

ĐA HÌNH rs1799971 GEN *OPRM1* VÀ MỘT SỐ YẾU TỐ LIÊN QUAN TRÊN NGƯỜI BỆNH NGHIỆN CHẤT DẠNG THUỐC PHIỆN ĐIỀU TRỊ METHADONE THAY THẾ

Nguyễn Quỳnh Giao^{1,✉}, Trịnh Thị Phương Dung¹

Lê Huy Hoàng², Đặng Thị Ngọc Dung¹

¹Trường Đại học Y Hà Nội

²Viện vệ sinh dịch tễ Trung ương

Methadone là thuốc chủ vận (agonist) giảm đau thuộc nhóm opioid được sử dụng để điều trị thay thế ở bệnh nhân nghiện chất dạng thuốc phiện. Với chiến lược điều trị đa hướng bao gồm cách tiếp cận dựa trên bằng chứng khoa học, đặc điểm di truyền có thể cung cấp dữ liệu quan trọng liên quan đến kết quả điều trị. Đa hình gen *OPRM1* mã hóa thụ thể MOP (μ -opioid receptor), vị trí tác động chính của methadone, có nhiều nghiên cứu tập trung về đặc điểm tính dễ tổn thương với rối loạn sử dụng chất, đáp ứng điều trị. Phân tích tính đa hình rs1799971 gen *OPRM1* nhằm xác định đặc điểm kiểu gen và một số yếu tố liên quan trên 200 bệnh nhân nghiện chất dạng thuốc phiện. Trong quần thể nghiên cứu, alen G xuất hiện với tỷ lệ 41,8%, quần thể đạt trạng thái cân bằng Hardy-Weinberg - HWE ($\chi^2 = 0,11$). Trong mô hình hồi quy đa biến, phân tích các yếu tố liên quan đến liều điều trị, điểm lạm dụng rượu (AUDIT-C), không ghi nhận yếu tố lâm sàng hay kiểu gen *OPRM1* có mối liên quan có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Khi đánh giá các yếu tố liên quan đến điểm thuốc lá, kiểu gen *OPRM1* GG liên quan nghịch có ý nghĩa thống kê với điểm thuốc lá so với kiểu gen AA (Coef = $-0,893$; $p = 0,005$).

Từ khóa: rs1799971, *OPRM1*, methadone, nghiện chất dạng thuốc phiện, dược lý di truyền học.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Rối loạn sử dụng chất (Substance use disorders - SUD) trong đó có nghiện chất dạng thuốc phiện (nghiện opioid), gây gánh nặng nghiêm trọng lên xã hội và đặt ra những thách thức lớn đối với các nhà lâm sàng. SUDs gây ra các trạng thái bệnh lý và tâm thần đi kèm, suy giảm chức năng thần kinh tâm lý, cũng như nguy cơ tử vong cao do tự tử và sử dụng quá liều. Các rối loạn sử dụng chất là kết quả của sự tương tác phức tạp giữa trải nghiệm cuộc sống (bao gồm chấn thương thời thơ ấu), môi trường xã hội cũng như các yếu tố dễ tổn thương cá nhân về di truyền và thần kinh sinh học.¹ Điều

trị thuốc thay thế là phương pháp can thiệp hiệu quả nhất trong phòng ngừa tỷ lệ tử vong do quá liều và cải thiện kết quả trên bệnh nhân nghiện chất dạng thuốc phiện. Methadone là thuốc được sử dụng phổ biến nhất tại Trung Đông, Châu Á, Nam Mỹ, châu Phi và một số nước Châu Âu.² Với chiến lược điều trị đa hướng bao gồm cách tiếp cận dựa trên bằng chứng khoa học, đặc điểm di truyền có thể cung cấp dữ liệu quan trọng liên quan đến kết quả điều trị.³ Gen *OPRM1* mã hóa thụ thể MOP (μ -opioid receptor), vị trí tác động chính của methadone. Giải trình tự toàn bộ hệ gen xác định có 3324 đa hình *OPRM1* trong đó các nghiên cứu phổ biến nhất tập trung vào đa hình rs1799971 (A118G) có biến thể G chiếm 19%. Các đa hình trong hệ thống tín hiệu opioid trong đó có vai trò của *OPRM1* có liên quan đến tình trạng nghiện cũng như đáp ứng điều trị nghiện.⁴ Gen *OPRM1* mã

