

# MỐI LIÊN QUAN GIỮA ĐA HÌNH RS1800629 GEN *TNFA* VỚI SIRS VÀ ĐIỂM BISAP Ở NGƯỜI BỆNH VIÊM TỤY CẤP

Tiêu Văn Cường và Thái Thị Hồng Nhung✉

Trường Đại học Y Dược Cần Thơ

Viêm tụy cấp là bệnh lý có diễn tiến lâm sàng đa dạng, trong đó một số trường hợp có thể nhanh chóng tiến triển nặng. Nghiên cứu mô tả cắt ngang có phân tích, thực hiện trên 58 người bệnh viêm tụy cấp nhằm khảo sát mối liên quan giữa đa hình rs1800629 của gen *TNFA* với SIRS và điểm BISAP ở người bệnh viêm tụy cấp tại Bệnh viện Đa khoa Tây Ninh từ 06/2025 đến 01/2026. Kết quả cho thấy kiểu gen GG chiếm 62,1%, GA chiếm 37,9%, alen G chiếm 81,0% và alen A chiếm 19,0%; phân bố kiểu gen phù hợp cân bằng Hardy-Weinberg. Nhóm mang kiểu gen GA có tỷ lệ SIRS và BISAP mức trung bình-nặng cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm GG. Sau hiệu chỉnh các yếu tố nhiễu, kiểu gen GA vẫn còn duy trì mối liên quan có ý nghĩa thống kê với SIRS và BISAP mức trung bình-nặng, trong khi alen A liên quan với BISAP mức trung bình-nặng. Kết quả này gợi ý đa hình rs1800629 của gen *TNFA* có liên quan với một số biểu hiện viêm toàn thân sớm ở người bệnh viêm tụy cấp, bao gồm hội chứng đáp ứng viêm toàn thân (SIRS) và điểm BISAP mức trung bình-nặng.

**Từ khóa:** Đa hình rs1800629, gen *TNFA*, SIRS, điểm BISAP, viêm tụy cấp.

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Viêm tụy cấp (VTC) là một trong những bệnh lý đường tiêu hóa thường gặp và là nguyên nhân quan trọng dẫn đến nhập viện cấp cứu, với gánh nặng đáng kể về lâm sàng và chi phí điều trị. Đồng thời, tỷ lệ mắc đang tăng khoảng 2 – 5% mỗi năm và dao động 3,4 – 73,4/100.000 dân trên toàn cầu.<sup>1</sup> Việc tiên lượng sớm vẫn còn là thách thức vì bệnh có nguy cơ diễn tiến không đồng nhất giữa các người bệnh và có thể tiến triển nhanh sang các biến chứng toàn thân, suy đa cơ quan.<sup>2</sup> Theo phân loại Atlanta sửa đổi 2013, viêm tụy cấp được phân mức độ thành nhẹ, trung bình-nặng và nặng, trong đó thể nặng được xác định khi có suy tạng kéo dài trên 48 giờ.<sup>2,3</sup> Ước tính có khoảng 20 – 30% người bệnh viêm tụy cấp tiến

triển đến thể trung bình-nặng hoặc nặng, đi kèm nguy cơ biến chứng và tử vong cao hơn. Do đó, việc xác định sớm các yếu tố nguy cơ liên quan đến diễn tiến nặng là cần thiết trong thực hành lâm sàng.<sup>4</sup> Tuy nhiên, các công cụ hiện có vẫn chưa phản ánh hoàn toàn chính xác mức độ nặng quan sát được ở từng người bệnh. Bên cạnh các thang điểm lâm sàng và cận lâm sàng, ngày càng có nhiều bằng chứng cho thấy đáp ứng viêm và yếu tố di truyền có thể góp phần quyết định sự khác biệt về diễn tiến bệnh ngay từ giai đoạn sớm.<sup>3,4</sup>

TNF $\alpha$  (tumor necrosis factor alpha) là một trong những cytokine tiền viêm được giải phóng sớm từ đại thực bào và các tế bào tụy bị tổn thương, giữ vai trò quan trọng trong khởi phát và khuếch đại đáp ứng viêm ở người bệnh viêm tụy cấp.<sup>4</sup> Chất trung gian này thúc đẩy hoạt hóa đại thực bào và bạch cầu trung tính, làm tăng sản xuất các cytokine khác như IL-1 $\beta$ , IL-6 và các chemokine. Đồng thời góp phần gây tổn thương tế bào tụy và nội mô mạch máu,

