

# BƯỚC ĐẦU KHẢO SÁT MỐI LIÊN QUAN GIỮA ĐA HÌNH rs505151 GEN PCSK9 VÀ RỐI LOẠN LIPID MÁU Ở NGƯỜI BỆNH THẬN MẠN GIAI ĐOẠN CUỐI LỌC MÁU CHU KỲ

Trương Thị Hồng Ngọc<sup>1</sup>, Phan Minh Hoàng<sup>1</sup>

Phạm Thị Phượng Hằng<sup>1</sup>, Phạm Văn Hải<sup>2</sup> và Nguyễn Như Nghĩa<sup>3,✉</sup>

<sup>1</sup>Bệnh viện Phục hồi Chức năng - Điều trị Bệnh Nghề nghiệp TP. Hồ Chí Minh

<sup>2</sup>Bệnh viện Đa khoa Tân Hưng

<sup>3</sup>Trường Đại học Y Dược Cần Thơ

Đa hình gen PCSK9 đóng vai trò then chốt trong điều hòa chuyển hóa lipid, tuy nhiên dữ liệu về mối liên quan giữa biến thể rs505151 và tình trạng rối loạn lipid máu ở bệnh nhân bệnh thận mạn giai đoạn cuối vẫn còn hạn chế. Nghiên cứu cắt ngang mô tả được thực hiện trên 103 bệnh nhân bệnh thận mạn giai đoạn cuối đang lọc máu chu kỳ từ tháng 05/2025 đến tháng 12/2025 nhằm xác định đặc điểm phân bố kiểu gen đa hình rs505151 gen PCSK9 và liên quan của nó với các thành phần lipid. Kết quả cho thấy kiểu gen AA chiếm đa số (92,2%), kiểu gen dị hợp tử AG chỉ chiếm 7,8% với tần số alen G là 3,9%, không ghi nhận kiểu gen GG. Tỷ lệ rối loạn lipid máu chung là 95,1%, trong đó giảm HDL-C là phổ biến nhất (74,5%). Nhóm người bệnh mang kiểu gen AG có nồng độ TC, LDL-C và non-HDL-C cao hơn so với nhóm AA ( $p < 0,05$ ). Phân tích hồi quy đa biến bước đầu gợi ý alen G của đa hình rs505151 gen PCSK9 có thể liên quan sau hiệu chỉnh với một số thành phần lipid máu ở bệnh nhân bệnh thận mạn giai đoạn cuối đang lọc máu chu kỳ. Những phát hiện này cần được xác nhận thêm trong các nghiên cứu với cỡ mẫu lớn hơn và thiết kế theo dõi dọc.

**Từ khóa:** Đa hình rs505151, gen PCSK9, rối loạn lipid máu, bệnh thận mạn giai đoạn cuối, lọc máu chu kỳ.

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Rối loạn lipid máu là yếu tố then chốt thúc đẩy quá trình xơ vữa động mạch và góp phần gây ra khoảng 40 – 50% số trường hợp tử vong ở người bệnh thận mạn giai đoạn cuối (BTMGĐC) đang lọc máu chu kỳ (LMCK).<sup>1</sup> Đặc điểm rối loạn lipid máu ở người bệnh thận mạn thường bao gồm tăng triglyceride, giảm HDL-C và sự xuất hiện của các hạt LDL nhỏ đậm đặc có tính xơ vữa cao.<sup>2,3</sup> Mặc dù, việc kiểm soát các chỉ số lipid là ưu tiên hàng đầu, nhưng việc đạt được mục tiêu điều trị trên lâm sàng gặp

nhiều thách thức do cơ chế bệnh sinh phức tạp, đặc điểm di truyền và các yếu tố liên quan đến quá trình lọc máu.<sup>4,5</sup>

Bên cạnh các yếu tố môi trường và lối sống, nền tảng di truyền được xác định là yếu tố quan trọng ảnh hưởng đến biến thiên nồng độ lipid máu và nguy cơ xơ vữa động mạch.<sup>6</sup> Trong đó, Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) là một enzyme đóng vai trò trung tâm trong việc điều hòa cân bằng cholesterol nội sinh thông qua cơ chế thoái hóa các thụ thể LDL trên bề mặt tế bào gan.<sup>7</sup> Bên cạnh các yếu tố như chức năng thận, protein niệu, tình trạng chuyển hóa và điều trị hạ lipid, các biến thể trên gen PCSK9 đã được chứng minh làm thay đổi hoạt tính enzyme và ảnh hưởng trực tiếp đến

Tác giả liên hệ: Nguyễn Như Nghĩa

Trường Đại học Y Dược Cần Thơ

Email: nnnghia@ctump.edu.vn

Ngày nhận: 03/02/2026

Ngày được chấp nhận: 27/03/2026

nồng độ lipid huyết tương.<sup>8</sup> Đáng chú ý, đa hình đơn nucleotide rs505151 (p.E670G) tại exon 12 của gen *PCSK9* là một trong những biến thể quan trọng được chú ý nghiên cứu.<sup>7,9</sup> Một phân tích gộp quy mô lớn dựa trên 32 nghiên cứu đã chỉ ra rằng những cá thể mang alen G của rs505151 có nồng độ LDL-C và cholesterol toàn phần (TC) cao hơn đáng kể với khác biệt trung bình lần lượt là 0,14 mmol/L và 0,17 mmol/L, đồng thời có nguy cơ mắc bệnh động mạch vành cao hơn 1,5 lần so với những người mang kiểu gen đồng hợp tử AA.<sup>7</sup> Tuy nhiên, tần suất phân bố và mức độ ảnh hưởng của đa hình này có sự khác nhau giữa giới tính và các quần thể chủng tộc.<sup>10</sup>

Tại Việt Nam, các nghiên cứu về yếu tố di truyền trên bệnh nhân thận mạn tính đang dần được quan tâm. Tuy nhiên, dữ liệu cụ thể về phân bố kiểu gen cũng như mối liên quan giữa đa hình rs505151 gen *PCSK9* và tình trạng rối loạn lipid máu trên quần thể người BTMGĐC vẫn còn hạn chế. Nghiên cứu này được thực hiện nhằm xác định tỷ lệ phân bố kiểu gen và tần số alen của đa hình rs505151 gen *PCSK9* ở bệnh nhân BTMGĐC lọc máu chu kỳ, đồng thời bước đầu khảo sát mối liên quan giữa đa hình này với các thành phần lipid máu.