Tác giả liên hệ: Nguyễn Quỳnh Giao

Trường Đại học Y Hà Nội

Email: quynhgioa@hmu.edu.vn

Ngày nhận: 10/12/2025

Ngày được chấp nhận: 06/02/2026

hóa thụ thể MOR đóng vai trò quan trọng trong cả điều hòa mạch thần kinh của hệ thống phần thưởng cũng như sự phát triển của nghiện chất bao gồm rượu và nicotine.^{5,6} Để mở rộng các nghiên cứu về đa dạng di truyền của *OPRM1* trong quần thể, chúng tôi tiến hành nghiên cứu về tính đa hình rs1799971 của gen *OPRM1* trên đối tượng bệnh nhân điều trị nghiện chất dạng thuốc phiện điều trị methadone thay thế. Nghiên cứu “Đa hình rs1799971 gen *OPRM1* và một số yếu tố liên quan trên bệnh nhân nghiện chất dạng thuốc phiện điều trị methadone thay thế” với mục tiêu: *Phân tích đặc điểm đa hình rs1799971 gen OPRM1 và một số yếu tố liên quan trên bệnh nhân nghiện chất dạng thuốc phiện điều trị methadone thay thế.*

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

1. Đối tượng

Người bệnh được chẩn đoán lệ thuộc vào các chất dạng thuốc phiện theo QĐ 3140/QĐ-BYT năm 2010 và Nghị định 90/2016/NĐ-CP năm 2016, TT18/2021-BYT bao gồm 3 trong 6 nhóm triệu chứng sau⁷⁻⁹:

a) Thêm muốn mạnh mẽ hoặc cảm thấy buộc phải sử dụng ma túy nhóm Opioid.

b) Khó khăn trong việc kiểm tra thói quen sử dụng ma túy nhóm Opioid như thời gian bắt đầu, kết thúc hoặc liều lượng sử dụng.

c) Xuất hiện hội chứng cai ma túy nhóm Opioid khi ngừng hoặc giảm đáng kể liều lượng ma túy nhóm Opioid đang sử dụng hoặc phải dùng lại ma túy nhóm Opioid để làm giảm nhẹ triệu chứng hoặc làm mất hội chứng cai ma túy nhóm Opioid.

d) Có khuynh hướng tăng liều để chấm dứt hậu quả do liều thấp gây ra.

đ) Sao nhãng các thú vui, sở thích, công việc trước đây bằng việc tìm kiếm và sử dụng ma túy nhóm Opioid.

e) Tiếp tục sử dụng ma túy nhóm Opioid

mặc dù biết tác hại, thậm chí đã có bằng chứng rõ ràng về tác hại của ma túy nhóm Opioid đối với bản thân gia đình và xã hội.

Kèm theo các tiêu chuẩn xét nghiệm: phải xác định được sự có mặt của ma túy nhóm Opioid trong nước tiểu.

Người bệnh thỏa mãn các điều kiện sau được lựa chọn vào nghiên cứu:

- Bệnh nhân đang điều trị methadone duy trì trong thời gian điều trị ít nhất 03 tháng.

- Tuổi \geq 18 tuổi.

- Đồng ý tham gia nghiên cứu.

Tiêu chuẩn loại trừ

Người nghiện ma túy sử dụng các loại thuốc gây nghiện khác như cocain, methamphetamine hoặc bất kỳ loại thuốc nào có thể ảnh hưởng đến hệ thần kinh trung ương (Hồi cứu bệnh án).

Bệnh nhân đang điều trị bằng thuốc kháng lao (Hồi cứu bệnh án).

Bệnh nhân nhiễm HIV đang điều trị bằng ARV (Hồi cứu bệnh án).

Bệnh nhân tiền sử hoặc đang có bệnh lý tâm thần kèm theo (Thang Kessler 6 – K6: thang đo mức độ lo âu).

2. Phương pháp

Thiết kế nghiên cứu: Mô tả cắt ngang.

Thời gian và địa điểm nghiên cứu

Thời gian nghiên cứu: từ 10/2023 – 3/2024.

Địa điểm nghiên cứu:

+ Trung tâm phòng ngừa và kiểm soát bệnh tật tỉnh Ninh Bình (CDC Ninh Bình).

+ Khoa Kỹ thuật Y học - Trường Đại học Y Hà Nội.

+ Trung tâm kiểm chuẩn chất lượng xét nghiệm Đại học Y Hà Nội.

+ Viện đào tạo Y học dự phòng và y tế công cộng.

Biến số nghiên cứu

Liều ban đầu: Là liều khi khởi liều ghi nhận trong bệnh án, được tính bằng mg.

Liều duy trì: Là liều bệnh nhân đạt được

hiệu quả sau 04 tuần không sử dụng heroin và không xuất hiện hội chứng cai trong hồ sơ bệnh án.

