

ĐẶC ĐIỂM ĐA HÌNH rs1042034 CỦA GEN APOB VÀ TĂNG CHOLESTEROL MÁU Ở NGƯỜI BỆNH NGUY CƠ TIM MẠCH CAO VÀ RẤT CAO

Nguyễn Thị Ngọc Bích^{1,✉}, Phan Hữu Hên², Đoàn Thị Kim Châu³

¹Bệnh viện FV

²Bệnh viện Chợ Rẫy

³Trường Đại học Y Dược Cần Thơ

Dựa trên các dữ liệu về gen di truyền với nồng độ cholesterol máu, nghiên cứu này khảo sát liên quan đa hình rs1042034 của gen APOB với nồng độ cholesterol máu ở bệnh khoẻ mạnh và bệnh có nguy cơ tim mạch cao. Nghiên cứu bệnh–chứng được thực hiện trên 64 bệnh nhân, gồm nhóm chứng khoẻ mạnh và nhóm bệnh tăng cholesterol máu có nguy cơ tim mạch cao hoặc rất cao tại Bệnh viện FV từ tháng 05/2025 đến tháng 01/2026. Kiểu gen đa hình rs1042034 được xác định bằng real-time PCR. Kết quả cho thấy tỷ lệ kiểu gen CT ở nhóm bệnh cao hơn có ý nghĩa so với nhóm chứng (82,4% so với 17,6%; $p = 0,002$). Không ghi nhận sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa hai kiểu gen CC và CT với huyết áp tâm thu, chỉ số khối cơ thể, cholesterol toàn phần, triglycerid và HDL-C. Tuy nhiên, nồng độ LDL-C khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa hai kiểu gen ($p = 0,045$). Kiểu gen CT của đa hình rs1042034 gen APOB có thể liên quan đến tăng LDL-C, gợi ý tăng nguy cơ bệnh tim mạch do xơ vữa.

Từ khoá: rs1042034, gen APOB, tăng cholesterol máu, nguy cơ tim mạch cao, rất cao.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Tăng cholesterol máu là tình trạng tăng nồng độ cholesterol toàn phần và đặc biệt là nồng độ cholesterol trọng lượng phân tử thấp (Low-density lipoprotein cholesterol – LDL-C) có hoặc không kèm tăng triglycerid. LDL-C là dạng cholesterol gây xơ vữa chủ yếu. Các nghiên cứu cho thấy, LDL-C tăng cao gây xơ vữa động mạch liên quan đến tăng nguy cơ mắc bệnh tim mạch cũng như làm tăng nguy cơ xuất hiện các biến cố tim mạch như: đột quỵ não, đột tử do tim, nhồi máu cơ tim cấp, suy tim.¹

Gần đây, y học chính xác với gen di truyền đang rất phổ biến đặc biệt trong y học hiện đại ngày nay. Do đó, nghiên cứu về gen di truyền và tăng nồng độ cholesterol máu được quan

tâm nhiều hơn và nhiều nghiên cứu cũng chỉ ra rằng các đa hình rs1042034 của gen APOB có liên quan trực tiếp đến nồng độ cholesterol máu, nguy cơ mắc bệnh lý tim mạch và mức độ kiểm soát cholesterol máu bằng thuốc.^{2,3} Gen APOB mã hóa cho APOB nằm trên nhánh ngắn nhiễm sắc thể số 2 (2p24.1) kéo dài 43 kb, gen này được phiên mã chủ yếu ở tế bào gan (hepatocyte) và tế bào ruột (enterocyte), bản phiên mã của mRNA có chiều dài 14kb, có chu kỳ bán rã khoảng 16 giờ, bao gồm 29 exon và 28 intron. Đa hình đơn nucleotide rs1042034 là vị trí nucleotide thứ 21002409 ở nhánh ngắn của nhiễm sắc thể 2 gen APOB. Trong đó, alen tự nhiên C bị biến đổi thành T cho ra 3 kiểu gen là C/C, C/T và T/T.⁴ Sản phẩm của gen APOB này là của chylomicron và LDL, đồng thời đóng vai trò là chất liên kết của thụ thể LDL. Ở các đa hình gen APOB nguy cơ bệnh lý, các hạt LDL không thể gắn kết với thụ thể LDL, dẫn đến giảm sự loại bỏ LDL khỏi máu và làm tăng nồng