Tác giả liên hệ: Thái Thị Hồng Nhung

Trường Đại học Y Dược Cần Thơ

Email: tthongnhung@ctump.edu.vn

Ngày nhận: 23/03/2026

Ngày được chấp nhận: 15/04/2026

làm rối loạn vi tuần hoàn tụy, tăng tính thấm thành mạch và hình thành phù nề, tụ dịch.<sup>5</sup> Khi được giải phóng với nồng độ cao, *TNF $\alpha$*  có thể thúc đẩy rối loạn viêm toàn thân, hoạt hóa hội chứng đáp ứng viêm toàn thân (SIRS) và làm tăng nguy cơ suy đa cơ quan. Ở mức độ lâm sàng, một số nghiên cứu cũng ghi nhận nồng độ *TNF $\alpha$*  tuần hoàn trong giai đoạn sớm có liên quan với mức độ nặng của bệnh. *TNF $\alpha$*  đo trong vòng 24 giờ đầu có thể phân biệt viêm tụy cấp nhẹ với viêm tụy cấp nặng, và động học cytokine sớm cũng khác nhau theo các nhóm mức độ nặng.<sup>6,7</sup> Vì vậy, *TNF $\alpha$*  không chỉ là một chất trung gian tiền viêm về mặt cơ chế mà còn là một dấu ấn có ý nghĩa tiềm năng trong nhận diện sớm nhóm người bệnh có nguy cơ diễn tiến nặng.

Đặc biệt, đa hình rs1800629 (-308 G>A) tại vùng promoter của gen *TNF $\alpha$*  đã được nhiều nghiên cứu quan tâm do có khả năng ảnh hưởng đến mức độ biểu hiện *TNF $\alpha$*  và qua đó tác động đến diễn tiến lâm sàng của bệnh.<sup>4</sup> Tuy nhiên, bằng chứng hiện có vẫn chưa thống nhất. Một số nghiên cứu ghi nhận các biến thể của *TNF $\alpha$*  liên quan với nguy cơ rối loạn chức năng đa cơ quan hoặc các biểu hiện nặng của viêm tụy cấp, trong khi các nghiên cứu khác không cho thấy khác biệt rõ giữa các nhóm mức độ bệnh.<sup>8,9</sup> Đáng lưu ý, tổng quan hệ thống về di truyền học viêm tụy cấp cho thấy bằng chứng đối với các kiểu hình nặng còn thiếu tính lặp lại, nên chưa thể đưa ra kết luận chắc chắn. Hơn nữa, rs1800629 là biến thể có tính phụ thuộc quần thể, trong một phân tích phân tầng theo chủng tộc, tần suất alen A ở nhóm chứng được ghi nhận khoảng 14,9% ở người da trắng nhưng chỉ khoảng 6,3% ở người châu Á.<sup>10</sup> Điều này cho thấy kết quả từ các quần thể quốc tế chưa thể ngoại suy hoàn toàn cho từng quần thể địa phương. Theo hiểu biết hiện tại của chúng tôi, tại Việt Nam chưa có nghiên cứu được công bố về đa hình rs1800629 của

gen *TNF $\alpha$*  ở người bệnh viêm tụy cấp. Do đó, cần thực hiện nghiên cứu để làm rõ phân bố kiểu gen, alen và mối liên quan của rs1800629 với các dấu hiệu nguy cơ diễn tiến nặng sớm trong một quần thể người bệnh Việt Nam. Từ thực tiễn đó, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm khảo sát mối liên quan giữa đa hình rs1800629 của gen *TNF $\alpha$*  với SIRS và điểm BISAP ở người bệnh viêm tụy cấp.

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

### 1. Đối tượng

Người bệnh được chẩn đoán viêm tụy cấp điều trị tại khoa Nội Tiêu hóa và khoa Hồi sức tích cực chống độc, Bệnh viện Đa khoa Tây Ninh trong thời gian nghiên cứu.

#### *Tiêu chuẩn lựa chọn*

Người bệnh từ 18 tuổi trở lên, đồng ý tham gia nghiên cứu; Người bệnh được chẩn đoán viêm tụy cấp khi có tối thiểu 2/3 tiêu chuẩn (theo phân loại Atlanta sửa đổi 2013)<sup>2</sup>:

+ Đau bụng kiểu tụy: đau đột ngột vùng thượng vị lan ra sau lưng hoặc dạng đai quanh bụng, đau dữ dội, liên tục, tăng lên sau khi ăn hoặc uống rượu và giảm nhẹ ở tư thế gập người.

+ Nồng độ lipase hoặc amylase huyết thanh ít nhất gấp 3 lần giới hạn trên bình thường.

+ Các dấu hiệu đặc trưng của viêm tụy cấp trên cận lâm sàng hình ảnh học (siêu âm hoặc chụp cắt lớp vi tính, chụp cộng hưởng từ ổ bụng).

#### *Tiêu chuẩn loại trừ*

Người bệnh có bệnh lý tụy mạn tính từ trước (viêm tụy mạn, ung thư tụy, nang giả tụy đã được chẩn đoán). Người bệnh mắc bệnh tự miễn, bệnh lý ác tính, bệnh gan mạn tính, suy thận mạn giai đoạn cuối. Người bệnh viêm tụy cấp sau các thủ thuật xâm lấn vùng tụy (ERCP, nội soi đường mật tụy, phẫu thuật vùng tụy) trong vòng 1 tháng. Người bệnh đang điều trị bằng các thuốc ức chế miễn dịch, corticoid

kéo dài, hoặc đã dùng thuốc ảnh hưởng đến hoạt động cytokine trong vòng 3 tháng gần đây. Người bệnh đang mang thai hoặc có thai trong thời gian nghiên cứu.