Nguy cơ lạm dụng rượu: Sàng lọc nhanh theo 4 mức độ: nguy cơ thấp (0-4 điểm), nguy cơ vừa (5-7 điểm), nguy cơ cao (8-10 điểm) và tình trạng phụ thuộc (11-12 điểm) theo thang điểm AUDIT-C.

Mức độ phụ thuộc nicotine: Sàng lọc nhanh theo 4 mức độ không sử dụng (0 điểm), phụ thuộc nhẹ (1 điểm), phụ thuộc vừa (2-3 điểm), phụ thuộc nặng (≥ 4 điểm) theo thang điểm Fagerström.

Chọn mẫu

Cỡ mẫu nghiên cứu được tính theo công thức:

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

Trong đó:

n: là cỡ mẫu.

$Z_{1-\alpha/2}$: là hệ số tin cậy ở mức xác suất là 95% (1,96).

p: là tỷ lệ SNP rs1799971 trên quần thể là 0,45 (Theo cơ sở dữ liệu hình đơn nucleotide của NCBI - Database of Single Nucleotide Polymorphisms - National Center for Biotechnology Information).¹⁰

d: là độ chính xác mong muốn: khoảng 0,05.

Trên cơ sở đó chúng tôi lấy cỡ mẫu khoảng 200 bệnh nhân đang được điều trị methadone thay thế.

Quy trình xác định đa hình đơn gen OPRM1

Kỹ thuật tách chiết DNA từ máu ngoại vi: tách chiết theo quy trình của Exgen Blood SV mini (GeneALL, Hàn Quốc). Nồng độ và độ tinh sạch được kiểm tra bằng phương pháp đo quang, dựa vào tỷ lệ $A_{260nm}/A_{280nm} = 1,8 - 2,0$.

Kỹ thuật PCR được sử dụng để khuếch đại đa hình đơn gen rs1799971 với cặp mồi đặc hiệu. Thiết kế mồi sử dụng phần mềm Primer Blast NCBI. Trình tự mồi như sau:

Mồi xuôi CGCTTGGAAACCCGAAAAGTC

Mồi ngược: AGCCTTGGGAGTTAGGTGTCT

Thành phần phản ứng PCR có thể tích 25 μ l gồm các thành phần sau:

12,5 μ l Tag Mastex Mix 2X (hãng New England Biolabs), 0,5 μ l mồi xuôi, 0,5 μ l mồi ngược, 1 μ l DNA, 10,5 μ l nước cất PCR.

Chu trình nhiệt của phản ứng PCR: Biến tính 94°C trong 5 phút, tiếp theo là 35 chu kỳ bao gồm biến tính 94°C/15 giây, gắn mồi 54,4°C/15 giây, kéo dài 72°C/30 giây, hoàn chỉnh 72°C/1 phút. Bảo quản mẫu ở 4°C.

Sản phẩm PCR thu được tiến hành gửi tinh sạch và giải trình tự Sanger. Kết quả thu được và xử lý bằng phần mềm ApE - A plasmid Editor và so sánh với trình tự gốc trên NCBI.

Phân tích thống kê

Sử dụng thống kê y học STATA 17 để xử lý số liệu:

Các phép toán thống kê mô tả.

Tính cân bằng HWE bằng kiểm định χ^2 .

Mô hình hồi quy đa biến được xây dựng nhằm xác định các yếu tố liên quan đến biến phụ thuộc là liều methadone duy trì, do phân phối lệch phải, biến này được biến đổi bằng phép lấy căn bậc hai trước khi đưa vào mô hình hồi quy tuyến tính đa biến. Các biến độc lập được xem xét trong mô hình bao gồm tuổi, thời gian điều trị, hành vi sử dụng chất và kiểu gen OPRM1.

Trong trường hợp các biến phụ thuộc có hiện tượng kiểm duyệt ở ngưỡng dưới hoặc trên, bao gồm tình trạng lạm dụng rượu và mức độ phụ thuộc nicotine, mô hình hồi quy Tobit được áp dụng để phản ánh đúng đặc điểm phân phối của dữ liệu. Các biến độc lập bao gồm tuổi, thời gian điều trị, liều duy trì và kiểu gen, sử dụng hệ số hồi quy Tobit (β), ngưỡng thống kê được lựa chọn $p < 0,05$.