Tác giả liên hệ: Nguyễn Thị Ngọc Bích

Bệnh viện FV

Email: drngocbich83@gmail.com

Ngày nhận: 09/03/2026

Ngày được chấp nhận: 27/03/2026

độ LDL-C trong huyết tương.⁵

Trong đó, các nghiên cứu nhận thấy mối liên quan giữa đa hình rs1042034 của gen *APOB* với nồng độ LDL-C, bệnh mạch vành, nhồi máu cơ tim, bệnh thận mạn, đái tháo đường và ảnh hưởng lên hiệu quả điều trị kiểm soát lipid máu của các biện pháp điều trị thuốc và không dùng thuốc. Các nghiên cứu ghi nhận người kiểu gen TT của đa hình rs1042034 làm tăng LDL-C, tăng triglycerid, tăng chuyển hoá cholesterol sau bữa ăn so với kiểu gen CC.^{3,6} Tuy nhiên mỗi khu vực địa lý, chủng tộc đều có sự khác biệt về tần suất, mối liên quan giữa kiểu gen, alen của rs1042034 của gen *APOB*. Do đó, nghiên cứu này được thực hiện nhằm mô tả đặc điểm phân bố kiểu gen rs1042034 của gen *APOB* và đánh giá mối liên quan với các đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng ở nhóm khoẻ mạnh và nhóm nguy cơ tim mạch cao tại Việt Nam, làm cơ sở cho các nghiên cứu dịch tễ và di truyền học ứng dụng sau này về gen *APOB*.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

1. Đối tượng

Tiêu chuẩn lựa chọn

- *Nhóm bệnh*: bệnh nhân tăng cholesterol máu được phân tầng nguy cơ tim mạch cao, rất cao⁷ gồm các bệnh nhân thoả tiêu chí sau:

+ Tăng cholesterol máu: không đạt mục tiêu LDL-c sau khi phân tầng nguy cơ tim mạch (nồng độ LDL-C ≥ 70 mg/dl nếu bệnh nhân được phân tầng nguy cơ tim mạch cao hoặc nồng độ LDL-C ≥ 55 mg/dl nếu bệnh nhân được phân tầng nguy cơ tim mạch rất cao).

+ Nguy cơ tim mạch cao: cholesterol toàn phần > 8 mmol/L (> 310 mg/dL), LDL-C $> 4,9$ mmol/L (> 190 mg/dL), hoặc huyết áp $\geq 180/110$ mmHg; bệnh thận mạn mức độ trung bình khi độ lọc cầu thận ước đoán (eGFR) 30 - 59 mL/ph/1,73m² da); đái tháo đường típ 2 với thời

gian mắc 10 - 20 năm.

+ Nguy cơ tim mạch rất cao.

• Bệnh nhân có bệnh tim mạch do xơ vữa biểu hiện trên lâm sàng như: tiền sử hội chứng vành cấp (nhồi máu cơ tim hoặc đau thắt ngực không ổn định), đau thắt ngực ổn định, tiền sử tái thông động mạch vành (PCI, CABG hoặc các thủ thuật tái thông động mạch vành khác), đột quy, cơn thiếu máu não thoáng qua (TIA), bệnh động mạch ngoại biên.

• Bệnh nhân có bệnh tim mạch do xơ vữa biểu hiện trên cận lâm sàng như: mảng xơ vữa lớn trên hình chụp mạch vành hoặc CT-scan (bệnh nhiều nhánh động mạch vành với hai động mạch vành chính hẹp $> 50\%$).

• Bệnh thận mạn mức độ nặng (eGFR < 30 mL/ph/1,73m² da). Đái tháo đường (ĐTĐ) có tổn thương cơ quan đích nghiêm trọng (eGFR < 45 ml/phút/1,73m² bất kể albumin niệu hoặc eGFR 45 - 59 ml/phút/1,73m² kèm microalbumin niệu hoặc có protein niệu > 300 mg/g, giai đoạn A3 hoặc có bệnh vi mạch ở ít nhất 3 vị trí khác nhau).

Nhóm chứng: người khoẻ mạnh: không bệnh lý tim mạch xơ vữa trước đó, không sử dụng thuốc điều trị rối loạn lipid máu và không bệnh lý đồng mắc khác.

Tiêu chuẩn loại trừ

- Bệnh nhân đang có những bệnh cấp tính nặng: suy tim cấp, nhồi máu cơ tim cấp, viêm phổi nặng, đột quy cấp.

- Bệnh nhân đang mang thai.

- Bệnh nhân không đồng ý tham gia nghiên cứu, bệnh nhân không đủ thông tin cần thiết để tiến hành nghiên cứu.

2. Phương pháp

Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu bệnh chứng.

Cỡ mẫu và chọn mẫu: Phương pháp chọn mẫu thuận tiện. Từ tháng 05/2025 đến tháng 01/2026, chúng tôi tuyển chọn được 64 người

thỏa điều kiện tham gia vào nghiên cứu, trong đó 32 bệnh nhân nhóm bệnh và 32 bệnh nhân nhóm khỏe mạnh.

Nội dung nghiên cứu

Đặc điểm chung gồm: tuổi, giới tính, chỉ số vòng eo, chỉ số khối cơ thể (BMI), huyết áp tâm thu/tâm trương lúc khám.

