

ĐA HÌNH RS1333049 GEN *ANRIL* VÀ MỘT SỐ YẾU TỐ NGUY CƠ TIM MẠCH Ở BỆNH NHÂN NGHI NGỜ BỆNH ĐỘNG MẠCH VÀNH: NGHIÊN CỨU THẨM DÒ

Nguyễn Ngọc Vy Yến, Phạm Thị Ngọc Nga và Trần Viết An✉

Trường Đại học Y Dược Cần Thơ

Đa hình rs1333049 gen *ANRIL* đã được ghi nhận có liên quan đến nguy cơ mắc bệnh động mạch vành, tuy nhiên dữ liệu tại Việt Nam còn hạn chế. Nghiên cứu mô tả cắt ngang trên 44 bệnh nhân nghi ngờ bệnh động mạch vành có chụp mạch nhằm khảo sát đặc điểm đa hình rs1333049 gen *ANRIL* và một số yếu tố nguy cơ tim mạch. Độ tuổi trung bình của đối tượng nghiên cứu là $68,84 \pm 7,76$, giới tính nữ chiếm 56,8%. Tăng huyết áp là yếu tố nguy cơ thường gặp nhất (97,7%). Tỷ lệ đa hình rs1333049 gen *ANRIL* CC/CG/GG lần lượt là 40,9%/47,7%/11,4%. Tỷ lệ alen C/G lần lượt là: 64,8%/35,2%. Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỷ lệ mắc đái tháo đường típ 2 giữa các kiểu gen rs1333049 ($p = 0,038$). Không ghi nhận mối liên quan giữa đa hình gen và hẹp động mạch vành có ý nghĩa ($p > 0,05$). Kết luận: Nghiên cứu bước đầu có thể gợi ý một xu hướng liên quan giữa đa hình rs1333049 gen *ANRIL* với đái tháo đường típ 2 tuy nhiên chưa đủ bằng chứng để khẳng định. Đồng thời không phát hiện được mối liên quan giữa đa hình rs1333049 gen *ANRIL* và hẹp động mạch vành có ý nghĩa trong mẫu nghiên cứu này.

Từ khóa: Đa hình gen, *ANRIL*, rs1333049, bệnh động mạch vành, hẹp động mạch vành có ý nghĩa.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh động mạch vành là bệnh lý tim mạch mạn tính thường gặp và là nguyên nhân gây tử vong hàng đầu trên thế giới.¹ Cơ chế bệnh sinh của bệnh mạch vành được cho là do xơ vữa mạch vành.² Nguy cơ phát triển bệnh động mạch vành chịu ảnh hưởng bởi sự tương tác giữa yếu tố di truyền và lối sống. Các yếu tố nguy cơ tim mạch như tuổi cao, tiền sử gia đình có bệnh tim mạch sớm, hút thuốc lá, ít vận động thể lực, sử dụng rượu bia, tăng huyết áp, đái tháo đường, rối loạn lipid máu và béo phì đã được chứng minh liên quan đến bệnh động mạch vành. Trong những năm gần đây, nhiều nghiên cứu đã tập trung vào vai trò của các đa hình đơn nucleotide (SNP) trong nguy cơ mắc CAD để giúp hiểu rõ hơn về nền tảng di truyền của bệnh từ đó hỗ trợ trong chẩn đoán và điều

trị. Gen *ANRIL* (Antisense Noncoding RNA in INK4 Locus - RNA không mã hóa trong locus INK4) nằm trên nhiễm sắc thể 9p21 của con người, một vùng đã được chứng minh có liên quan đến chứng xơ vữa động mạch và các bệnh tim mạch do thiếu máu cục bộ liên quan như bệnh động mạch vành.³ Gen *ANRIL* mã hoá cho RNA không phiên mã, thực hiện chức năng như một RNA điều hoà hoạt động của các gen lân cận như gen mã hoá chất ức chế kinase phụ thuộc cyclin 2A (CDKN2A), CDKN2B và methylthioadenosine phosphorylase (MTAP). Những gen này đóng vai trò trong quá trình phân bào của cơ trơn mạch máu. Các nghiên cứu trước đây đã chứng minh rằng sự biểu hiện quá mức của gen *ANRIL* cản trở sự tăng sinh tế bào cơ trơn mạch máu và đẩy nhanh quá trình chết theo chương trình bằng cách ức chế con đường PI3K/AKT, đồng thời gen *ANRIL* có thể thúc đẩy xơ vữa động mạch bằng cách tác động đến quá trình tạo huyết khối và ổn định mảng bám.⁴