3. Đạo đức nghiên cứu

Đề cương nghiên cứu được thông qua Hội

đồng đạo đức trường Đại học Y Hà Nội số 980/GCN-HMUIRB ngày 18/10/2023. Tất cả bệnh nhân tham gia nghiên cứu được giải thích về mục đích, nội dung nghiên cứu và đồng ý tự nguyện tham gia vào nghiên cứu. Thông tin thu

thập đúng đối tượng, trung thực, khách quan. Mọi thông tin của đối tượng nghiên cứu được giữ bí mật và chỉ sử dụng cho mục đích nghiên cứu.

III. KẾT QUẢ

Bảng 1. Đặc điểm chung đối tượng nghiên cứu (n = 200)

Đặc điểm	Nhóm	Số lượng	Tỷ lệ (%)
<i>Giới</i>	Nam	199	99,5
	Nữ	1	0,5
<i>Nhóm tuổi</i>	< 35	13	6,5
	35 – 44	97	48,5
	45 – 54	67	33,5
	≥ 55	23	11,5
	Trung bình ± SD (Min – Max)	44,2 ± 8,0 (24 – 68)	
<i>Thời gian điều trị</i>	< 1 năm	52	26,0
	1 - 3 năm	40	20,0
	> 3 năm	108	54,0
<i>Liều ban đầu</i>	< 20mg	60	30,0
	≥ 20mg	140	70,0
	Trung bình ± SD (Min–Max)	19,88 ± 6,84 (10 – 75)	
<i>Liều duy trì</i>	≤ 60mg	136	68,0
	61 – 100mg	57	28,5
	> 100mg	7	3,5
	Trung bình ± SD (Min–Max)	53,26 ± 28,33 (2 – 190)	
<i>Nguy cơ lạm dụng rượu (Thang điểm AUDIT-C)</i>	Nguy cơ thấp (0–4 điểm)	145	72,5
	Nguy cơ vừa (5–7 điểm)	30	15,0
	Nguy cơ cao (8–10 điểm)	11	5,5
	Tình trạng phụ thuộc (11–12 điểm)	14	7,0
<i>Phân loại mức độ phụ thuộc nicotine (Thang điểm Fagerström)</i>	Không sử dụng (0 điểm)	25	12,5
	Phụ thuộc nhẹ (1 điểm)	22	11,0
	Phụ thuộc vừa (2–3 điểm)	104	52,0
	Phụ thuộc nặng (≥ 4 điểm)	49	24,5

Tổng số 200 bệnh nhân trong đó 99,5% là nam giới chủ yếu ở nhóm tuổi 35 - 44 tuổi (48,5%). Thời gian điều trị trung bình trên 3 năm chiếm tỷ lệ 54%. Liều ban đầu trung bình 19,88mg và liều duy trì ở khoảng liều < 60mg chiếm tỷ lệ cao nhất (68%).

Phân loại nguy cơ lạm dụng rượu cho thấy đa số đối tượng thuộc nhóm nguy cơ thấp

(72,5%), tiếp theo là nguy cơ vừa (15,0%), nguy cơ cao (5,5%) và nhóm có biểu hiện phụ thuộc rượu bia chiếm 7,0%. Phân loại mức độ phụ thuộc nicotine cho thấy nhóm phụ thuộc vừa chiếm tỷ lệ cao nhất (52,0%), tiếp theo là phụ thuộc nặng (24,5%), phụ thuộc nhẹ (11,0%), và nhóm không sử dụng nicotine chiếm 12,5%.

Bảng 2. Tần suất xuất hiện alen và kiểu gen của *OPRM1*

	Kiểu alen tại rs1799971		Kiểu gen tại rs1799971			HWE
	A	G	AA	AG	GG	
Số lượng	233	167	69	95	36	0,11
Tỷ lệ	58,3	41,8	34,3	47,5	18,2	

Kiểu gen AG phổ biến nhất (47,5%), tiếp đến là AA (34,3%) và GG (18,2%). Đa hình

tại rs1799971 đạt trạng thái cân bằng Hardy-Weinberg với giá trị χ^2 nhỏ hơn 3,84.

Bảng 3. Phân tích đa biến các yếu tố liên quan đến liều duy trì

Yếu tố	Coef.	95% CI	p
Tuổi	0,001	-0,060; 0,061	0,980
Thời gian điều trị			
1 - 3 năm (so với < 1 năm)	-0,488	-1,269; 0,294	0,220
> 3 năm (so với < 1 năm)	-0,512	-1,167; 0,144	0,125
Liều ban đầu	0,040	0,006; 0,075	0,023
Mức độ phụ thuộc nicotine	0,175	-0,035; 0,386	0,102
Nguy cơ lạm dụng rượu	0,013	-0,054; 0,081	0,703
<i>OPRM1</i> (rs1799971)			
AG (so với AA)	0,372	-0,258; 1,002	0,245
GG (so với AA)	0,297	-0,489; 1,083	0,457

Trong mô hình hồi quy đa biến với biến phụ thuộc là căn bậc hai của liều methadone duy trì, liều ban đầu có mối liên quan thuận với liều

duy trì (Coef = 0,040; p = 0,023). Về yếu tố di truyền, không ghi nhận giữa kiểu gen *OPRM1* với liều duy trì.