## 2. Phương pháp

### **Thiết kế nghiên cứu**

Nghiên cứu mô tả cắt ngang có phân tích.

### **Cỡ mẫu và phương pháp chọn mẫu**

Chọn mẫu thuận tiện, phi xác suất, chúng tôi tuyển chọn được 58 người bệnh viêm tụy cấp thoả tiêu chuẩn chọn và không thoả tiêu chuẩn loại trừ tham gia vào nghiên cứu trong thời gian từ tháng 06/2025 đến tháng 1/2026.

### **Nội dung nghiên cứu**

Đặc điểm chung: tuổi, giới, chỉ số khối cơ thể (BMI [đơn vị  $\text{kg}/\text{m}^2$ ]), thời gian khởi phát đến lúc nhập viện (giờ), tiền sử hút thuốc lá, uống rượu bia, tăng huyết áp, đái tháo đường, rối loạn lipid máu.

Đặc điểm đa hình rs1800629 của gen *TNF $\alpha$* : phân bố kiểu gen (GG, GA, AA), phân bố alen (G, A).

Một số yếu tố nguy cơ ở người bệnh VTC:<sup>2</sup> tuổi, SIRS, BUN > 20 mg/dL, Hct > 44%, Creatinin > 2 mg/dL, điểm BISAP (Bedside Index for Severity in Acute Pancreatitis) trung bình–nặng. Trong đó:

- SIRS: được xác định khi có ít nhất 2 trong 4 tiêu chuẩn: nhiệt độ > 38°C hoặc < 36°C; mạch > 90 lần/phút; nhịp thở > 20 lần/phút hoặc PaCO<sub>2</sub> < 32 mmHg; bạch cầu > 12.000/mm<sup>3</sup> hoặc < 4000/mm<sup>3</sup> hoặc bạch cầu non > 10%.<sup>1</sup>

- Thang điểm BISAP: đánh giá trong 24 giờ đầu nhập viện, với 5 tiêu chí bao gồm: BUN > 25 mg/dL, Glasgow Coma Scale < 15 điểm (rối loạn tri giác), SIRS  $\geq$  2 tiêu chuẩn, tuổi > 60, có tràn dịch màng phổi trên hình ảnh học (xác định trên X-quang, chụp cắt lớp vi tính). Mỗi tiêu chí đạt được tính 1 điểm, tổng điểm từ 0 đến 5. BISAP  $\geq$  3 điểm được xem là nhóm nguy cơ trung bình–nặng.<sup>1</sup>

### **Phương pháp thu thập số liệu**

Những người bệnh tham gia được nghiên cứu viên trực tiếp phỏng vấn, thăm khám lâm sàng, các thông tin về cận lâm sàng được ghi nhận vào phiếu thu thập số liệu dựa trên hồ sơ bệnh án.

Xác định kiểu gen đa hình rs1800629 của gen *TNF $\alpha$* :

Mẫu máu ngoại vi được thu thập để tách chiết DNA bằng bộ kit GeneJET Genomic DNA Purification Kit (Thermo Scientific™, Hoa Kỳ). Đa hình rs1800629 của gen *TNF $\alpha$*  được xác định bằng kỹ thuật PCR-RFLP sử dụng enzyme giới hạn NcoI. Phản ứng PCR khuếch đại đoạn DNA mang vị trí đa hình được thực hiện qua 35 chu kỳ. Sản phẩm PCR sau khuếch đại được ủ với enzyme NcoI ở 37°C qua đêm, sau đó điện di để xác định kiểu gen. Theo nguyên lý của phản ứng cắt, alen A không bị cắt cho một băng 107 bp, trong khi alen G bị cắt thành hai đoạn 87 bp và 20 bp; do đoạn 20 bp rất ngắn nên có thể không quan sát rõ trên gel. Vì vậy, kiểu gen AA cho một băng 107 bp, kiểu gen GG cho băng 87 bp kèm đoạn 20 bp, còn kiểu gen GA cho đồng thời băng 107 bp và 87 bp kèm đoạn 20 bp.<sup>11</sup>

### **Phương pháp xử lý số liệu**

Số liệu được nhập và phân tích bằng phần mềm R phiên bản 4.5.0. Các biến định tính được trình bày dưới dạng tần số và tỷ lệ phần trăm. Các biến định lượng được kiểm tra phân bố bằng kiểm định Shapiro–Wilk và được mô tả bằng trung bình  $\pm$  độ lệch chuẩn khi có phân bố gần chuẩn. So sánh biến định lượng giữa hai nhóm được thực hiện bằng kiểm định t Student cho hai mẫu độc lập. So sánh tỷ lệ giữa các nhóm đối với các biến định tính được thực hiện bằng kiểm định Chi-square hoặc kiểm định chính xác Fisher khi thích hợp. Phân bố kiểu gen của đa hình rs1800629 được kiểm tra sự phù hợp với cân bằng Hardy–Weinberg. Mối liên quan được đánh giá bằng hồi quy logistic đơn biến và đa

biến để ước tính odds ratio (OR) và khoảng tin cậy 95% (KTC 95%). Các biến đưa vào mô hình đa biến để hiệu chỉnh gồm: tuổi, giới và thời gian khởi phát triệu chứng, còn mô hình đánh giá BISAP trung bình–nặng được hiệu chỉnh theo giới và thời gian khởi phát triệu chứng. Giá trị  $p < 0,05$  được xem là có ý nghĩa thống kê.