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

### 1. Đối tượng

Người mắc BTMGĐC và đang điều trị lọc máu chu kỳ tại Bệnh viện Phục hồi Chức năng - Điều trị Bệnh Nghề nghiệp Thành phố Hồ Chí Minh từ tháng 05/2025 đến tháng 12/2025.

#### **Tiêu chuẩn lựa chọn**

- Người bệnh đủ 18 tuổi trở lên được chẩn đoán BTMGĐC đang được lọc máu chu kỳ. Trong đó:

- BTMGĐC được chẩn đoán khi: độ lọc cầu thận ước tính (eGFR) < 15 ml/phút/1,73m<sup>2</sup> và được chỉ định lọc máu chu kỳ.<sup>5</sup>

- Lọc máu chu kỳ: khi người bệnh đều được lọc máu bằng màng lọc high-flux tại bệnh viện, với số lần tái sử dụng quả lọc dưới 10 lần và chỉ số Kt/V trong tháng gần nhất lớn hơn 1,2. Loại màng lọc và số lần tái sử dụng quả lọc được duy trì ổn định, không thay đổi trong ít nhất 1 tuần trước thời điểm đánh giá.

#### **Tiêu chuẩn loại trừ**

- Người bệnh đang sử dụng thuốc ảnh hưởng đến rối loạn lipid máu như thiazid, retinoid, cyclosporin, tacrolimus, estrogen, progestin.

- Người mắc bệnh gan tiến triển, bệnh lý tự miễn hoặc đang dùng thuốc ức chế miễn dịch, các bệnh lý nhiễm trùng, bệnh cấp tính chưa được kiểm soát hoặc bệnh lý ác tính.

- Người bệnh đang mang thai.

- Người bệnh hoặc người nhà không đồng ý tham gia nghiên cứu.

## 2. Phương pháp

#### **Thiết kế nghiên cứu**

Nghiên cứu cắt ngang mô tả.

#### **Cỡ mẫu và chọn mẫu**

Sử dụng công thức tính ước lượng cỡ mẫu cho một tỷ lệ:

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

Trong đó:

- n: cỡ mẫu tối thiểu.

-  $Z_{1-\alpha/2}$  là trị số phân phối chuẩn,  $\alpha$  là sai lầm loại I, chọn  $\alpha = 5\%$  tương đương mức ý nghĩa 95%  $\rightarrow Z_{1-\alpha/2} = 1,96$ .

- p là tỷ lệ xuất hiện kiểu gen AG của đa hình rs505151 gen *PCSK9*, Lynn Htet Htet Aung ghi nhận giá trị này trong nghiên cứu là 8,36%, chọn  $p = 0,084$ .<sup>11</sup>

- d: là sai số cho phép, chọn  $d = 0,06$ . Thay vào công thức, cỡ mẫu tối thiểu tính được là 83 bệnh nhân.

Sử dụng phương pháp chọn mẫu thuận tiện. Trong thời gian từ tháng 05/2025 đến

tháng 12/2025, có 103 người bệnh thỏa tiêu chuẩn được tuyển chọn tham gia vào nghiên cứu.

### **Nội dung nghiên cứu**

Nội dung nghiên cứu của chúng tôi bao gồm:

- Kiểu gen (AA, AG và GG), tần số alen A và G của đa hình rs505151 gen *PCSK9*.

- Đặc điểm chung và nhân trắc học: tuổi (năm, chia 3 nhóm: < 40, 40 - 59, ≥ 60), giới tính (nam/nữ), phân nhóm chỉ số khối cơ thể (BMI) theo tiêu chuẩn dành cho người châu Á (gầy, bình thường, thừa cân, béo phì).

- Tiền sử và lối sống (có/không): bệnh đồng mắc (đái tháo đường, tăng huyết áp), tiền sử gia đình mắc bệnh thận mạn và thói quen sinh hoạt (hút thuốc lá, uống rượu bia, lối sống tĩnh tại).

- Thời gian lọc máu (năm).

- Đặc điểm cận lâm sàng: hemoglobin (g/dL) và các thành phần lipid máu gồm TC (mmol/L), LDL-C (mmol/L), HDL-C (mmol/L), non-HDL-C (mmol/L) và triglycerid (mmol/L).

Đánh giá rối loạn lipid máu (có/không)

- Tăng TC (≥ 5,2 mmol/L), tăng triglycerid (≥ 1,7 mmol/L), giảm HDL-C (< 1,0 mmol/L) theo NCEP-ATP III.<sup>12</sup>

- Không đạt mục tiêu LDL-C (≥ 1,4 mmol/L) theo hướng dẫn của Hội Tim mạch châu Âu về quản lý rối loạn lipid máu cho nhóm nguy cơ rất cao.<sup>13</sup>

### **Phương pháp thu thập số liệu**

Thông tin lâm sàng, cận lâm sàng được ghi nhận vào phiếu thu thập số liệu.

Mẫu máu tĩnh mạch được lấy vào buổi sáng trước phiên lọc máu chu kỳ, sau khi người bệnh nhịn ăn ít nhất 8 giờ. TC, LDL-C, HDL-C và triglycerid được định lượng trực tiếp tại khoa xét nghiệm của bệnh viện bằng phương pháp enzym so màu trên hệ thống máy sinh hóa tự động AU640 (Beckman Coulter, Hoa Kỳ). Nồng độ non-HDL-C được tính bằng TC trừ HDL-C. Các xét nghiệm được thực hiện theo quy trình

chuẩn của đơn vị, có nội kiểm thường quy và tham gia ngoại kiểm theo quy định.