Đặc điểm một số thông số sinh hóa máu: cholesterol toàn phần [TC] (mg/dL), LDL-C (mg/dL), lipoprotein cholesterol tỷ trọng cao - HDL-C (mg/dL) và triglyceride (mg/dL).

Đặc điểm của đa hình rs1042034 gen *APOB* gồm 3 kiểu gen chính: CC, CT, TT.

Quy trình tiến hành nghiên cứu

1. Bệnh nhân được thăm khám lâm sàng, hỏi bệnh sử, tiền sử, thông tin từ hồ sơ khám bệnh, toa thuốc cũ, các kết quả cận lâm sàng được ghi nhận và điền vào phiếu thu thập số liệu.

2. Mỗi bệnh nhân thỏa tiêu chuẩn chọn mẫu được lấy 2 mL máu ngoại biên để tiến hành xác định kiểu gen của đa hình rs1042034 thuộc gen *APOB*. DNA tổng số được tách chiết từ máu ngoại biên bằng bộ kit Toppure® Blood DNA Extraction Kit (ABT, Việt Nam), theo đúng quy trình và hướng dẫn của nhà sản xuất; Công ty chịu trách nhiệm xử lý mẫu là Công Ty Cổ Phần Phù Sa Genomics, địa chỉ: K1.15-16, đường Võ Nguyên Giáp, P. Hưng Phú, TP. Cần Thơ. Kiểu gen của đa hình rs1042034 được xác định bằng kỹ thuật phản ứng chuỗi khuếch đại theo thời gian thực (real-time PCR) sử dụng bộ mồi và TaqMan probe đặc hiệu đã được thiết kế sẵn cho vị trí đột biến này. Mẫu DNA đạt yêu cầu khi có nồng độ ≥ 20 ng/ μ L và độ tinh khiết OD_{260/280} trong khoảng 1,8 – 2,0. Đoạn gen mục tiêu được khuếch đại bằng phản ứng PCR với cặp mồi đặc hiệu tạo sản phẩm có kích thước 600 bp, trong đó vị trí đa hình nằm ở trung tâm đoạn khuếch đại. Sản phẩm PCR được đánh giá bằng điện di agarose và được chấp nhận khi xuất hiện một băng duy nhất, rõ nét, không

có sản phẩm phụ hoặc hiện tượng smear. Giải trình tự được thực hiện bằng phương pháp Sanger. Dữ liệu được phân tích bằng phần mềm BioEdit v7.7.1 và Variant Reporter™ v2.0. Trình tự được chấp nhận khi chiều dài đọc hiệu quả (LOR) đạt $\geq 90\%$ chiều dài thiết kế và vị trí SNP nằm trong vùng có chất lượng base (QVB) ≥ 20 . Phản ứng PCR được thực hiện trong tổng thể tích 25 μ L, bao gồm DNA khuôn sau tách chiết, primer mix, probe gắn huỳnh quang (FAM/HEX) và PCR master mix. Các tín hiệu huỳnh quang (FAM/HEX) được ghi nhận để phân loại kiểu gen đồng hợp tử trội (CC), dị hợp tử (CT) và đồng hợp tử lặn (TT).

Phương pháp xử lý số liệu

Số liệu được xử lý và phân tích bằng phần mềm SPSS phiên bản 26.0. Phân phối của biến định lượng được kiểm định bằng kiểm định Kolmogorov-Smirnov và Shapiro-Wilk, các biến có phân phối chuẩn được trình bày dưới dạng trung bình (TB) \pm độ lệch chuẩn (ĐLC) hoặc trung vị (khoảng tứ phân vị-IQR) khi phân phối không chuẩn. Biến định tính được biểu diễn bằng tần số và tỷ lệ phần trăm. Các phép kiểm định Student's t-test, Mann-Whitney U test, Chi-square hoặc Fisher's exact (khi có trên 20% số ô có tần số vọng trị nhỏ hơn 5 hoặc có bất kỳ ô nào có tần số vọng trị nhỏ hơn 1) được sử dụng để so sánh sự khác biệt giữa các nhóm. Sự khác biệt được xem là có ý nghĩa thống kê khi giá trị $p < 0,05$ với mức tin cậy 95%. Cân bằng Hardy-Weinberg được đánh giá bằng kiểm định Chi-square.

3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu đã được chấp thuận của Hội đồng đạo đức trong nghiên cứu y sinh học Trường Đại học Y Dược Cần Thơ, số 25.270. HV/PCT-HĐĐĐ ngày 30/06/2025.

III. KẾT QUẢ

Chúng tôi đã tiến hành nghiên cứu trên 64 bệnh trong đó 32 bệnh nhân khỏe mạnh và 32

bệnh nhân tăng cholesterol máu có nguy cơ tim mạch cao, rất cao ghi nhận kết quả.