### 3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu đã được Hội đồng Đạo đức

trong nghiên cứu y sinh học của Trường Đại học Y Dược Cần Thơ phê duyệt (số: 25.194.HV/PCT-HĐĐĐ ngày 30 tháng 06 năm 2025).

### III. KẾT QUẢ

Trong thời gian từ tháng 06/2025 đến tháng 01/2026, tổng cộng có 58 người bệnh viêm tụy cấp thỏa tiêu chuẩn đồng ý tham gia nghiên cứu. Các kết quả được ghi nhận như sau:

**Bảng 1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu**

Đặc điểm		Tần số (n)	Tỷ lệ (%)
Tuổi (năm), trung bình (độ lệch chuẩn)		45,6 (13,9)	
Giới tính	Nam giới	43	74,1
	Nữ giới	15	25,9
BMI (kg/m <sup>2</sup> ), [TB ± ĐLC]		22,7 ± 3,6	
Thời gian khởi phát đến lúc nhập viện (giờ), [TB ± ĐLC]		18,9 ± 18,7	
Hút thuốc lá		38	65,5
Uống rượu bia		47	81,0
Tăng huyết áp		19	32,8
Đái tháo đường		5	8,6
Rối loạn lipid máu		5	8,6

Tuổi trung bình của đối tượng nghiên cứu là 45,6 ± 13,9 tuổi. Nam giới chiếm ưu thế với gần 3/4 người bệnh (74,1%). Chỉ số BMI trung bình là 22,7 ± 3,6 kg/m<sup>2</sup>. Thời gian từ khởi phát triệu chứng đến lúc nhập viện trung bình là 18,9 ±

18,7 giờ. Về các yếu tố nguy cơ và bệnh kèm, tỷ lệ hút thuốc lá và uống rượu bia khá cao, lần lượt là 65,5% và 81,0%. Tăng huyết áp gặp ở 32,8% trường hợp, đái tháo đường và rối loạn lipid máu đều chiếm tỷ lệ thấp (8,6%).

**Bảng 2. Đặc điểm đa hình rs1800629 của gen *TNFA***

Đặc điểm đa hình rs1800629		Tần số (n)	Tỷ lệ (%)
Kiểu gen* (n = 58)	GG	36	62,1
	GA	22	37,9
Kiểu Alen (2n = 116)	Alen G	94	81,0
	Alen A	22	19,0

\*Cân bằng Hardy–Weinberg,  $p = 0,182$

Kiểu gen GG chiếm tỷ lệ cao hơn kiểu gen GA, lần lượt là 62,1% và 37,9%, không ghi nhận kiểu gen AA trong nghiên cứu. Ở mức

alen, alen G chiếm ưu thế với 81,0%, alen A chiếm 19,0%. Phân bố kiểu gen phù hợp cân bằng Hardy–Weinberg ( $p = 0,182$ ).

**Bảng 3. Phân bố một số yếu tố nguy cơ ở người bệnh viêm tụy cấp theo đa hình rs1800629 của gen *TNF $\alpha$***

Đặc điểm	Kiểu gen (n = 58)			Alen (2n = 116)		
	GG	GA	p	G	A	P
Tuổi (TB $\pm$ ĐLC)	45,5 $\pm$ 11,2	45,7 $\pm$ 12,9	0,455 <sup>a</sup>	46,1 $\pm$ 11,9	45,7 $\pm$ 12,9	0,487 <sup>a</sup>
SIRS	12 (33,3)	15 (68,2)	0,010 <sup>b</sup>	39 (41,5)	15 (68,2)	0,024 <sup>b</sup>
BUN >20mg/dL	5 (13,9)	4 (18,2)	0,718 <sup>c</sup>	14 (14,9)	4 (18,2)	0,745 <sup>c</sup>
Hct >44%	20 (55,6)	10 (45,4)	0,455 <sup>b</sup>	50 (53,2)	10 (45,5)	0,637 <sup>b</sup>
Creatinin >2mg/dL	1 (2,8)	2 (9,1)	0,551 <sup>c</sup>	4 (4,3)	2 (9,1)	0,319 <sup>c</sup>
BISAP trung bình–nặng	2 (5,6)	7 (31,8)	0,020 <sup>c</sup>	11 (11,7)	7 (31,8)	0,019 <sup>c</sup>