Từ mẫu máu ngoại vi để xét nghiệm, 2 mL máu đã chống đông EDTA được tách chiết từ DNA bằng bộ kit GeneJET Genomic DNA Purification Kit (Thermo Scientific™, Hoa Kỳ). Nồng độ và độ tinh sạch của DNA sau tách chiết được đánh giá bằng máy quang phổ NanoDrop™ 2000c (Thermo Scientific™, Hoa Kỳ). Chỉ số hấp thụ quang học ở bước sóng 260/280 nm nằm trong khoảng 1,8 – 2,0 được xem là đạt tiêu chuẩn. Kiểu gen của đa hình rs505151 gen *PCSK9* được khuếch đại bằng kỹ thuật khuếch đại chuỗi polymerase với mỗi đặc hiệu: 5'TACGCCGTAGACAACACG3' và 3'TCCCCAGACACCCATCCTGG5' được tham khảo từ nghiên cứu của David Evans và cộng sự.<sup>14</sup> Sản phẩm thu được có độ dài 167 bp được xác định kiểu gen bằng kỹ thuật giải trình tự Sanger với mỗi xuôi trên máy ABI3500 (Applied Biosystem, Hoa Kỳ) tại Phòng sinh học phân tử trường Đại học Y Dược Cần Thơ với bộ kit chuyên dụng BigDye® Terminator v1.1 and 3.1 Cycle Sequencing (Applied Biosystems™, Hoa Kỳ) theo quy trình chuẩn từ nhà sản xuất. Kết quả được xác định trên phần mềm CLC Main Workbench 5.5 (QIAGEN, Hà Lan) dựa trên trình tự tham chiếu NG\_009061.1. Tỷ lệ xác định kiểu gen thành công là 100%. Ngoài ra, 15% mẫu DNA sau tách chiết được chọn ngẫu nhiên để giải trình tự lại và cho kết quả phù hợp hoàn toàn. Không có mẫu nào phải loại khỏi phân tích do chất lượng DNA hoặc tín hiệu giải trình tự không đạt yêu cầu.

### **Phương pháp xử lý số liệu**

Dữ liệu được xử lý và phân tích bằng phần mềm thống kê R 4.5.0. Biến định tính được trình bày dưới dạng tần số và tỷ lệ phần trăm. Biến định lượng có phân phối chuẩn được trình bày bằng trung bình (TB) ± độ lệch chuẩn (ĐLC), biến không phân phối chuẩn được trình bày bằng trung vị (TV) và khoảng tứ phân vị (Q1-

Q3) thông qua kiểm định Shapiro-Wilk.

So sánh giữa các nhóm được thực hiện bằng kiểm định Chi-square hoặc kiểm định Fisher exact (khi có trên 20% số ô có tần số vọng < 5 hoặc có bất kỳ ô nào có tần số vọng < 1) cho biến định tính, kiểm định t-test cho biến định lượng phân phối chuẩn và Wilcoxon rank-sum cho biến không phân phối chuẩn. Cân bằng Hardy-Weinberg được kiểm định bằng phương pháp exact test.

Phân tích hồi quy tuyến tính đa biến được sử dụng để đánh giá mối liên quan giữa đa hình rs505151 gen *PCSK9* với các thành phần lipid máu sau khi hiệu chỉnh với một số yếu tố có nghĩa bệnh học, có khả năng ảnh hưởng đến chuyển hóa lipid máu, bao gồm tuổi, giới tính, BMI và đái tháo đường. Các giả định của mô hình hồi quy tuyến tính đã được kiểm tra (phân

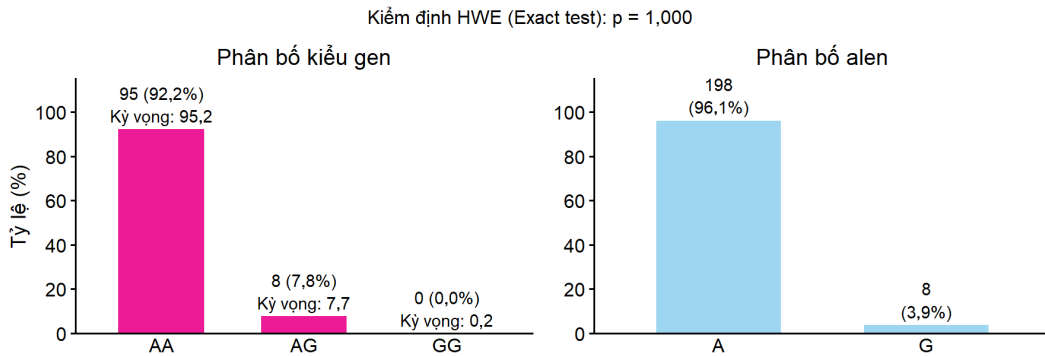
phối phần dư và điểm ngoại lai ảnh hưởng thông qua Cook's distance). Giá trị  $p < 0,05$  được xem là có ý nghĩa thống kê.

### 3. Đạo đức nghiên cứu

Đề tài đã được Hội đồng Đạo đức trong nghiên cứu Y Sinh học Trường Đại học Y Dược Cần Thơ phê duyệt (theo số phiếu: 25.190.HV/PCT-HĐĐĐ ngày 30 tháng 06 năm 2025) và được Bệnh viện Phục hồi Chức năng - Điều trị Bệnh Nghề nghiệp Thành phố Hồ Chí Minh chấp thuận cho thực hiện.

## III. KẾT QUẢ

Từ tháng 05/2025 đến tháng 12/2025, chúng tôi đã tuyển chọn được 103 người bệnh tham gia vào nghiên cứu với các kết quả chính ghi nhận như sau:



**Biểu đồ 1. Đặc điểm phân bố kiểu gen, tần số alen đa hình rs505151 gen *PCSK9* ở đối tượng nghiên cứu**

Sau khi giải trình tự và xác định kiểu gen đa hình rs505151 gen *PCSK9*, chúng tôi ghi nhận kiểu gen AA chiếm đa số với tỷ lệ 92,2%, kiểu gen AG ngược lại chỉ chiếm tỷ lệ 7,8%, không ghi nhận kiểu gen GG. Đồng thời, chúng tôi cũng ghi nhận tần số alen A và alen G lần lượt là 96,1% và 3,9%.

Sau khi tiến hành phân tích theo kiểu gen, chúng tôi ghi nhận độ tuổi ở nhóm có kiểu gen AA cao hơn có ý nghĩa thống kê với kiểu gen AG ( $p = 0,010$ ). Ngoài ra, các đặc điểm khác không có sự khác biệt có ý nghĩa giữa 2 nhóm kiểu gen với tất cả  $p > 0,05$ .