Tác giả liên hệ: Trần Viết An

Trường Đại học Y Dược Cần Thơ

Email: tvan@ctump.edu.vn

Ngày nhận: 31/03/2026

Ngày được chấp nhận: 28/04/2026

Trong số các SNP tại locus 9p21, rs1333049 được ghi nhận có mối liên quan mạnh và nhất quán với bệnh động mạch vành qua nhiều nghiên cứu GWAS quy mô lớn.⁵ Ngoài ra, biến thể này nằm trong vùng điều hòa của gen *ANRIL*, cho thấy khả năng tham gia điều hòa biểu hiện gen và ảnh hưởng đến nguy cơ bệnh.

Nhiều nghiên cứu trên các quần thể khác nhau đã ghi nhận mối liên quan giữa đa hình rs1333049 và nguy cơ mắc bệnh động mạch vành. Các nghiên cứu tại châu Âu cho thấy rs1333049 liên quan có ý nghĩa với nguy cơ nhồi máu cơ tim và bệnh mạch vành, trong khi các nghiên cứu tại châu Á, bao gồm Trung Quốc và Ấn Độ cũng ghi nhận mối liên quan này nhưng với mức độ ảnh hưởng khác nhau.⁶⁻⁸ Những khác biệt này cho thấy vai trò của yếu tố chủng tộc và môi trường, đồng thời nhấn mạnh sự cần thiết của các nghiên cứu trên từng quần thể cụ thể.

Mặc dù đã có nhiều nghiên cứu trên thế giới, kết quả về mối liên quan giữa rs1333049 và bệnh động mạch vành vẫn chưa hoàn toàn nhất quán giữa các quần thể. Đặc biệt, dữ liệu tại Việt Nam còn rất hạn chế, trong khi đặc điểm di truyền và yếu tố nguy cơ tim mạch của người Việt có thể khác biệt so với các quần thể khác. Điều này cho thấy tính cấp thiết của việc thực hiện các nghiên cứu trên quần thể Việt Nam nhằm làm rõ vai trò của đa hình rs1333049 trong bệnh động mạch vành. Do đó nghiên cứu này được thực hiện nhằm mô tả phân bố kiểu gen, alen rs1333049 gen *ANRIL* và khảo sát mối liên quan giữa đa hình này với các yếu tố nguy cơ tim mạch và tình trạng hẹp động mạch vành có ý nghĩa trên chụp mạch vành

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

1. Đối tượng

44 bệnh nhân nghi ngờ bệnh động mạch vành và đã được chụp mạch vành tại Khoa Tim

mạch can thiệp - Thần kinh Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Cần Thơ từ 10/2024 - 12/2025.

Tiêu chuẩn chọn mẫu

Bệnh nhân nghi ngờ bệnh động mạch vành được chỉ định chụp động mạch vành qua da theo hướng dẫn chẩn đoán và điều trị bệnh động mạch vành mạn của Bộ Y Tế (2023).⁹

Tiêu chuẩn loại trừ

Bệnh nhân không đồng ý tham gia nghiên cứu, bệnh nhân rối loạn đông máu nặng, bệnh nhân suy thận nặng, suy gan giai đoạn cuối, bệnh nhân dị ứng thuốc cản quang.

2. Phương pháp

Thiết kế nghiên cứu

Mô tả cắt ngang

Cỡ mẫu

Chọn mẫu thuận tiện, bao gồm tất cả bệnh nhân thỏa tiêu chuẩn chọn mẫu và không có tiêu chuẩn loại trừ trong thời gian nghiên cứu. Thực tế có 44 bệnh nhân thỏa tiêu chuẩn đã được đưa vào nghiên cứu.