<sup>a</sup>: Independent Sample T test, <sup>b</sup>: Chi-square test, <sup>c</sup>: Fisher's Exact

test

Khi phân tích mối liên quan giữa kiểu gen, alen với các yếu tố nguy cơ ở người bệnh VTC, kết quả cho thấy không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tuổi, BUN > 20 mg/dL, Hct > 44% và creatinin > 2 mg/dL giữa các nhóm kiểu gen và alen ( $p > 0,05$ ). Tuy nhiên, biểu hiện SIRS gặp ở nhóm mang kiểu gen GA

cao hơn so với nhóm GG (68,2% và 33,3%),  $p = 0,010$ . Tương tự, ở phân tích theo alen, tỷ lệ SIRS ở nhóm mang alen A cũng cao hơn nhóm alen G (68,2% và 41,5%) với  $p = 0,024$ . Đối với thang điểm BISAP mức trung bình–nặng, nhóm kiểu gen GA có tỷ lệ cao hơn đáng kể so với nhóm GG (31,8% so với 5,6%),  $p = 0,020$ . Phân tích theo alen cũng cho kết quả tương tự, với nhóm alen A có tỷ lệ BISAP trung

bình–nặng cao hơn nhóm alen G (31,8% so với 11,7%),  $p = 0,019$ .

**Bảng 4. Mối liên quan giữa đa hình rs1800629 của gen *TNF $\alpha$*  với biểu hiện SIRS và điểm BISAP trung bình–nặng**

Đặc điểm	Mô hình thô		Mô hình hiệu chỉnh	
	OR (KTC 95%)	p	OR (KTC 95%)	p
<i>SIRS</i>				
Kiểu gen GA	4,28 (1,37 – 13,31)	0,012	4,83 (1,24 – 18,79) <sup>a</sup>	0,023
Alen A	3,02 (1,12 – 8,10)	0,028	2,91 (0,89 – 8,70) <sup>a</sup>	0,055
<i>BISAP trung bình–nặng</i>				
Kiểu gen GA	7,93 (1,47 – 42,77)	0,016	8,38 (1,35 – 51,94) <sup>b</sup>	0,035
Alen A	3,52 (1,17 – 10,53)	0,018	3,24 (1,03 – 10,14) <sup>b</sup>	0,043

<sup>a</sup>Hiệu chỉnh với tuổi, giới và thời gian khởi phát triệu chứng

#### *<sup>b</sup>Hiệu chỉnh với giới và thời gian khởi phát triệu chứng*

Trong mô hình thô, kiểu gen GA và alen A của đa hình rs1800629 gen *TNF $\alpha$*  đều liên quan có ý nghĩa thống kê với biểu hiện SIRS và BISAP trung bình–nặng. Cụ thể, kiểu gen GA làm tăng nguy cơ SIRS với OR = 4,28; KTC 95%: 1,37 – 13,31; p = 0,012 và tăng nguy cơ điểm BISAP trung bình–nặng với OR = 7,93; KTC 95%: 1,47 – 42,77; p = 0,016. Alen A cũng làm tăng nguy cơ SIRS với OR = 3,02; KTC 95%: 1,12 – 8,10; p = 0,028 và BISAP trung bình–nặng với OR = 3,52; KTC 95%: 1,17 – 10,53; p = 0,018. Sau khi hiệu chỉnh với tuổi, giới và thời gian khởi phát triệu chứng, kiểu gen GA vẫn còn liên quan có ý nghĩa thống kê với SIRS (OR = 4,83; KTC 95%: 1,24 – 18,79; p = 0,023) và BISAP trung bình–nặng (OR = 8,38; KTC 95%: 1,35 – 51,94; p = 0,035). Trong khi đó, alen A không còn liên quan có ý nghĩa thống kê với SIRS sau hiệu chỉnh (p = 0,055), nhưng vẫn còn liên quan độc lập với BISAP trung bình–nặng (OR = 3,24; KTC 95%: 1,03 – 10,14; p = 0,043).

#### IV. BÀN LUẬN

Kết quả nghiên cứu trên 58 người bệnh viêm tụy cấp về đặc điểm đa hình rs1800629 của gen *TNF $\alpha$*  ở người bệnh VTC cho thấy phân bố kiểu gen gồm GG chiếm 62,1% và GA chiếm 37,9% (không nhận kiểu gen AA), với tần số alen G chiếm ưu thế với 81,0%, alen A chiếm 19,0%, phù hợp cân bằng Hardy–Weinberg (p = 0,182). Khi phân tích mối liên quan giữa kiểu gen, alen với SIRS và điểm BISAP ở người bệnh VTC, chúng tôi ghi nhận đa hình rs1800629 không liên quan có ý nghĩa thống kê với tuổi, BUN > 20 mg/dL, Hct > 44% và creatinin > 2 mg/dL. Tuy nhiên, nhóm mang kiểu gen GA và alen A có tỷ lệ SIRS và BISAP trung bình–nặng cao hơn có ý nghĩa thống kê so với các nhóm còn lại. Đáng chú ý, trong phân tích hồi quy logistic, kiểu gen GA vẫn còn liên quan có ý nghĩa thống

kê sau hiệu chỉnh với cả SIRS và BISAP trung bình–nặng, alen A chỉ còn duy trì mối liên quan với BISAP trung bình–nặng.