Bảng 4. Phân tích đa biến các yếu tố liên quan đến nguy cơ lạm dụng rượu

Yếu tố	Coef.	95% CI	p
Tuổi	0,054	-0,073; 0,181	0,404
Thời gian điều trị (ref: < 1 năm)			
1 - 3 năm	-0,265	-2,720; 2,189	0,831
> 3 năm	-0,752	-2,801; 1,297	0,470
Liều duy trì (mg/ngày)	0,009	-0,029; 0,047	0,636
Mức độ phụ thuộc nicotine	0,133	-0,518; 0,784	0,687
<i>OPRM1</i> (rs1799971, ref: AA)			
AG	0,793	-1,137; 2,723	0,419
GG	-0,221	-2,677; 2,235	0,859

Trong mô hình Tobit phân tích các yếu tố liên quan đến điểm lạm dụng rượu, không ghi nhận yếu tố lâm sàng hay kiểu gen *OPRM1* có

mối liên quan có ý nghĩa thống kê với điểm lạm dụng rượu ($p > 0,05$).

Bảng 5. Phân tích đa biến các yếu tố liên quan đến mức độ phụ thuộc nicotine

Yếu tố	Coef.	95% CI	p
Tuổi	0,032	-0,000; 0,064	0,052
Thời gian điều trị (ref: < 1 năm)			
1 - 3 năm	0,114	-0,513; 0,742	0,719
> 3 năm	-0,018	-0,541; 0,504	0,945
Liều duy trì (mg/ngày)	0,005	-0,004; 0,015	0,268
Nguy cơ lạm dụng rượu	0,027	-0,034; 0,088	0,380
<i>OPRM1</i> (SNP4, ref: AA)			
AG	-0,112	-0,601; 0,377	0,653
GG	-0,867	-1,483; -0,250	0,006

Trong mô hình Tobit đánh giá các yếu tố liên quan đến điểm thuốc lá, kiểu gen *OPRM1* GG liên quan nghịch có ý nghĩa thống kê với điểm thuốc lá so với kiểu gen AA (Coef = -0,893; $p = 0,005$).

IV. BÀN LUẬN

Bàn luận về kiểu gen

Gen *OPRM1* dài khoảng hơn 200 kb trên

nhánh dài nhiễm sắc thể số 6. Bản phiên mã chuẩn của *OPRM1* (NM_000914.4, OPRM1-202, ENST00000330432.12) mã hóa 400 acid amin trong 4 exon và có vùng 3' UTR (untranslated region) dài bất thường. Có sự đa dạng di truyền đáng kể của gen *OPRM1* trong quần thể người, đáng chú ý là biến thể rs1799971 (118 A>G, N40D) với alen A thành G mã hóa thay thế acid amin tại vị trí 40 asparagine (Asn) thành

aspartic acid (Asp) (Asn40Asp). Biến thể này ở vị trí exon 1 ở phần đầu tận ngoài của thụ thể.¹¹ Trong nghiên cứu của chúng tôi, alen G xuất hiện với tỷ lệ 41,8% đồng thuận với các nghiên cứu trên thế giới cho thấy alen 118G với tần suất dao động từ 4% ở quần thể Mỹ gốc Phi đến 16% mẫu có nguồn gốc Châu Âu và 40 - 60% ở châu Á.¹⁰ Khi phân tích trạng thái cân bằng Hardy-Weinberg (HWE) trong nghiên cứu của chúng tôi, đa hình rs1799971 gen *OPRM1* trong quần thể đạt trạng thái cân bằng chứng tỏ nhóm mẫu đại diện tốt cho quần thể nghiên cứu.