Nội dung nghiên cứu

Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu:

Tuổi, giới tính, yếu tố nguy cơ tim mạch: hút thuốc lá (bệnh nhân được xem là hút thuốc lá khi có hút ít nhất 1 điếu/ngày và đang hút thuốc lá hoặc đã từng hút thuốc lá trong một năm qua), tăng huyết áp (bệnh nhân đã được chẩn đoán tăng huyết áp và/hoặc đang dùng thuốc hạ áp, trường hợp tăng huyết áp mới mắc chẩn đoán theo tiêu chuẩn của Hội Tim mạch học Việt Nam 2022 với HATT $\geq$ 140 mmHg và/hoặc HATTr $\geq$ 90 mmHg), đái tháo đường típ 2 (bệnh nhân đã được chẩn đoán đái tháo đường và/hoặc đang dùng thuốc hạ đường huyết trước đó, trường hợp đái tháo đường mới mắc: chẩn đoán đái tháo đường theo tiêu chuẩn của Hiệp hội Đái tháo đường Hoa Kỳ năm 2023), rối loạn lipid máu (gọi là rối loạn lipid máu khi người

bệnh đang điều trị rối loạn lipid máu hoặc có ít nhất một trong các tiêu chuẩn: Cholesterol toàn phần ≥ 200 mg/dl, Triglycerid ≥ 150 mg/dl, HDL-cholesterol < 40 mg/dl, LDL-cholesterol ≥ 70 mg/dl), tiền sử gia đình mắc bệnh tim mạch sớm (tiền sử gia đình có người mắc bệnh mạch vành sớm nam < 55 tuổi, nữ < 65 tuổi bao gồm tiền sử đau thắt ngực, nhồi máu cơ tim, hoặc đột tử trong thể hệ thứ nhất), ít vận động thể lực (được xác định là thời gian tập thể dục < 150 phút/tuần), tình trạng thừa cân-béo phì thông qua chỉ số BMI (kg/m^2) (thừa cân-béo phì khi BMI ≥ 23 kg/m^2 theo tiêu chuẩn Tổ chức Y tế Thế giới dành cho người châu Á), sử dụng rượu bia (≥ 2 đơn vị/ngày đối với nam và ≥ 1 đơn vị/ngày với nữ và tổng cộng ≥ 14 đơn vị chuẩn/tuần với nam hoặc ≥ 8 đơn vị chuẩn/tuần với nữ).

Đặc điểm tổn thương động mạch vành: số nhánh hẹp, nhánh động mạch vành bị hẹp, hẹp động mạch vành có ý nghĩa. Hẹp động mạch vành có ý nghĩa khi hẹp $> 50\%$, hẹp không đáng kể khi hẹp từ 0 - 50%

Đặc điểm đa hình rs1333049 gen ANRIL: tần số alen C và G và tỷ lệ kiểu gen CC, CG, GG.

Liên quan tỷ lệ đa hình rs1333049 gen ANRIL với các đặc điểm của đối tượng nghiên cứu gồm: tuổi, giới, một số yếu tố nguy cơ tim mạch.

Liên quan tỷ lệ đa hình rs1333049 gen ANRIL và hẹp động mạch vành có ý nghĩa.

Phương pháp thu thập và xử lý số liệu

Các đối tượng tham gia vào nghiên cứu được thu thập thông tin nhân trắc học: tuổi, giới, đo cân nặng và chiều cao sau đó tính BMI của bệnh nhân, hỏi bệnh sử, tiền sử bệnh lý, tiền sử gia đình mắc bệnh tim mạch sớm, tiền sử hút thuốc lá, sử dụng rượu-bia, vận động thể lực sau đó chụp động mạch vành qua da

với độ hẹp ĐMV được đánh giá bằng QCA (quantitative coronary angiography), việc đọc và đánh giá kết quả chụp mạch vành được thực hiện bởi bác sĩ chuyên khoa tim mạch can thiệp và không biết thông tin kiểu gen của bệnh nhân đồng thời lấy mẫu máu ngoại biên phân tích kiểu đa hình gen bằng phương pháp Real-time PCR tại phòng sinh học phân tử Trường Đại học Y Dược Cần Thơ.