1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Bảng 1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

	Đặc điểm chung	Nhóm chứng n, (%)	Nhóm bệnh n, (%)	Giá trị p ^a
Tuổi	< 50	17 (73,9)	6 (26,1)	0,008
	50 - 69	13 (41,9)	18 (58,1)	
	≥ 70	2 (20)	8 (80)	
Giới tính	Nam	14 (43,8)	18 (56,2)	0,317
	Nữ	18 (56,2)	14 (43,8)	
Hút thuốc lá	Có	1 (20)	4 (80)	0,162
	Không	31 (52,5)	28 (47,5)	
Vòng eo	Nguy cơ cao*	2	3	0,642
	Nguy cơ thấp	30	29	
Chỉ số khối cơ thể (BMI)	Thừa cân – béo phì**	11	24	0,001
	Bình thường	21	8	

*Nhóm vòng eo nguy cơ cao: WC ≥ 0,8 m (nữ), ≥ 0,9 m (nam); ** BMI ≥ 23 kg/m²; p < 0,05: sự khác biệt có ý nghĩa thống kê; ^aChi-square test

Trong 64 đối tượng nghiên cứu (32 chứng, 32 bệnh), nhóm bệnh có tỷ lệ ≥ 70 tuổi cao hơn rõ rệt so với nhóm chứng (80% so với 20%), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (p = 0,008). Tỷ lệ thừa cân – béo phì ở nhóm bệnh cao hơn đáng kể so với nhóm chứng (p = 0,001). Không ghi

nhận sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa hai nhóm về giới tính, hút thuốc lá và vòng eo (p > 0,05).

2. Đặc điểm về cận lâm sàng của đối tượng nghiên cứu

Bảng 2. Đặc điểm về cận lâm sàng của đối tượng nghiên cứu

Đặc điểm huyết áp và sinh hoá	Nhóm chứng	Nhóm bệnh	p
Huyết áp tâm thu, TB ± ĐLC	119,88 ± 18,18	131,75 ± 20,76	0,018 ^b
Huyết áp tâm trương, trung vị (IQR)	74,91 (28,45)	79,81 (38,22)	0,149 ^c
LDL-C, TB ± ĐLC	128,81 ± 24,78	155,63 ± 59,38	0,022 ^b
Triglycerid, trung vị (IQR)	129,31 (22,84)	356,09 (42,16)	0,04 ^c
Cholesterol toàn phần, trung vị (IQR)	207,47 (27,2)	244,06 (37,8)	0,046 ^c
HDL-C, TB ± ĐLC	57,44 ± 11,92	48,41 ± 12,87	0,005 ^b

^bStudent's t-test, ^cMann–Whitney U test

Kết quả cho thấy nhóm bệnh có huyết áp tâm thu cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng ($131,75 \pm 20,76$ so với $119,88 \pm 18,18$; $p = 0,018$). Các chỉ số cholesterol máu ở nhóm bệnh gồm LDL-C, Triglycerid và Cholesterol

toàn phần cao hơn, còn HDL-C thấp hơn rõ rệt so với nhóm chứng ($p < 0,05$).

3. Mối liên quan giữa đa hình rs1042034 gen *APOB* với các đặc điểm huyết áp và sinh hoá máu của đối tượng nghiên cứu

Bảng 3. Đặc điểm đa hình rs1042034 gen *APOB* của đối tượng nghiên cứu

Đặc điểm kiểu gen		Nhóm bệnh n (%)	Nhóm chứng n (%)	Giá trị p	OR KTC 95%
Kiểu gen	CT	14 (82,6)	3 (17,4)	0,002 ^a	7,51 (1,89 - 29,84)
	CC	18 (38,3)	29 (61,7)		

KTC: khoảng tin cậy

Kết quả cho thấy phân bố đa hình rs1042034 gen *APOB* khác biệt có ý nghĩa giữa hai nhóm ($p = 0,002$). Kiểu gen CT gặp nhiều ở nhóm bệnh (82,6%) so với nhóm chứng (17,6%), trong khi kiểu gen CC chủ yếu gặp ở nhóm chứng; chưa

ghi nhận kiểu gen TT ở đối tượng nghiên cứu. Người mang kiểu gen CT nguy cơ cao gấp 7,51 lần so với kiểu gen CC (OR = 7,51; KTC 95%: 1,89 – 29,84).