Phân bố kiểu gen và kiểu alen trong nghiên cứu của chúng tôi khá tương đồng về xu hướng với nghiên cứu của Bishehsari và cộng sự (2012), trong đó ở nhóm viêm tụy cấp, kiểu gen GG chiếm 71,0% và nhóm mang alen A (GA + AA) chiếm 29,0%.<sup>4</sup> Tuy nhiên, kết quả này khác rõ với nghiên cứu của Ozhan và cộng sự (2010) ở Thổ Nhĩ Kỳ ghi nhận alen A là alen thường gặp hơn với 61,6%.<sup>8</sup> Các khác biệt này có thể được giải thích do biến thiên di truyền giữa các quần thể, vì rs1800629 là đa hình có tần suất alen thay đổi theo chủng tộc, dữ liệu đối chiếu theo sắc tộc cho thấy alen A ở người châu Á thấp hơn rõ so với người châu Âu.<sup>10</sup> Bên cạnh đó, các nghiên cứu về viêm tụy cấp trước đây cũng khác nhau về quần thể tuyển chọn, căn nguyên viêm tụy và tiêu chuẩn phân loại dẫn đến phân bố kiểu gen có thể không đồng nhất giữa các nghiên cứu.<sup>10</sup> Ngoài ra, kết quả của chúng tôi cũng cần được diễn giải thận trọng trong bối cảnh nghiên cứu chỉ thực hiện trên 58 người bệnh tại một trung tâm và không ghi nhận kiểu gen AA. Cỡ mẫu còn khiêm tốn có thể làm giảm khả năng phát hiện khác biệt thật sự, hạn chế khả năng đánh giá đầy đủ các mô hình di truyền của rs1800629 và góp phần làm các ước lượng kém ổn định hơn. Vì vậy, một phần sự khác biệt giữa nghiên cứu của chúng tôi với các nghiên cứu trước không chỉ có thể liên quan đến khác biệt quần thể mà còn có thể phản ánh hạn chế nội tại về cỡ mẫu và cấu trúc kiểu gen trong mẫu nghiên cứu hiện tại.

Về mối liên quan giữa đa hình rs1800629 của gen *TNF $\alpha$*  với SIRS và điểm BISAP trung bình–nặng ở người bệnh VTC, kết quả của chúng tôi có điểm tương đồng với nghiên cứu của Zhang và cộng sự (2003), dù không hoàn toàn giống nhau về tiêu chí đánh giá. Trong nghiên cứu của Zhang và cộng sự (2003) trên

người bệnh viêm tụy cấp do sỏi mật, nhóm tác giả này không ghi nhận khác biệt rõ của đa hình rs1800629 giữa viêm tụy nhẹ và nặng, nhưng lại cho thấy người bệnh có sốc nhiễm khuẩn mang alen A nhiều hơn người bệnh không sốc.<sup>12</sup> Tương tự, ở nghiên cứu khác trên viêm tụy cấp nặng, Zhang và cộng sự cũng kết luận đa hình *TNFA* không quyết định mức độ nặng chung, nhưng liên quan với sự xuất hiện sốc nhiễm khuẩn và tử vong trong nhóm có sốc.<sup>13</sup> Theo phân loại Atlanta sửa đổi, diễn tiến nặng giai đoạn sớm của viêm tụy cấp được khởi phát bởi các thác cytokine biểu hiện lâm sàng qua SIRS, trong khi *TNFA* được xem là một cytokine tiền viêm quan trọng có vai trò trong sự lan rộng đáp ứng viêm toàn thân và rối loạn chức năng cơ quan.<sup>2</sup> Ngoài ra, bằng chứng chức năng cũng cho thấy biến thể -308A có hoạt tính promoter cao hơn alen thường gặp, qua đó làm tăng tính hợp lý sinh học cho giả thuyết rs1800629 có thể liên quan mạnh hơn với kiểu hình viêm toàn thân sớm hơn là với phân loại nặng–nhẹ chung của viêm tụy cấp. Vì vậy, phát hiện của chúng tôi về mối liên quan giữa kiểu gen GA với SIRS và BISAP mức trung bình–nặng không nhất thiết mâu thuẫn với các nghiên cứu trước vốn dùng các điểm cuối rộng hơn như mức độ nặng chung, rối loạn chức năng đa cơ quan hay tử vong, mà có thể phản ánh sự khác biệt về bản chất của kết cục được ghi nhận.<sup>4,13</sup>