Bàn luận mối liên quan giữa kiểu gen với liều điều trị

Nghiên cứu đầu tiên về biến thể này của Bond (1998) cho thấy ái lực gắn kết cao hơn của β -endorphin trong các tế bào AV-12 được chuyển gen.¹¹ Theo sau đó là các nghiên cứu cung cấp các bằng chứng về biểu hiện chức năng của đa hình (biểu hiện gen, hiệu quả của tín hiệu, tính kích thích của neuron) và mối liên quan với nhiều kiểu hình khác nhau bao gồm tình trạng nghiện, đáp ứng với điều trị. Protein chứa Asp40 làm tăng khả năng gắn với β -endorphin gấp 3 lần so với protein chứa 40Asn (có thể liên quan đến ức chế vị trí glycosyl hóa tiềm năng ở đầu tận N) và sự khác biệt trong biểu hiện mRNA với sự giảm 1,5 lần lượng mRNA và mức biểu hiện thụ thể thấp hơn 10 lần ở các cá thể mang alen G so với alen A. Các nghiên cứu giả thuyết rằng điều này chỉ ra sự sai sót trong mã hóa hay sự trưởng thành của mRNA. Các opioid ngoại sinh như morphine và methadone cho thấy hiệu lực giảm tại thụ thể mang biến thể này.⁵ Theo nghiên cứu của Wang cho thấy các cá thể mang alen G yêu cầu liều methadone trung bình cao hơn so với các thể mang alen A ($58,14 \pm 29,96\text{mg}$ so với $52,76 \pm 26,87\text{mg}$).¹² Nghiên cứu của chúng tôi, trong mô hình hồi quy đa biến với biến phụ thuộc là căn bậc hai của liều methadone duy

trì, không tìm thấy mối liên quan giữa kiểu gen *OPRM1* và liều điều trị. Với tiến bộ kỹ thuật nhanh chóng trong khả năng nghiên cứu toàn bộ bộ gen (các nghiên cứu tương quan toàn bộ hệ gen – Genome wide association study - GWAS) đã trở nên rõ ràng rằng các biến thể đơn lẻ chỉ giải thích một phần nhỏ tổng phương sai liên quan đến nghiện, và cần số lượng mẫu rất lớn để phát hiện những tác động này. Hạn chế trong nghiên cứu của chúng tôi cũng như nhiều nghiên cứu di truyền về dược lý của điều trị MMT chỉ là nghiên cứu gen ứng viên với kích thước mẫu nhỏ. Bên cạnh đó, tần suất alen rs1799971 khác biệt đáng kể giữa các quần thể, do đó ảnh hưởng của biến thể này đối với điều trị methadone duy trì (MMT) cũng có thể khác nhau giữa các chủng tộc.

Bàn luận về chông láp di truyền giữa các rối loạn sử dụng chất

Trong ICD-11, rối loạn sử dụng chất được tích hợp và mở rộng liên quan đến 14 phân nhóm chất hướng thần bao gồm rượu, nicotine, cần sa, cần sa tổng hợp, chất dạng thuốc phiện, nhóm thuốc an thần, chất kích thích (amphetamines, methamphetamines...), caffeine... và một số các chất không hướng thần được sử dụng không đúng mục đích cũng được xếp loại vào nhóm này (thuốc nhuận tràng, hormon tăng trưởng, thuốc chống viêm phi steroid...)¹³ Phù hợp với tỷ lệ đồng mắc cao, tồn tại sự chông láp đáng kể về các yếu tố nguy cơ di truyền giữa rối loạn sử dụng chất khác nhau. Các nghiên cứu gần đây, ghi nhận hiện tượng đa hiệu (pleiotropy) tức là chia sẻ di truyền (shared inheritance) ở mức độ toàn gen, một vùng và mức độ phiên mã. Tương quan di truyền dao động từ 0,45 giữa rối loạn sử dụng nicotine và opioid, 0,75 giữa rối loạn sử dụng rượu và opioid.¹⁴ Gen *OPRM1* mã hóa thụ thể μ -opioid có vai trò quan trọng trong mạch thần kinh của hệ thống phần thưởng cũng như

phát triển của nghiện chất bao gồm rượu và nicotine.

Tỷ lệ người có nguy cơ lạm dụng rượu và phụ thuộc (theo thang điểm AUDIT-C) trong nghiên cứu của chúng tôi chiếm 27,5%, tỷ lệ người phụ thuộc nicotine khá cao chiếm 87,5%. Trong mô hình Tobit, phân tích các yếu tố liên quan đến điểm lạm dụng rượu, không ghi nhận yếu tố lâm sàng hay kiểu gen *OPRM1* có mối liên quan có ý nghĩa thống kê với điểm lạm dụng rượu ($p > 0,05$). Trong một nghiên cứu năm 2015, sử dụng chuột knock-in mang kiểu gen *OPRM1* 118 AA và 118 GG, Bibao và cộng sự nhận thấy đặc tính thưởng do rượu gây ra cao hơn ở chuột mang kiểu gen GG. Kết luận này dựa vào mức độ giải phóng dopamin do rượu gây ra cao hơn và ngưỡng kích thích thấp hơn chỉ có ở não chuột có kiểu gen GG.¹⁵