Bảng 4. Liên quan giữa đa hình rs1042034 gen *APOB* và đặc điểm huyết áp, sinh hoá máu

Đặc điểm	Tổng	Huyết áp tâm thu	LDL-C	Triglycerid	Cholesterol toàn phần	HDL-C	
Kiểu gen	CT	17	$131,0 \pm 16,5$	$161,7 \pm 69,9$	397,9 (38,3)	250,7 (37,3)	$50,1 \pm 15,8$
	CC	47	$123,9 \pm 21,2$	$135,1 \pm 33,8$	186,5 (31,9)	216,7 (30,7)	$53,9 \pm 12$
Giá trị p			0,221 ^b	0,045 ^b	0,093 ^c	0,103 ^c	0,318 ^b

^bStudent's t-test, ^cMann-Whitney U test

Kiểu gen CT có xu hướng cholesterol toàn phần và triglyceride cao hơn so với kiểu gen CC, tuy nhiên các khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa kiểu gen CT với CC về LDL-C máu ($161,7 \pm 69,9$ so với $135,1 \pm 33,8$) với $p = 0,045$.

Phân tích hồi quy logistic đa biến cho thấy kiểu gen CT của rs1042034 liên quan có ý nghĩa thống kê với nguy cơ tăng cholesterol máu (OR = 6,67; $p = 0,021$). Ngoài ra, tuổi ≥ 50 và thừa cân/béo phì cũng là các yếu tố liên quan độc lập với nguy cơ bệnh (lần lượt OR = 6,94; $p = 0,008$ và OR = 9,26; $p = 0,002$).

Bảng 5. Phân tích hồi quy logistic đa biến các yếu tố liên quan đến tăng cholesterol máu

	Đặc điểm	OR	KTC 95%	Giá trị p
<i>Kiểu gen</i>	CT	6,67	(1,33 – 33,40)	0,021
	CC	1		
<i>Tuổi</i>	≥ 50 tuổi	6,94	(1,65 – 29,16)	0,008
	< 50 tuổi	1		
<i>Giới tính</i>	Nam	1,23	(0,34 – 4,49)	0,749
	Nữ	1		
<i>BMI</i>	Thừa cân/béo phì	9,26	2,29 – 37,49	0,002
	Bình thường	1		

IV. BÀN LUẬN

Trong nghiên cứu của chúng tôi gồm 64 đối tượng (32 nhóm chứng, 32 nhóm bệnh tăng cholesterol máu nguy cơ tim mạch cao/rất cao), nhóm bệnh có tỷ lệ ≥ 70 tuổi cao hơn có ý nghĩa so với nhóm chứng (80% so với 20%; $p = 0,008$). Đồng thời, nhóm < 50 tuổi chiếm ưu thế ở nhóm chứng (73,9%), cho thấy tuổi cao là yếu tố liên quan mạnh với tình trạng rối loạn lipid nặng trong quần thể nghiên cứu. Kết quả này phù hợp với đặc điểm dân số trong các nghiên cứu bệnh lý tim mạch do đa hình *APOB*. Nghiên cứu của chúng tôi tương đồng với nghiên cứu của Xiao và cộng sự tại Trung Quốc trên 488 bệnh nhân đột quy thiếu máu não tại Trung Quốc, tuổi trung bình nhóm bệnh là $63,96 \pm 11,06$, cao hơn rõ rệt nhóm chứng ($50,36 \pm 7,89$; $p < 0,001$).⁶ Tương tự, Zhou và cộng sự tại Trung Quốc ghi nhận các bệnh nhân đột quy thiếu máu não nam giới có tuổi trung bình trên 60 tuổi.⁸ Điều này cho thấy yếu tố tuổi cao là nền tảng sinh học quan trọng trong biểu hiện lâm sàng của rối loạn lipid và bệnh lý xơ vữa. Nghiên cứu của chúng tôi không ghi nhận sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa hai nhóm về hút thuốc ($p = 0,162$) và vòng eo nguy cơ cao ($p = 0,642$). Điều này cho thấy các yếu tố nguy cơ truyền thống này được phân bố tương đối

đồng đều giữa hai nhóm, làm giảm khả năng gây nhiễu khi phân tích mối liên quan giữa đa hình rs1042034 và tăng cholesterol máu.

Chúng tôi ghi nhận tỷ lệ thừa cân béo phì ở nhóm bệnh cao hơn rõ rệt so với nhóm chứng (24 so với 11; $p = 0,001$). Đây là yếu tố khác biệt có ý nghĩa thống kê mạnh nhất trong bảng đặc điểm chung. Kết quả này phù hợp với cơ chế sinh bệnh học đã được mô tả trong các nghiên cứu *APOB*. Trong nghiên cứu của Gu và cộng sự tại Trung Quốc, BMI là yếu tố góp phần mạnh vào nguy cơ tăng lipid máu ($p < 0,0001$).⁹ Mặt khác, nghiên cứu của Zhang và cộng sự tại Trung Quốc cho thấy biến thể rs1042034 liên quan đến nồng độ triglyceride cao hơn ở người mang alen A, đặc biệt ở nữ giới.³