Ngược lại, kết quả của chúng tôi khác với Bishehsari và cộng sự (2012), khi nghiên cứu này không ghi nhận vai trò của rs1800629 đối với tiến triển đến rối loạn chức năng đa cơ quan ở người bệnh viêm tụy cấp, thay vào đó, mối liên quan được ghi nhận ở các biến thể -1031C và -863A.<sup>4</sup> Cùng xu hướng này, Powell và cộng sự (2001) trên 190 người bệnh viêm tụy cấp và 102 người khỏe mạnh cho thấy phân bố đa hình rs1800629 tương tự giữa nhóm bệnh nhẹ và nặng, đồng thời cũng không khác biệt giữa nhóm bệnh và nhóm chứng.<sup>14</sup> Ozhan và cộng

sự (2010) cũng không ghi nhận khác biệt tần suất đa hình *TNFA* giữa nhóm viêm tụy cấp nhẹ và nặng, cũng như giữa người bệnh viêm tụy cấp và người khỏe mạnh.<sup>8</sup> Tương tự, phân tích gộp của Yang và cộng sự (2012) trên 12 nghiên cứu cho thấy rs1800629 không liên quan với nguy cơ viêm tụy nói chung (OR = 0,98; KTC 95%: 0,83 – 1,17) và cũng không liên quan với mức độ nặng của viêm tụy cấp (OR = 0,93; KTC 95%: 0,69 – 1,24).<sup>15</sup> Do đó, kết quả của chúng tôi nên được hiểu một cách thận trọng hơn như một tín hiệu gợi ý rằng rs1800629 có thể liên quan với biểu hiện viêm toàn thân sớm, thay vì là bằng chứng khẳng định vai trò của biến thể này đối với mức độ nặng chung của bệnh. Cách diễn giải này cũng phù hợp với tổng hợp bằng chứng di truyền gần đây, trong đó các liên quan của biến thể *TNFA* với mức độ nặng viêm tụy cấp được xem là có độ tin cậy còn thấp và cần được lặp lại ở các quần thể lớn hơn, được định nghĩa kiểu hình chặt chẽ hơn.<sup>9,15</sup>

Nghiên cứu của chúng tôi còn tồn tại một số hạn chế cần được xem xét. Trước hết, cỡ mẫu còn khiêm tốn với 58 người bệnh, được thực hiện tại một trung tâm và không ghi nhận kiểu gen AA, nên khả năng khái quát hóa kết quả cũng như đánh giá đầy đủ các mô hình di truyền của rs1800629 gen *TNFA* còn hạn chế. Điều này cũng góp phần làm các khoảng tin cậy khá rộng và ước lượng hiệu quả có thể chưa thật sự ổn định. Bên cạnh đó, nghiên cứu chủ yếu tập trung vào các biểu hiện viêm toàn thân sớm như SIRS và điểm BISAP, trong khi theo phân loại Atlanta sửa đổi, các kết cục xác định viêm tụy cấp nặng là suy cơ quan kéo dài trên 48 giờ, hoại tử nhiễm trùng hoặc tử vong. Do vậy, kết quả hiện tại chưa thể ngoại suy trực tiếp cho toàn bộ phổ diễn tiến nặng của bệnh. Ngoài ra, BISAP có chồng lấp cấu trúc với SIRS, và một số yếu tố nhiều quan trọng như căn nguyên viêm tụy cùng các dấu ấn viêm sinh học toàn diện hơn chưa được đưa đầy đủ vào mô hình,

nên vẫn còn khả năng nhiều tồn dư. Sau cùng, việc thực hiện nhiều phép kiểm định trên một cỡ mẫu nhỏ cũng làm tăng nguy cơ xuất hiện kết quả dương tính giả. Vì vậy, phát hiện về mối liên quan giữa kiểu gen GA với SIRS và BISAP mức trung bình–nặng nên được xem là dữ liệu ban đầu có tính chất tạo giả thuyết, cần được kiểm định thêm trong các nghiên cứu đa trung tâm với cỡ mẫu lớn hơn, thu thập đầy đủ hơn các yếu tố nhiễu và theo dõi các kết cục lâm sàng quan trọng hơn.