Kiểu gen GG trong nhóm nghiên cứu có mức nguy cơ nghiện thuốc lá thấp hơn so với cá thể mang alen AA. Nghiên cứu này tương đồng với nghiên cứu của Chen cho thấy mối liên quan của rs1799971 với tình trạng phụ thuộc nicotine, các cá thể mang alen G có nồng độ cotinine huyết thanh (chất chuyển hóa của nicotine) thấp hơn so với cá thể mang alen A.⁶ Nghiên cứu phân tích tổng quan của Xiangyi phân tích mối liên quan giữa các mô hình di truyền *OPRM1* rs1799971 không tìm thấy mối liên quan nào với tình trạng phụ thuộc nicotine.¹⁶

Biến thể rs1799971 nhận được nhiều sự quan tâm dựa trên các nghiên cứu ứng viên (specific candidates genes) gợi ý mối liên quan của nó với rối loạn sử dụng nicotine, opioid hoặc rượu, tuy nhiên, các nghiên cứu GWAS đã không thể tái lập các kết quả này.¹ Các nghiên cứu di truyền quy mô lớn đã và sẽ làm thay đổi mạnh mẽ việc phát hiện các locus di truyền liên quan đến rối loạn sử dụng chất đặc biệt là rối loạn sử dụng rượu (alcohol use disorder - AUD), rối loạn sử dụng opioid (opioid use disorder - OUD) và rối loạn sử dụng nicotine (tobacco use

disorder – TUD). Sự sẵn có của các nghiên cứu GWAS mạnh sẽ là bước đầu tiên để phát triển các liệu pháp điều trị mới hiệu quả hơn và cải thiện phân tầng bệnh nhân.

V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu của chúng tôi đã xác định được đặc điểm kiểu gen đa hình đơn rs1799971 gen *OPRM1* và kiểu gen GG trong nhóm nghiên cứu có mức nguy cơ nghiện thuốc lá thấp hơn so với cá thể mang alen AA tuy nhiên kết quả chỉ mang tính gợi ý, chưa đủ bằng chứng ứng dụng lâm sàng. Nghiên cứu chưa ghi nhận mối liên quan giữa kiểu gen *OPRM1* với liều điều trị và nguy cơ lạm dụng rượu.

VI. KHUYẾN NGHỊ

Mặc dù cỡ mẫu nghiên cứu phản ánh tương đối sát đặc điểm nhân khẩu học của bệnh nhân trong thực hành lâm sàng thực tế tại các cơ sở điều trị duy trì methadone ở Việt Nam, nhưng mẫu nghiên cứu hầu như chỉ bao gồm nam giới (99%). Các nghiên cứu trong tương lai nên hướng tới việc tuyển chọn các quần thể đa dạng hơn và cân bằng giới tính nhằm đảm bảo tính ứng dụng rộng rãi của các hiểu biết được lý di truyền học.

Lời cảm ơn

Nhóm nghiên cứu xin trân trọng cảm ơn Trung tâm phòng ngừa và kiểm soát bệnh tật tỉnh Ninh Bình, Khoa Kỹ thuật Y học, Trung tâm kiểm chuẩn chất lượng xét nghiệm y học – Trường Đại học Y Hà Nội đã hỗ trợ chúng tôi thực hiện nghiên cứu này.

Nhóm nghiên cứu khẳng định không có bất kỳ lợi ích cá nhân, tài chính, hoặc mối quan hệ nào có thể ảnh hưởng đến tính khách quan, trung thực và minh bạch của kết quả trong nghiên cứu.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Belzeaux R, Lalanne L, Kieffer BL,