Trong nghiên cứu của chúng tôi, huyết áp tâm thu (HATT) ở nhóm bệnh cao hơn có ý nghĩa so với nhóm chứng ($131,75 \pm 20,76$ mmHg so với $119,88 \pm 18,18$ mmHg; $p = 0,018$), trong khi huyết áp tâm trương không khác biệt có ý nghĩa ($79,81 \pm 12,42$ so với $74,91 \pm 14,36$ mmHg; $p = 0,149$). Trong nghiên cứu của Gu và cộng sự, tăng huyết áp được ghi nhận là yếu tố nguy cơ tim mạch thường đi kèm.⁹ Tương tự, nghiên cứu của Aceves-Ramírez và cộng sự cũng ghi nhận bệnh nhân hội chứng vành cấp có nhiều yếu tố nguy cơ tim mạch đồng mắc, bao gồm

tăng huyết áp và rối loạn lipid máu.¹⁰ Trong nghiên cứu của chúng tôi, nồng độ LDL-C ở nhóm bệnh cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng ($155,63 \pm 59,38$ mg/dL so với $128,81 \pm 24,78$ mg/dL; $p = 0,022$). Mức chênh lệch trung bình $26,82$ mg/dL giữa hai nhóm là có ý nghĩa lâm sàng. Nghiên cứu của chúng tôi tương đồng với nghiên cứu của Gu và cộng sự trên 336 người bệnh nguy cơ tim mạch cao và 295 nhóm chứng khỏe mạnh, cũng ghi nhận LDL-C ở nhóm bệnh nhân nguy cơ tim mạch cao có ý nghĩa với nhóm chứng với $2,12 \pm 0,93$ so với $1,87 \pm 0,62$ với mức ý nghĩa $p < 0,001$.⁹ Điều này củng cố vai trò của LDL-C như một yếu tố trung tâm trong sinh bệnh học xơ vữa. Điều này tương đồng với mức LDL-C trung bình $155,63$ mg/dL ở nhóm bệnh trong nghiên cứu của chúng tôi. Sự nhất quán này cho thấy LDL-C cao là đặc điểm phổ biến ở các quần thể bệnh lý xơ vữa động mạch. Trong nghiên cứu của chúng tôi, nồng độ triglyceride ở nhóm bệnh cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng ($356,09 \pm 607,44$ mg/dL so với $129,31 \pm 76,91$ mg/dL; $p = 0,04$). Mặc dù độ lệch chuẩn lớn cho thấy sự phân bố không đồng đều, nhưng mức trung bình cao gấp gần 3 lần nhóm chứng phản ánh tình trạng rối loạn lipid hỗn hợp thường gặp ở bệnh nhân nguy cơ tim mạch cao. Kết quả này phù hợp với nghiên cứu của Gu và cộng sự ghi nhận triglycerid ở nhóm nguy cơ tim mạch cao ($2,36 \pm 1,33$) cao hơn có ý nghĩa so với nhóm chứng ($1,24 \pm 0,43$) với mức ý nghĩa $p < 0,001$. Cholesterol toàn phần ở nhóm bệnh cao hơn có ý nghĩa so với nhóm chứng ($244,06 \pm 95,60$ mg/dL so với $207,47 \pm 35,06$ mg/dL; $p = 0,046$), mức chênh lệch gần 37 mg/dL cho thấy tình trạng tăng cholesterol máu rõ rệt ở nhóm bệnh. Kết quả này tương đồng với nghiên cứu của Gu và cộng sự, trong đó cholesterol toàn phần ở nhóm đột quỵ cao hơn đáng kể so với nhóm chứng $4,25 \pm 1,24$ mmol/L so với $3,52 \pm 0,77$ mmol/L; $p < 0,001$.⁹