## V. KẾT LUẬN

Đa hình rs1800629 của gen *TNF $\alpha$*  có liên quan với một số biểu hiện viêm toàn thân sớm ở người bệnh viêm tụy cấp, bao gồm hội chứng đáp ứng viêm toàn thân (SIRS) và điểm BISAP mức trung bình–nặng. Kiểu gen GA duy trì mối liên quan với SIRS và BISAP sau hiệu chỉnh, trong khi alen A chỉ còn liên quan với BISAP mức trung bình–nặng. Tuy nhiên, do hạn chế về cỡ mẫu và thiết kế nghiên cứu, các kết quả này cần được xác nhận trong các nghiên cứu có quy mô lớn hơn và đánh giá các kết cục lâm sàng quan trọng hơn.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Tenner S, Vege SS, Sheth SG, et al. American College of Gastroenterology guidelines: management of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 2024;119(3):419-437. doi:10.14309/ajg.0000000000002645
2. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, et al. Classification of acute pancreatitis--2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut*. 2013;62(1):102-111. doi:10.1136/gutjnl-2012-302779
3. Beij A, Verdonk RC, van Santvoort HC, et al. Acute pancreatitis: an update of evidence-based management and recent trends in treatment strategies. *United European Gastroenterol J*. 2025;13(1):97-106. doi:10.1002/ueg2.12743
4. Bishehsari F, Sharma A, Stello K, et al. TNF-alpha gene (TNFA) variants increase risk for multi-organ dysfunction syndrome (MODS) in acute pancreatitis. *Pancreatol*. 2012;12(2):113-118. doi:10.1016/j.pan.2012.02.014
5. Malheiro F, Ângelo-Dias M, Lopes T, et al. Cytokine Dynamics in Acute Pancreatitis: The Quest for Biomarkers from Acute Disease to Disease Resolution. *J Clin Med*. 2024;13(8):2287. Published 2024 Apr 15. doi:10.3390/jcm13082287
6. Sternby H, Hartman H, Thorlacius H, et al. The Initial Course of IL1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IFN- $\gamma$  and TNF- $\alpha$  with Regard to Severity Grade in Acute Pancreatitis. *Biomolecules*. 2021;11(4):591. Published 2021 Apr 17. doi:10.3390/biom11040591
7. Greer PJ, Lee PJ, Paragomi P, et al. Severe acute pancreatitis exhibits distinct cytokine signatures and trajectories in humans: a prospective observational study. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2022;323(5):G428-G438. doi:10.1152/ajpgi.00100.2022
8. Ozhan G, Yanar HT, Ertekin C, et al. Polymorphisms in tumour necrosis factor alpha (TNFalpha) gene in patients with acute pancreatitis. *Mediators Inflamm*. 2010;2010:482950. doi:10.1155/2010/482950
9. van den Berg FF, Kempeneers MA, van Santvoort HC, et al. Meta-analysis and field synopsis of genetic variants associated with the risk and severity of acute pancreatitis. *BJS Open*. 2020;4(1):3-15. doi:10.1002/bjs5.50231
10. Chen G, Liu B, Li H, et al. Ethnicity-stratified analysis of the association between TNF- $\alpha$  genetic polymorphisms and acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Biomed Res Int*. 2020;2020:5262351.

doi:10.1155/2020/5262351

11. Nguyễn Hữu Ngọc Tuấn, Nguyễn Hưng Thịnh, Hồ Thị Hồng Thắm. Xây dựng quy trình chẩn đoán biến thể đa hình đơn nucleotit rs1800629 trên vùng khởi động của gen TNF- $\alpha$  bằng kỹ thuật giải trình tự Sanger và PCR-RFLP. *Tạp chí Y học Việt Nam*. 2024;535(1B):176-181. doi:10.51298/vmj.v535i1B.8416

12. Zhang DL, Li JS, Jiang ZW, et al. Association of two polymorphisms of tumor necrosis factor gene with acute biliary pancreatitis. *World J Gastroenterol*. 2003;9(4):824-828. doi:10.3748/wjg.v9.i4.824

13. Zhang D, Li J, Jiang ZW, et al. Association of two polymorphisms of tumor

necrosis factor gene with acute severe pancreatitis. *J Surg Res*. 2003;112(2):138-143. doi:10.1016/S0022-4804(03)00085-4

14. Powell JJ, Fearon KC, Siriwardena AK, et al. Evidence against a role for polymorphisms at tumor necrosis factor, interleukin-1 and interleukin-1 receptor antagonist gene loci in the regulation of disease severity in acute pancreatitis. *Surgery*. 2001;129(5):633-640. doi:10.1067/msy.2001.113375

15. Yang Z, Qi X, Wu Q, et al. Lack of association between TNF- $\alpha$  gene promoter polymorphisms and pancreatitis: a meta-analysis. *Gene*. 2012;503(2):229-234. doi:10.1016/j.gene.2012.04.057

## Summary

### ASSOCIATION OF THE *TNF $\alpha$* rs1800629 POLYMORPHISM WITH SIRS AND BISAP SCORES IN PATIENTS WITH ACUTE PANCREATITIS

Acute pancreatitis is a clinically heterogeneous disease, and some patients may rapidly progress to severe illness. This analytical cross-sectional study was conducted on 58 patients with acute pancreatitis to investigate the association between the TNF $\alpha$  rs1800629 polymorphism and systemic inflammatory response syndrome (SIRS) as well as BISAP scores in patients at Tay Ninh General Hospital from June 2025 to January 2026. The results showed that the GG genotype accounted for 62.1%, the GA genotype for 37.9%, the G allele for 81.0%, and the A allele for 19.0%; the genotype distribution was consistent with Hardy–Weinberg equilibrium. Patients carrying the GA genotype had significantly higher rates of SIRS and moderate-to-high BISAP scores than those with the GG genotype. After adjustment for potential confounders, the GA genotype remained significantly associated with both SIRS and moderate-to-high BISAP scores, whereas the A allele was associated with moderate-to-high BISAP scores. These findings suggest that the TNF $\alpha$  rs1800629 polymorphism is associated with certain early systemic inflammatory manifestations in patients with acute pancreatitis, including systemic inflammatory response syndrome (SIRS) and moderate-to-high BISAP scores.

**Keywords:** rs1800629 polymorphism, *TNF $\alpha$*  gene, systemic inflammatory response syndrome (SIRS), BISAP score, acute pancreatitis.