- et al. Focusing on the Opioid System for Addiction Biomarker Discovery. *Trends Mol Med*. 2018;24(2):206-220. doi:10.1016/j.molmed.2017.12.004
2. Volkow ND, Blanco C. Substance use disorders: a comprehensive update of classification, epidemiology, neurobiology, clinical aspects, treatment and prevention. *World Psychiatry Off J World Psychiatr Assoc WPA*. 2023;22(2):203-229. doi:10.1002/wps.21073
3. Hurd YL, O'Brien CP. Molecular genetics and new medication strategies for opioid addiction. *Am J Psychiatry*. 2018;175(10):935-942. doi:10.1176/appi.ajp.2018.18030352
4. JA Burns, DS Kroll, DE Feldman, et al. Molecular imaging of opioid and dopamine systems: insights into the pharmacogenetics of opioid use disorders. *Front Psychiatry*. 2019;10(626).
5. Catherine Demery-Poulos , Joseph M. Chambers. Genetic variation in alcoholism and opioid addiction susceptibility and treatment: a pharmacogenomic approach. *AIMS Mol Sci*. 2021;8(4):202-222.
6. Chen YT, Tsou HH, Kuo HW, et al. OPRM1 genetic polymorphisms are associated with the plasma nicotine metabolite cotinine concentration in methadone maintenance patients: a cross sectional study. *J Hum Genet*. 2013;58(2):84-90. doi:10.1038/jhg.2012.139
7. Bộ Y tế. 3140/QĐ-BYT Hướng dẫn điều trị thay thế nghiện các chất dạng thuốc phiện bằng thuốc methadone. Published online 2010.
8. Chính phủ. 90/2016/NĐ-CP Quy định về điều trị nghiện các chất dạng thuốc phiện bằng thuốc thay thế. Published online 2016.
9. Bộ Y tế. 18/2021/TT-BYT Quy định tiêu chuẩn chẩn đoán và quy trình chuyên môn để xác định tình trạng nghiện ma túy. Published online 2021.
10. SNP. rs1799971 RefSNP Report. Accessed November 25, 2025. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs1799971>
11. Levrán O, Kreek MJ. Population-specific genetic background for the OPRM1 variant rs1799971 (118A>G): implications for genomic medicine and functional analysis. *Mol Psychiatry*. 2021;26(7):3169-3177. doi:10.1038/s41380-020-00902-4
12. Bond C, LaForge KS, Tian M, et al. Single-nucleotide polymorphism in the human mu opioid receptor gene alters beta-endorphin binding and activity: possible implications for opiate addiction. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998;95(16):9608-9613. doi:10.1073/pnas.95.16.9608
13. Wang SC, Tsou HH, Chen CH, et al. Genetic polymorphisms in the opioid receptor mu1 gene are associated with changes in libido and insomnia in methadone maintenance patients. *Eur Neuropsychopharmacol J Eur Coll Neuropsychopharmacol*. 2012;22(10):695-703. doi:10.1016/j.euroneuro.2012.02.002
14. WHO. *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems*. 11th revision.; 2021.
15. Gerring ZF, Thorp JG, Treur JL, et al. The genetic landscape of substance use disorders. *Mol Psychiatry*. 2024;29(11):3694-3705. doi:10.1038/s41380-024-02547-z
16. Bilbao A, Robinson JE, Heilig M, et al. A pharmacogenetic determinant of mu-opioid receptor antagonist effects on alcohol reward and consumption: evidence from humanized mice. *Biol Psychiatry*. 2015;77(10):850-858. doi:10.1016/j.biopsych.2014.08.021
17. Kong X, Deng H, Alston T, et al. Association of opioid receptor mu 1 (OPRM1) A118G polymorphism (rs1799971) with nicotine dependence. *Oncotarget*. 2017;8(48):84329-84337. doi:10.18632/oncotarget.20939

Summary

***OPRM1* RS1799971 POLYMORPHISM AND ASSOCIATED FACTORS AMONG OPIOID-DEPENDENT PATIENTS UNDERGOING METHADONE MAINTENANCE THERAPY**

Methadone is an opioid receptor agonist used as substitution therapy for patients with opioid-dependence. Within a multipronged treatment strategy, including evidence-based approaches, genetic characteristics may provide important data related to treatment outcomes. The *OPRM1* gene which encodes the μ -opioid receptor (MOR, MOP) – the primary active site of methadone has been extensively studied for its role in vulnerability to substance use disorders and treatment response. This study analyzed *OPRM1* gene polymorphism in 200 patients undergoing methadone maintenance therapy to determine genotype characteristics and related factors in opioid-dependent patient, thereby contributing additional genetic data to the population. In the study population, the G allele frequency was 41.8%, and the genotype distribution was in Hardy–Weinberg equilibrium ($\chi^2 = 0.11$). In the multivariable regression model, we analyzed factors associated with methadone dose and Alcohol Use Disorders Identification Test – Consumption (AUDIT-C) scores; the analysis showed no clinical factor or *OPRM1* genotypes with statistically significant associations ($p > 0.05$). However, the *OPRM1* GG genotype was significantly negatively associated with tobacco use disorder compared with the AA genotype (Coef = -0.893 ; $p = 0.005$).

Keywords: rs1799971, *OPRM1*, methadone maintenance treatment, pharmacogenetics.