Phân bố kiểu gen của đa hình rs1042034 gen *APOB* trong nhóm chứng phù hợp với cân bằng Hardy–Weinberg ($\chi^2 = 0,08$; $p = 0,78$). Trong nghiên cứu của chúng tôi, phân bố đa hình rs1042034 khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa hai nhóm ($p = 0,002$). Kiểu gen CT gặp chủ yếu ở nhóm bệnh ($14/17$; $82,6\%$), trong khi kiểu gen CC chiếm ưu thế ở nhóm chứng ($29/47$; $61,7\%$). Không ghi nhận kiểu gen TT trong quần thể nghiên cứu. Người mang kiểu gen CT có nguy cơ tăng cholesterol máu nguy cơ tim mạch cao/rất cao gấp 7,51 lần so với kiểu gen CC (OR = 7,51; KTC 95%: 1,89 – 29,84). Kết quả này phù hợp với xu hướng được ghi nhận trong nhiều nghiên cứu quốc tế và tương đồng với nghiên cứu của Zhou và cộng sự, ghi nhận alen T của rs1042034 làm tăng nguy cơ đột quỵ thiếu máu não với OR = 1,29 (95%CI: 1,02 – 1,63; $p = 0,030$).⁸ Kết quả nghiên cứu cũng tương đồng với nghiên cứu của Gu và cộng sự trên 336 bệnh nhân nguy cơ tim mạch cao và 295 chứng khỏe mạnh, so với kiểu gen GG (~CC) hoặc AA (~TT), người mang kiểu gen AG và AG+AA của rs1042034 có nguy cơ tăng cholesterol máu cao hơn lần lượt 1,67 lần (KTC 95%: 1,20 – 2,33) và 1,63 lần (KTC 95%: 1,19 – 2,24).⁹ Zhang và cộng sự nghiên cứu trên hai quần thể Maonan và Han cũng ghi nhận phân bố kiểu gen khác biệt giữa các nhóm lipid máu ($p < 0,05$), so với kiểu gen GG người mang kiểu gen AG+ AG+AA của rs1042034 có nguy cơ tăng triglycerid (mmol/L) máu cao hơn là 1,34 (0,91) so với 1,21 (0,78).³ Điều này cho thấy biến thể rs1042034 có thể ảnh hưởng đến kiểu hình lipid máu. Ngược lại, trong nghiên cứu của Wang và cộng sự trên 349 người trưởng thành khỏe mạnh, phân bố rs1042034 không liên quan đáng kể đến cholesterol máu sau thử nghiệm ăn nhiều chất béo ($p > 0,05$) và với nghiên cứu của Xiao và cộng sự ở bệnh nhân đột quỵ não, chưa ghi nhận ý nghĩa thống kê giữa bệnh nhân mang

alen T trong đa hình rs1042034 là tăng nguy cơ nhồi máu não so với alen C với mức ý nghĩa $p = 0,467$.^{5,11} Điều này cho thấy tác động của biến thể có thể rõ rệt hơn trong bối cảnh bệnh lý so với quần thể khỏe mạnh. Trong nghiên cứu của Aceves-Ramírez và cộng sự trên bệnh nhân có hội chứng vành cấp nhóm bệnh nhân khỏe mạnh ($n = 600$), gen TT so với gen CT và CC của đa hình rs1042034 cho thấy vai trò bảo vệ với $OR = 0,490$ (95%KTC: 0,25 – 0,93; $p = 0,028$).¹⁰ Sự khác biệt về hướng tác động có thể liên quan đến yếu tố dân tộc (quần thể Mexico so với châu Á), thiết kế nghiên cứu và kiểu hình bệnh được khảo sát. Trong nghiên cứu của chúng tôi, người mang kiểu gen CT có: LDL-C cao hơn có ý nghĩa so với CC ($161,7 \pm 69,9$ so với $135,1 \pm 33,8$ mg/dL; $p = 0,045$). Triglyceride và cholesterol toàn phần có xu hướng cao hơn nhưng chưa đạt ý nghĩa thống kê ($p = 0,093$ và $p = 0,103$). HDL-C thấp hơn nhưng không có ý nghĩa ($p = 0,318$). Kết quả này tương đồng với Zhang và cộng sự khi ghi nhận alen biến thể liên quan tăng triglyceride ($p < 0,05$), cũng như với Gu và cộng sự khi cho thấy rs1042034 liên quan tăng lipid máu ($p < 0,05$).^{3,9} Như vậy, kết quả của chúng tôi gợi ý rằng kiểu gen CT của đa hình rs1042034 có thể ảnh hưởng đến chuyển hóa cholesterol máu, từ đó làm tăng LDL-C - yếu tố nguy cơ trung tâm của xơ vữa động mạch.

Nghiên cứu của chúng tôi có một số hạn chế cần được xem xét. Thứ nhất, cỡ mẫu tương đối nhỏ có thể làm giảm độ mạnh thống kê. Thứ hai, phương pháp chọn mẫu thuận tiện tại một trung tâm có thể gây sai lệch chọn mẫu và hạn chế tính đại diện của quần thể nghiên cứu. Thứ ba, một số biến lâm sàng và cận lâm sàng có độ phân bố rộng, làm tăng độ biến thiên của dữ liệu. Ngoài ra, không ghi nhận kiểu gen TT trong quần thể nghiên cứu, do đó chưa thể đánh giá đầy đủ vai trò của tất cả các mô hình kiểu gen của đa hình rs1042034. Mặc dù đã sử dụng hồi

quy logistic đa biến để hiệu chỉnh một số yếu tố nhiễu như tuổi, giới và BMI, không thể loại trừ hoàn toàn ảnh hưởng của các yếu tố nhiễu còn lại. Tuy nhiên kết quả của nghiên cứu cung cấp thêm bằng chứng bước đầu về vai trò tiềm năng của đa hình rs1042034 của gen *APOB* trong rối loạn lipid máu ở quần thể nghiên cứu, làm cơ sở cho các nghiên cứu với cỡ mẫu lớn hơn và thiết kế mạnh hơn trong tương lai.