**Bảng 1. Một số đặc điểm chung theo kiểu gen của đa hình rs505151 gen PCSK9 ở đối tượng nghiên cứu**

Đặc điểm		Tổng (n = 103)	AA (n = 95)	AG (n = 8)	Giá trị p	
Nhóm tuổi	< 40	n (%)	18 (17,5)	17 (17,9)	1 (12,5)	0,018 <sup>b</sup>
	40 – 59	n (%)	44 (42,7)	37 (38,9)	7 (87,5)	
	≥ 60	n (%)	41 (39,8)	41 (43,2)	0 (0)	
	Tuổi (năm)	$\bar{x} \pm SD$	55,21 ± 15,47	55,81 ± 15,89	48,12 ± 5,96	0,010 <sup>c</sup>
Giới tính	Nam	n (%)	57 (55,3)	53 (55,8)	4 (50,0)	1,000 <sup>b</sup>
	Nữ	n (%)	46 (44,7)	42 (44,2)	4 (50,0)	
Phân loại BMI	Gầy	n (%)	16 (15,5)	15 (15,8)	1 (12,5)	0,550 <sup>b</sup>
	Bình thường	n (%)	43 (41,7)	41 (43,2)	2 (25,0)	
	Thừa cân	n (%)	20 (19,4)	17 (17,9)	3 (37,5)	
	Béo phì	n (%)	24 (23,3)	22 (23,2)	2 (25,0)	
Đái tháo đường	n (%)	20 (19,4)	19 (20,0)	1 (12,5)	1,000 <sup>b</sup>	
Tăng huyết áp	n (%)	93 (90,3)	86 (90,5)	7 (87,5)	0,572 <sup>b</sup>	
Hút thuốc lá	n (%)	31 (30,1)	28 (29,5)	3 (37,5)	0,694 <sup>b</sup>	
Uống rượu-bia	n (%)	17 (16,5)	15 (15,8)	2 (25,0)	0,616 <sup>b</sup>	
Tiền sử gia đình mắc BTM	n (%)	8 (7,8)	7 (7,4)	1 (12,5)	0,489 <sup>b</sup>	
Lối sống tĩnh tại	n (%)	44 (42,7)	38 (40,0)	6 (75,0)	0,070 <sup>b</sup>	
Sử dụng statin cường độ cao	n (%)	103 (100)	95 (100)	8 (100)	1,000 <sup>b</sup>	
Hemoglobin (g/dL)	$\bar{x} \pm SD$	10,31 ± 1,25	10,32 ± 1,18	10,18 ± 1,97	0,841 <sup>c</sup>	
Thời gian lọc máu (năm)	TV (Q1-Q3)	3,00 (2,50 – 4,00)	3,00 (2,00 – 4,00)	3,00 (3,00 – 3,25)	0,746 <sup>d</sup>	

<sup>a</sup>Chi-square, <sup>b</sup>Fisher exact, <sup>c</sup>T-test, <sup>d</sup>Wilcoxon rank-sum

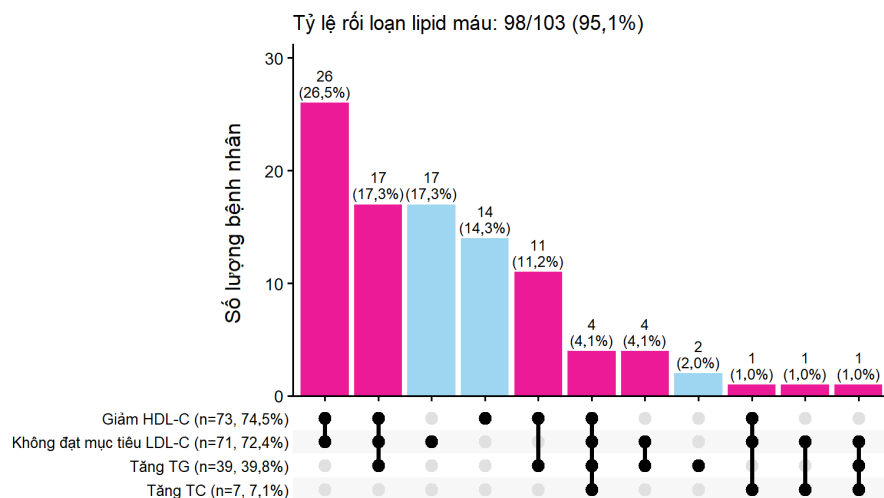
**Bảng 2. Một số đặc điểm chung theo alen của đa hình rs505151 gen PCSK9 ở đối tượng nghiên cứu**

Đặc điểm		Tổng (2n = 206)	Alen A (n = 198)	Alen G (n = 8)	Giá trị p	
Nhóm tuổi	< 40	n (%)	36 (17,5)	35 (17,7)	1 (12,5)	0,021 <sup>b</sup>
	40 – 59	n (%)	88 (42,7)	81 (40,9)	7 (87,5)	
	≥ 60	n (%)	82 (39,8)	82 (41,4)	0 (0,0)	
	Tuổi (năm)	$\bar{x} \pm SD$	55,21 ± 15,43	55,50 ± 15,63	48,12 ± 5,96	0,158 <sup>c</sup>

	Đặc điểm		Tổng (2n = 206)	Alen A (n = 198)	Alen G (n = 8)	Giá trị p
Giới tính	Nam	n (%)	114 (55,3)	110 (55,6)	4 (50,0)	1,000 <sup>b</sup>
	Nữ	n (%)	92 (44,7)	88 (44,4)	4 (50,0)	
Phân loại BMI	Gầy	n (%)	32 (15,5)	31 (15,7)	1 (12,5)	0,538 <sup>b</sup>
	Bình thường	n (%)	86 (41,7)	84 (42,4)	2 (25,0)	
	Thừa cân	n (%)	40 (19,4)	37 (18,7)	3 (37,5)	
	Béo phì	n (%)	48 (23,3)	46 (23,2)	2 (25,0)	
	Đái tháo đường	n (%)	40 (19,4)	39 (19,7)	1 (12,5)	1,000 <sup>b</sup>
	Tăng huyết áp	n (%)	186 (90,3)	179 (90,4)	7 (87,5)	0,565 <sup>b</sup>
	Hút thuốc lá	n (%)	62 (30,1)	59 (29,8)	3 (37,5)	0,699 <sup>b</sup>
	Uống rượu-bia	n (%)	34 (16,5)	32 (16,2)	2 (25,0)	0,621 <sup>b</sup>
	Tiền sử gia đình mắc BTM	n (%)	16 (7,8)	15 (7,6)	1 (12,5)	0,482 <sup>b</sup>
	Lối sống tĩnh tại	n (%)	88 (42,7)	82 (41,4)	6 (75,0)	0,075 <sup>b</sup>
	Sử dụng statin cường độ cao	n (%)	206 (100,0)	198 (100,0)	8 (100,0)	1,000 <sup>b</sup>
	Hemoglobin (g/dL)	$\bar{x} \pm SD$	10,31 ± 1,25	10,32 ± 1,22	10,18 ± 1,97	0,846 <sup>c</sup>
	Thời gian lọc máu (năm)	TV (Q1-Q3)	3,00 (2,25 – 4,00)	3,00 (2,00 – 4,00)	3,00 (3,00 – 3,25)	0,748 <sup>d</sup>

