên biểu hiện nhìn mờ.¹³ TIMP-2 tăng có thể là một yếu tố đóng góp trong việc hình thành các biến chứng liên quan đến tuần hoàn và mạch máu, từ đó gây ra các triệu chứng như nhìn mờ ở thai phụ bị TSG.

V. KẾT LUẬN

Nồng độ TIMP-2 huyết tương ở nhóm thai phụ tiền sản giật cao hơn đáng kể so với nhóm thai phụ bình thường ở quý II và III của thai kỳ.

Nồng độ TIMP-2 huyết tương ở thai phụ tiền sản giật có mối liên quan với biểu hiện nhìn mờ.

LỜI CẢM ƠN

Nghiên cứu được thực hiện với sự hỗ trợ kinh phí của đề tài cấp Sở Khoa học và Công nghệ Thành phố Hà Nội “Đánh giá biểu hiện gen của các enzym tiêu protein gian bào (MMP) và một số yếu tố liên quan với tiền sản giật ở các thai phụ tại Hà Nội” do PGS.TS. Nguyễn Thanh Thúy làm chủ nhiệm đề tài. Nhóm nghiên cứu trân trọng cảm ơn sự tham gia của GS.TS. Nguyễn Duy Ánh - Bệnh viện Phụ sản Trung ương, TS. Lê Ngọc Anh - Trường Đại học Y Dược - Đại học Quốc gia Hà Nội, NHS Phạm Thị Tuyết Chinh, NHS Hoàng Thị Liên - Bệnh viện Phụ sản Hà Nội và sự tham gia kỹ thuật của CN Nguyễn Văn Tuất, CN Đỗ Thị Hương, CN Trần Minh Khoa - Trường Đại học Y Hà Nội.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Rolnik DL, Nicolaides KH, Poon LC. Prevention of preeclampsia with aspirin. *Am J Obstet Gynecol.* 2022; 226 (2, Supplement):

S1108-S1119. doi:10.1016/j.ajog.2020.08.045.

2. Mishra JS, Bosse B, Hoppe KK, Malecki K, Hetzel SJ, Kumar S. Perfluoroalkyl substances (PFAS) exposure and preeclampsia risk: Impaired angiogenesis through suppression of VEGF signaling. *Reprod Toxicol*. 2025; 132: 108827. doi:10.1016/j.reprotox.2024.108827.

3. Abalos E, Cuesta C, Grosso AL, Chou D, Say L. Global and regional estimates of preeclampsia and eclampsia: a systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2013; 170(1): 1-7. doi:10.1016/j.ejogrb.2013.05.005.

4. Fox R, Kitt J, Leeson P, Aye CYL, Lewandowski AJ. Preeclampsia: Risk Factors, Diagnosis, Management, and the Cardiovascular Impact on the Offspring. *J Clin Med*. 2019; 8(10): 1625. doi:10.3390/jcm8101625.

5. Nikolov A, Popovski N, Hristova I. Collagenases MMP-1, MMP-13, and Tissue Inhibitors TIMP-1, TIMP-2: Their Role in Healthy and Complicated Pregnancy and Potential as Preeclampsia Biomarkers-A Brief Review. *Appl Sci*. 2020; 10(21): 7731. doi:10.3390/app10217731.

6. Young BC, Levine RJ, Karumanchi SA. Pathogenesis of Preeclampsia. *Annu Rev Pathol Mech Dis*. 2010;5(Volume 5, 2010): 173-192. doi:10.1146/annurev-pathol-121808-102149.

7. Palei ACT, Sandrim VC, Cavalli RC, Tanus-Santos JE. Comparative assessment of matrix metalloproteinase (MMP)-2 and MMP-9, and their inhibitors, tissue inhibitors of metalloproteinase (TIMP)-1 and TIMP-2 in preeclampsia and gestational hypertension. *Clin*

Biochem. 2008; 41(10): 875-880. doi:10.1016/j.clinbiochem.2008.04.015.

8. Tayebjee MH, Karalis I, Nadar SK, Beevers DG, MacFadyen RJ, Lip GYH. Circulating matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitors of metalloproteinases-1 and -2 levels in gestational hypertension*. *Am J Hypertens*. 2005; 18(3): 325-329. doi:10.1016/j.amjhyper.2004.09.014.

9. Montagnana M, Lippi G, Albiero A, et al. Evaluation of metalloproteinases 2 and 9 and their inhibitors in physiologic and pre-eclamptic pregnancy. *J Clin Lab Anal*. 2009; 23(2): 88-92. doi:10.1002/jcla.20295.

10. Eleuterio NM, Palei ACT, Rangel Machado JS, Tanus-Santos JE, Cavalli RC, Sandrim VC. Positive correlations between circulating adiponectin and MMP2 in preeclampsia pregnant. *Pregnancy Hypertens Int J Womens Cardiovasc Health*. 2015; 5(2): 205-208. doi:10.1016/j.preghy.2015.03.001.

11. Palei ACT, Sandrim VC, Amaral LM, et al. Association between matrix metalloproteinase (MMP)-2 polymorphisms and MMP-2 levels in hypertensive disorders of pregnancy. *Exp Mol Pathol*. 2012; 92(2): 217-221. doi:10.1016/j.yexmp.2012.01.008.

12. Nagase H, Visse R, Murphy G. Structure and function of matrix metalloproteinases and TIMPs. *Cardiovasc Res*. 2006; 69(3): 562-573. doi:10.1016/j.cardiores.2005.12.002.

13. Khanh NC, Nam NH. Stress oxy hóa với bệnh tật. *Tạp Chí Nhi Khoa*. 2022; 15(1). doi:10.52724/tcnk.v15i1.176.

Summary

STUDY OF TIMP-2 CONCENTRATION IN PLASMA OF PREGNANT WOMEN WITH PRE-ECLAMPSIA

This study was conducted to determine TIMP-2 concentration in plasma of normal pregnant women and preeclamptic pregnant women (PE); The relationship between TIMP-2 concentration and some clinical and paraclinical indicators of PE pregnant women was performed on 240 pregnant women and determined by quantitative ELISA technique. The results of the standard curve construction, determination of 1/400 dilution and quantification of the average TIMP-2 concentration in plasma in the normal pregnant women group was 223.82 ± 136.67 ng/ml and the PE pregnant women group was 438.75 ± 185.38 ng/ml; TIMP-2 concentration in plasma of PE pregnant women was higher than normal pregnant women ($p < 0.001$). The study also showed a correlation between TIMP-2 concentration and clinical symptoms of blurred vision in pregnant women with preeclampsia ($p=0.005$).

Keywords: Preeclampsia, Tissue Inhibitors of Metalloproteinase (TIMP), TIMP-2.