V. KẾT LUẬN

Kiểu gen CT của đa hình rs1042034 gen *APOB* gợi ý liên quan đến tăng nguy cơ tăng cholesterol máu, đặc biệt là tăng LDL-C. Kiểu gen của đa hình rs1042034 gen *APOB* gợi ý như một yếu tố di truyền đánh giá, nhận diện sớm các cá thể có nguy cơ cao mắc bệnh tim mạch do xơ vữa.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Mortensen MB, Nordestgaard BG. Elevated LDL cholesterol and increased risk of myocardial infarction and atherosclerotic cardiovascular disease in individuals aged 70-100 years: a contemporary primary prevention cohort. *Lancet*. 2020;396(10263):1644-1652. doi:10.1016/S0140-6736(20)32233-9.
2. Abdulfattah SY, Al-Awadi SJ. ApoB gene polymorphism (rs676210) and its pharmacogenetics impact on atorvastatin response among Iraqi population with coronary artery disease. *J Genet Eng Biotechnol*. 2021;19(1):95. doi:10.1186/s43141-021-00193-4.
3. Zhang FH, Yin RX, Yao LM, et al. Correlation between the APOB rs1042034 SNP and blood lipid characteristics of 2 ethnic groups in China. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2019;25:1076029619892088. doi:10.1177/1076029619892088.
4. Ludwig EH, Blackhart BD, Pierotti VR, et al. DNA sequence of the human apolipoprotein B gene. *DNA*. 1987;6(4):363-372. doi:10.1089/

dna.1987.6.363.

5. Fahed AC, Nemer GM. Familial hypercholesterolemia: the lipids or the genes?. *Nutr Metab (Lond)*. 2011;8(1):23. Published 2011 Apr 22. doi:10.1186/1743-7075-8-23

6. Xiao R, Sun S, Zhang J, et al. Association analysis of APO gene polymorphisms with ischemic stroke risk: a case-control study in a Chinese Han population. *Oncotarget*. 2017;8(36):60496-60503. doi:10.18632/oncotarget.15549.

7. Hội Tim mạch học Việt Nam. *Khuyến cáo chẩn đoán và điều trị rối loạn lipid máu*. 2024.

8. Zhou F, Guo T, Zhou L, et al. Variants in the APOB gene were associated with ischemic stroke susceptibility in Chinese Han male population. *Oncotarget*. 2018;9(2):2249-2254. doi:10.18632/oncotarget.23369.

9. Gu QL, Han Y, Lan YM, et al. Association between polymorphisms in the APOB gene and hyperlipidemia in the Chinese Yugur population. *Braz J Med Biol Res*. 2017;50(11):e6613. doi:10.1590/1414-431X20176613.

10. Aceves-Ramírez M, Valle Y, Casillas-Muñoz F, et al. Analysis of the APOB gene and apolipoprotein B serum levels in a Mexican population with acute coronary syndrome: association with the single nucleotide variants rs1469513,rs673548,rs676210,andrs1042034. *Genet Res (Camb)*. 2022;2022:4901090. doi:10.1155/2022/4901090.

11. Wang YE, Kirschke CP, Woodhouse LR, et al. SNPs in apolipoproteins contribute to sex-dependent differences in blood lipids before and after a high-fat dietary challenge in healthy U.S. adults. *BMC Nutr*. 2022;8(1):95. doi:10.1186/s40795-022-00592-x.

Summary

POLYMORPHISM CHARACTERISTICS OF rs1042034 IN THE APOB GENE AMONG PATIENTS WITH HYPERCHOLESTEROLEMIA AND HIGH OR VERY HIGH CARDIOVASCULAR RISK

Based on evidence regarding the association between genetic variants and blood cholesterol levels, this study investigated the relationship between the rs1042034 polymorphism of the APOB gene and blood cholesterol levels in healthy individuals and patients with high cardiovascular risk. A case-control study was conducted on 64 participants, including a healthy control group and a patient group with hypercholesterolemia at high or very high cardiovascular risk at FV Hospital from May 2025 to January 2026. The rs1042034 polymorphism genotype was determined using real-time PCR. The results showed that the frequency of the CT genotype was significantly higher in the patient group than in the control group (82.4% vs 17.6%; $p = 0.002$). There was no statistically significant difference observed between the CC and CT genotypes regarding systolic blood pressure, BMI, total cholesterol, triglycerides, and HDL-C levels. However, LDL-C levels differed significantly between the two genotypes ($p = 0.045$). The CT genotype of the APOB rs1042034 polymorphism may be associated with elevated LDL-C levels, suggesting a potential increase in the risk of atherosclerotic cardiovascular disease.

Keywords: rs1042034, APOB gene, hypercholesterolemia, high cardiovascular risk, very high cardiovascular risk.