<sup>a</sup>Chi-square, <sup>b</sup>Fisher exact, <sup>c</sup>T-test, <sup>d</sup>Wilcoxon rank-sum

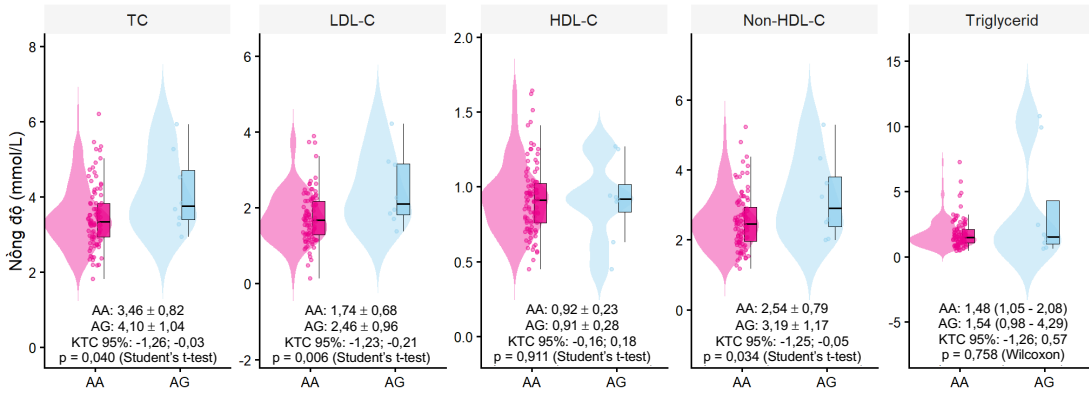
Khi phân tích phụ theo alen, chỉ có phân bố nhóm tuổi khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa hai nhóm alen (p = 0,021) trong khi các đặc điểm khác không ghi nhận sự khác biệt có ý nghĩa (tất cả p > 0,05).



**Biểu đồ 2. Phân bố rối loạn lipid máu ở đối tượng nghiên cứu**

Khi tiến hành đánh giá tỷ lệ rối loạn lipid máu ở người BTMGĐC, chúng tôi ghi nhận tỷ lệ này là 95,1% với 98/103 trường hợp. Trong nhóm rối loạn lipid máu, phổ biến nhất là nhóm giảm

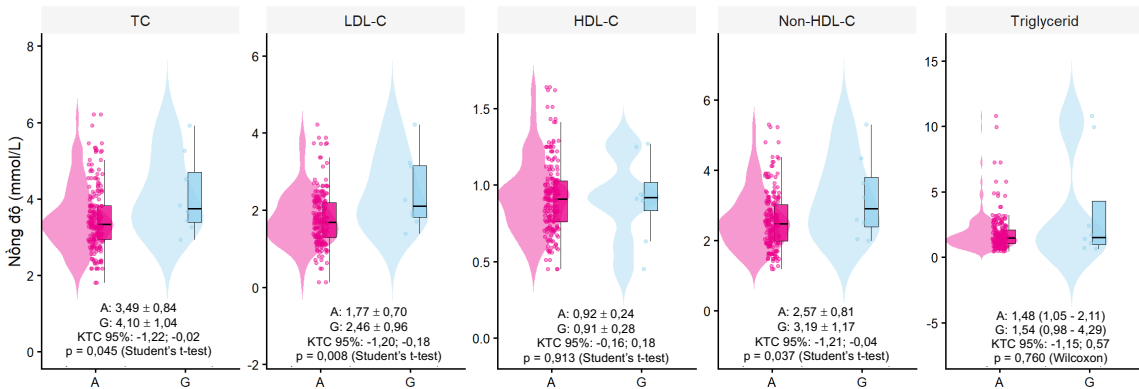
HDL-C (74,5%), kế tiếp là không đạt mục tiêu LDL-C (72,4%) và tăng triglyceride (39,8%). Đặc biệt, nhóm tăng triglyceride và giảm HDL-C chiếm tỷ lệ 32,6%.



**Biểu đồ 3. Đặc điểm thành phần lipid máu theo kiểu gen đa hình rs505151 gen PCSK9 ở đối tượng nghiên cứu (n = 103)**

Khi so sánh nồng độ các thành phần lipid máu giữa các kiểu gen, nhóm mang kiểu gen AG có nồng độ TC cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm AA với giá trị trung bình lần lượt là 4,10 ± 1,04 mmol/L và 3,46 ± 0,82 mmol/L (p = 0,040). Nồng độ LDL-C ở nhóm AG cũng

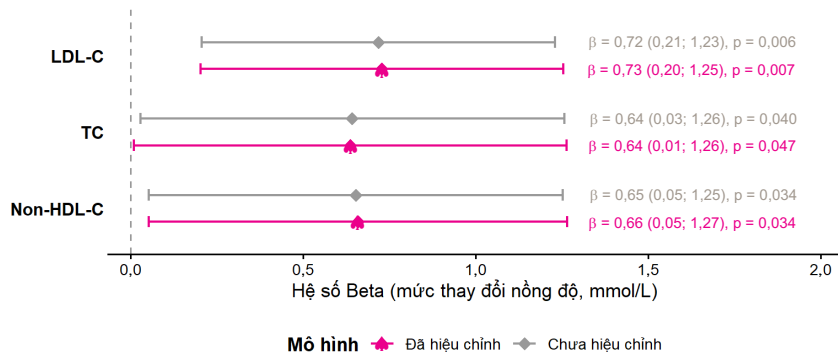
cao hơn so với nhóm AA, tương ứng 2,46 ± 0,96 mmol/L và 1,74 ± 0,68 mmol/L (p = 0,006). Tương tự, nồng độ non-HDL-C ở nhóm AG cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm AA với giá trị trung bình lần lượt là 3,19 ± 1,17 mmol/L và 2,54 ± 0,79 mmol/L (p = 0,034).



**Biểu đồ 4. Đặc điểm thành phần lipid máu theo alen đa hình rs505151 gen PCSK9 ở đối tượng nghiên cứu (2n = 206)**

Tương tự, khi so sánh nồng độ các thành phần lipid máu giữa các alen, chúng tôi cũng ghi nhận nồng độ TC, LDL-C và non-HDL-C ở

nhóm alen G cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm alen A (p < 0,05).



Mô hình hiệu chỉnh bao gồm: Tuổi, Giới, BMI, đái tháo đường.  
Hệ số Beta biểu thị sự thay đổi nồng độ lipid khi mang thêm mỗi alen G.

### Biểu đồ 5. Hồi quy tuyến tính mối liên quan giữa kiểu gen đa hình rs505151 gen PCSK9 với thành phần lipid máu ở đối tượng nghiên cứu (n = 103)

Sau hiệu chỉnh với tuổi, giới, BMI và đái tháo đường, phân tích hồi quy tuyến tính đa biến gợi ý alen G liên quan với tăng LDL-C ( $\beta = 0,73$ , KTC 95%: 0,20 đến 1,25,  $p = 0,007$ ), tăng TC ( $\beta = 0,64$ , KTC 95%: 0,01 đến 1,26,  $p = 0,047$ ) và tăng non-HDL-C với ( $\beta = 0,66$ , KTC 95%: 0,05 đến 1,27,  $p = 0,034$ ).

## IV. BÀN LUẬN

Nghiên cứu được tiến hành trên 103 người mắc BTMGĐC đang lọc máu chu kỳ từ tháng 05 đến tháng 12 năm 2025 nhằm xác định đặc điểm phân bố của đa hình rs505151 gen PCSK9 và mối liên quan của nó với tình trạng rối loạn lipid máu. Kết quả ghi nhận kiểu gen AG chiếm tỷ lệ thấp và không ghi nhận kiểu gen đồng hợp GG. Đáng chú ý, mặc dù tần suất alen G trong quần thể nghiên cứu không cao, nhưng sự hiện diện của nó gợi ý mối liên quan với nồng độ lipid cao hơn ngay cả khi đã hiệu chỉnh với các yếu tố như tuổi, giới tính, BMI và tình trạng đái tháo đường. Những phát hiện này vẫn nhất quán sau khi đã hiệu chỉnh với các yếu tố nhiễu, gợi ý vai trò của đa hình rs505151 trong chuyển hóa lipid ở người BTMGĐC.

Tần suất phân bố kiểu gen trong nghiên cứu của chúng tôi cho thấy sự chiếm ưu thế tuyệt đối của kiểu gen AA (92,2%), trong khi kiểu gen

mang biến thể G (AG) chỉ chiếm 7,8% và tần số alen G được ghi nhận là 3,9%. Kết quả này có sự tương đồng với nghiên cứu của Rojas và cộng sự trên quần thể người khỏe mạnh tại Bắc Chile, nơi tần số alen G được báo cáo là 3% và không ghi nhận kiểu gen GG.<sup>10</sup> Khi so sánh với các quần thể khác tại Châu Á, tần số alen G trong nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với phân tích gộp của tác giả Qiu và các cộng sự khi ghi nhận tần số này thay đổi 3,8% đến 7,5%.<sup>7</sup> Ngoài ra, tần số này cũng thấp hơn đáng kể so với tần số 21,3% của alen G ở nhóm người mắc bệnh mạch vành tại Trung Quốc trong nghiên cứu của Lin và cộng sự (2024).<sup>9</sup> Sự vắng mặt của kiểu gen GG trong nghiên cứu này có thể được giải thích bởi cỡ mẫu còn khiêm tốn và đặc điểm di truyền khác nhau giữa các chủng tộc, khi alen G được xác định là alen thiểu số hiếm gặp ở người da trắng và một số quần thể Châu Á so với người da đen. Mặc dù, tần suất xuất hiện thấp, việc phát hiện các cá thể mang gen biến thể trong một nhóm người bệnh mắc BTMGĐC nguy cơ cao vẫn mang ý nghĩa lâm sàng quan trọng.

Người bệnh BTMGĐC thường biểu hiện một phổ rối loạn lipid máu đặc trưng, bao gồm tăng triglyceride, giảm HDL-C và sự tích tụ của các hạt lipoprotein giàu triglyceride như

lipoprotein trọng lượng phân tử trung bình và rất thấp. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tái khẳng định mô hình này với tỷ lệ rối loạn lipid máu lên tới 95,1%, trong đó giảm HDL-C là rối loạn phổ biến nhất (74,5%) tương tự với con số 73,4% người bệnh giảm HDL-C trong nghiên cứu của tác giả Lê Thị Thanh Tâm và cộng sự năm 2024.<sup>15</sup> Cơ chế bệnh sinh của tình trạng này chủ yếu do giảm hoạt tính của lipoprotein lipase và hepatic triglyceride lipase trong môi trường urê máu cao, dẫn đến chậm quá trình dị hóa các hạt lipoprotein.<sup>2</sup> Điểm nổi bật trong nghiên cứu này là mối liên quan rõ rệt giữa alen G của đa hình rs505151 với sự gia tăng nồng độ TC, LDL-C và non-HDL-C. Về mặt cơ chế phân tử, PCSK9 đóng vai trò then chốt trong việc điều hòa lượng thụ thể LDL trên bề mặt tế bào gan bằng cách thúc đẩy sự thoái hóa của chúng tại lysosome.<sup>7</sup> Biến thể rs505151 nằm ở vùng giàu cysteine của miền C-terminal và được xem là một đột biến tăng chức năng của PCSK9. Đột biến này làm tăng hoạt tính enzyme, dẫn đến giảm mật độ thụ thể LDL và giảm khả năng thanh thải LDL-C khỏi tuần hoàn.<sup>7</sup> Kết quả của chúng tôi phù hợp với phân tích gộp của Qiu và cộng sự, trong đó khẳng định alen G có liên quan đến mức LDL-C cao hơn với khác biệt trung bình là 0,17 mmol/L.<sup>7</sup> Tương tự, nghiên cứu của Rojas cũng chỉ ra xu hướng tăng cholesterol toàn phần và LDL-C ở phụ nữ mang alen G.<sup>10</sup>

Tuy nhiên, trái ngược nghiên cứu của Qiu và cộng sự khi cho thấy người mang alen G của đa hình rs505151 có triglyceride cao hơn với trung bình khác biệt 0,14 mmol/L, nghiên cứu của chúng tôi không ghi nhận sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về nồng độ triglyceride giữa các nhóm kiểu gen.<sup>7</sup> Điều này có thể do nồng độ triglyceride ở người bệnh BTMGĐC chịu ảnh hưởng bởi nhiều yếu tố ngoài di truyền như tình trạng urê huyết, chế độ dinh dưỡng và quá trình lọc máu. Dù mẫu máu trong nghiên cứu đã

được lấy thống nhất vào buổi sáng trước phiên lọc máu chu kỳ sau khi nhịn ăn ít nhất 8 giờ, triglycerid vẫn là chỉ số dễ biến thiên theo trạng thái chuyển hóa và thời điểm lấy mẫu, nên ảnh hưởng của yếu tố di truyền đơn lẻ có thể chưa được bộc lộ rõ.<sup>2</sup> Đáng chú ý, sự gia tăng non-HDL-C ở nhóm mang alen G là một phát hiện quan trọng vì non-HDL-C được xem là chỉ số tiên lượng rủi ro tim mạch tốt hơn LDL-C ở người bệnh thận mạn.<sup>4</sup> Sự cộng hưởng giữa cơ chế tăng lipid máu do suy thận và yếu tố di truyền PCSK9 có thể làm trầm trọng thêm nguy cơ xơ vữa động mạch ở nhóm người bệnh này.

Kết quả nghiên cứu này góp phần gợi ý vai trò của yếu tố di truyền trong sự khác biệt về kiểu hình lipid máu ở người bệnh BTMGĐC đang lọc máu chu kỳ. Tuy nhiên, kết quả trên nên được nhìn nhận dưới góc nhìn là những phát hiện mang ý nghĩa gợi ý ban đầu về mặt sinh học hơn là cơ sở để định hướng điều trị trong thực hành lâm sàng. Vì vậy, cần có thêm các nghiên cứu với cỡ mẫu lớn hơn, thiết kế tiền cứu và kết hợp đánh giá nồng độ PCSK9 huyết tương để làm rõ hơn ý nghĩa của đa hình rs505151 trong rối loạn lipid máu ở quần thể người bệnh này.

Nghiên cứu còn tồn tại một số hạn chế nhất định. Thứ nhất, thiết kế nghiên cứu cắt ngang không cho phép xác định mối quan hệ nhân quả giữa đa hình gen với sự thay đổi các thành phần lipid máu cũng như các biến cố tim mạch dài hạn. Đặc biệt, rs505151 là một biến thể có alen hiếm trong quần thể nghiên cứu với tần số alen G thấp và không ghi nhận kiểu gen GG nên chưa đủ cơ sở để khẳng định tính ổn định của phân bố di truyền trong quần thể nghiên cứu nên. Do đó, kết quả kiểm định cân bằng Hardy Weinberg cũng cần được diễn giải thận trọng trong bối cảnh cỡ mẫu nhỏ và alen hiếm. Vì vậy, các kết quả hiện tại cần được diễn giải thận trọng và chỉ nên xem như những ghi nhận ban đầu về mối liên quan giữa biến thể di

truyền với kiểu hình lipid máu. Thứ hai, cỡ mẫu nghiên cứu còn hạn chế, thực hiện tại một trung tâm với phương pháp chọn mẫu thuận tiện tập trung vào nhóm người BTMGĐC đang lọc máu chu kỳ mà không có nhóm chứng làm giới hạn khả năng ngoại suy của kết quả cho các quần thể rộng lớn hơn. Ngoài ra, số biến cố tương đối ít so với số biến đưa vào mô hình có thể làm giảm độ ổn định của các phân tích hồi quy. Do đó, các kết quả hồi quy chỉ mang tính gợi ý và cần được xác nhận ở các mẫu lớn hơn. Thứ ba, chúng tôi chưa định lượng trực tiếp nồng độ protein PCSK9 trong huyết tương cũng như chưa khảo sát các biến thể di truyền khác trên cùng gen hoặc các gen liên quan để đánh giá toàn diện mối tương quan giữa kiểu gen và kiểu hình. Bên cạnh đó, việc chưa thu thập đầy đủ thông tin về thời gian và mức độ phơi nhiễm statin, tình trạng viêm, chế độ dinh dưỡng, kỹ thuật lọc máu có thể gây hạn chế trong việc đánh giá toàn diện các yếu tố có thể ảnh hưởng đến kiểu hình lipid máu. Cuối cùng, phân tích theo alen được thực hiện trên 2n alen chỉ nên xem là phân tích phụ có tính thăm dò, không dùng làm cơ sở cho kết luận chính do vẫn tiềm ẩn nguy cơ gây hiểu nhầm về tính độc lập của quan sát. Tuy nhiên, việc nhận diện rõ những hạn chế này chính là tiền đề then chốt để chúng tôi thiết kế và triển khai các nghiên cứu đoàn hệ tiền cứu, đa trung tâm với quy mô lớn hơn trong tương lai. Những nỗ lực này không chỉ nhằm khắc phục các yếu tố nhiễu và gia tăng độ mạnh thống kê để phát hiện các kiểu gen hiếm, mà còn hướng đến mục tiêu xác định chính xác giá trị dự báo độc lập của rs505151 đối với các biến cố tim mạch chính và tử vong dài hạn trên nhóm người bệnh nguy cơ rất cao này.

## V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu ghi nhận alen G của đa hình rs505151 gen *PCSK9* gợi ý mối liên quan với nồng độ TC, LDL-C và non-HDL-C cao hơn ở

người bệnh BTMGĐC đang lọc máu chu kỳ. Những kết quả này cung cấp tín hiệu ban đầu cho thấy yếu tố di truyền *PCSK9* có thể tham gia vào đặc điểm rối loạn lipid máu ở nhóm người BTMGĐC. Tuy nhiên, do cỡ mẫu còn hạn chế và alen G là alen hiếm trong quần thể nghiên cứu, ý nghĩa sinh học và giá trị ứng dụng của đa hình rs505151 cần được làm rõ thêm trong các nghiên cứu đoàn hệ đa trung tâm với cỡ mẫu lớn hơn.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Thompson S, James M, Wiebe N, et al. Cause of Death in Patients with Reduced Kidney Function. *Journal of the American Society of Nephrology* : *JASN*. 2015;26(10):2504-11. doi:10.1681/asn.2014070714
2. Mikolasevic I, Žutelija M, Mavrinac V, et al. Dyslipidemia in patients with chronic kidney disease: etiology and management. *International journal of nephrology and renovascular disease*. 2017;10:35-45. doi:10.2147/ijnrd.S101808
3. Nguyễn Văn Tuấn. Nghiên cứu các yếu tố liên quan đến rối loạn lipid máu ở bệnh nhân bệnh thận mạn giai đoạn cuối chạy thận nhân tạo chu kỳ. *Tạp chí Y học Việt Nam*. 2021;498(2):210-214. doi:doi.org/10.51298/vmj.v498i2.211
4. Chang TI, Streja E, Ko GJ, et al. Inverse Association Between Serum Non-High-Density Lipoprotein Cholesterol Levels and Mortality in Patients Undergoing Incident Hemodialysis. *Journal of the American Heart Association*. 2018;7(12)doi:10.1161/jaha.118.009096
5. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int*. 2024;105(4s):S117-s314. doi:10.1016/j.kint.2023.10.018
6. Nguyen QT, Tran AV, Nguyen BT, et

al. Lipid Profile and Apolipoprotein B Serum Levels in the Vietnamese Population With Newly Diagnosed Elevated Low-Density Lipoprotein Cholesterol and Association With the Single-Nucleotide Variant rs676210: Cross-Sectional Study. *JMIR cardio*. 2025;9:e76850. doi:10.2196/76850

7. Qiu C, Zeng P, Li X, et al. What is the impact of PCSK9 rs505151 and rs11591147 polymorphisms on serum lipids level and cardiovascular risk: a meta-analysis. *Lipids in health and disease*. 2017;16(1):111. doi:10.1186/s12944-017-0506-6

8. Ábel T, Benczúr B, Csajbókné É C. Determinants of circulating PCSK9 levels and the efficacy of PCSK9 inhibitor therapies in chronic kidney disease: a systematic review. *European journal of clinical pharmacology*. 2026;82(2):37. doi:10.1007/s00228-025-03965-w

9. Lin Z, Wang SH, Wei DY, et al. PCSK9 E670G polymorphism increases risk of coronary artery disease in a Chinese Han population. *The Journal of international medical research*. 2024;52(10):300060519892177. doi:10.1177/0300060519892177

10. Rojas C, Ramírez H, Salazar LA, et al. Characterization of LDLR rs5925 and PCSK9 rs505151 genetic variants frequencies in healthy subjects from northern Chile: Influence on plasma lipid levels. *Journal of clinical laboratory analysis*. 2019;33(9):e23001. doi:10.1002/jcla.23001

11. Aung LH, Yin RX, Miao L, et al. The proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 gene E670G polymorphism and serum lipid levels in the Guangxi Bai Ku Yao and Han populations. *Lipids in health and disease*. 2011;10:5. doi:10.1186/1476-511x-10-5

12. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *Jama*. 2001;285(19):2486-97. doi:10.1001/jama.285.19.2486

13. Mach F, Koskinas KC, Roeters van Lennep JE, et al. 2025 Focused Update of the 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *European heart journal*. 2025;46(42):4359-4378. doi:10.1093/eurheartj/ehaf190

14. Evans D, Beil FU. The E670G SNP in the PCSK9 gene is associated with polygenic hypercholesterolemia in men but not in women. *BMC medical genetics*. 2006;7:66. doi:10.1186/1471-2350-7-66

15. Lê Thị Thanh Tâm, Nguyễn Thị Điệp, Ngô Trung Dũng, và cs. Rối loạn lipid máu và nguy cơ mắc bệnh động mạch vành ở bệnh nhân suy thận mạn giai đoạn cuối lọc máu chu kỳ tại Bệnh viện Thận Hà Nội theo thang điểm Framingham. *Tạp chí Y học Việt Nam*. 2024;538(1):363-367. doi:10.51298/vmj.v538i1.9394

## Summary

### **A PRELIMINARY STUDY OF THE ASSOCIATION BETWEEN THE *PCSK9* rs505151 POLYMORPHISM AND DYSLIPIDEMIA IN PATIENTS WITH END-STAGE CHRONIC KIDNEY DISEASE UNDERGOING MAINTENANCE HEMODIALYSIS**

The *PCSK9* gene plays an important role in lipid metabolism, but evidence regarding the association between the rs505151 polymorphism and dyslipidemia in patients with end-stage chronic kidney disease (ESCKD) remains limited. This descriptive cross-sectional study was conducted on 103 patients with ESCKD undergoing maintenance hemodialysis between May 2025 and December 2025 to characterize the genotype distribution of the *PCSK9* rs505151 polymorphism and examine its association with serum lipid parameters. The AA genotype was predominant, accounting for 92.2% of the study population, whereas the heterozygous AG genotype accounted for 7.8%, with a G allele frequency of 3.9%. No GG genotype was identified. The overall prevalence of dyslipidemia was 95.1% and reduced HDL-C was the most common abnormality at 74.5%. Patients carrying the AG genotype had higher levels of TC, LDL-C, and non-HDL-C compared with those with the AA genotype ( $p < 0.05$ ). In multivariable linear regression analysis, the G allele of the *PCSK9* rs505151 polymorphism suggested an independent association with several lipid components in patients with ESCKD undergoing maintenance hemodialysis. These findings should be confirmed in studies with larger sample sizes and longitudinal designs.

**Keywords:** rs505151 polymorphism, *PCSK9* gene, dyslipidemia, end-stage renal disease, maintenance hemodialysis.