Quy trình phân tích đa hình rs1333049 gen ANRIL: DNA bộ gen được tách chiết từ 2 mL máu toàn phần chống đông EDTA/Citrate bằng bộ kit GeneJET Genomic DNA Purification Kit (Thermo Scientific) theo hướng dẫn nhà sản xuất. Nồng độ và độ tinh sạch DNA được kiểm tra bằng NanoDrop, sau đó bảo quản ở -20°C cho đến khi phân tích. Đa hình rs1333049 được xác định bằng phương pháp real-time PCR sử dụng bộ TaqMan™ SNP Genotyping Assay (Applied Biosystems) trên hệ thống Bio-Rad CFX96, dựa trên nguyên lý 5'-nuclease với hai probe gắn huỳnh quang đặc hiệu alen (FAM cho alen G và VIC cho alen C). Phản ứng PCR được thực hiện với thể tích 25 μL , bao gồm: TaqMan Genotyping Master Mix, primer/probe mix, nước không có nuclease và 5 μL DNA mẫu (10 – 20 ng/ μL). Mỗi lần chạy bao gồm mẫu bệnh, chứng dương (các kiểu gen đã biết) và chứng âm (nước không chứa DNA) để kiểm soát chất lượng. Chu trình nhiệt gồm: 95°C trong 10 phút (hoạt hóa enzyme), tiếp theo là 40 chu kỳ gồm 94°C trong 15 giây và 60°C trong 1 phút. Kết quả được phân tích dựa trên tín hiệu huỳnh quang FAM và VIC. Kiểu gen được xác định như sau: tín hiệu FAM ưu thế tương ứng kiểu gen GG, tín hiệu VIC ưu thế tương ứng kiểu gen CC, và tín hiệu trung gian trên cả hai kênh tương ứng kiểu gen dị hợp CG. Các phản ứng chỉ được chấp nhận khi chứng âm không có tín hiệu khuếch đại và chứng dương cho kết quả đúng như mong đợi.

Tất cả số liệu được thu thập và xử lý bằng phần mềm SPSS 22. Kiểm định Fisher's exact test để tìm sự khác biệt giữa các nhóm (có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$). Kiểm tra cân bằng Hardy-Weinberg được thực hiện bằng kiểm định χ^2 . Mối liên quan giữa đa hình gen với một số yếu tố nguy cơ tim mạch và hẹp mạch vành có ý nghĩa được đánh giá thông qua tính OR và khoảng tin cậy 95% (có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$)

3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu được chấp thuận của Hội đồng đạo đức trong nghiên cứu Y sinh học, Trường Đại học Y Dược Cần Thơ, số 24.243.HV/PCT-HĐĐĐ, ngày 28/6/2024. Tất cả đối tượng tham gia nghiên cứu đều được giải thích đầy đủ về mục tiêu và nội dung nghiên cứu, đồng thời đã ký văn bản chấp thuận tham gia nghiên cứu trước khi thu thập số liệu. Thông tin cá nhân của người bệnh được bảo mật tuyệt đối, dữ liệu được mã hóa và chỉ sử dụng cho mục đích nghiên cứu

III. KẾT QUẢ

Bảng 1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

	Đặc điểm chung	Tần số (n)	Tỉ lệ (%)
Tuổi	< 60	5	11,4
	≥ 60	39	88,6
	Trung bình ± độ lệch chuẩn (năm)	68,84 ± 7,76	
Giới	Nam	19	43,2
	Nữ	25	56,8
Thừa cân-Béo phì	Có	22	50
Hút thuốc lá	Có	17	38,6
Đái tháo đường	Có	11	25
Tăng huyết áp	Có	43	97,7
Ít vận động thể lực	Có	26	59,1
Sử dụng bia rượu	Có	9	20,5
Tiền sử gia đình mắc bệnh tim mạch sớm	Có	12	27,3
Rối loạn lipid máu	Có	40	90,9

Trong nghiên cứu của chúng tôi tuổi trung bình là $68,84 \pm 7,76$, chủ yếu giới tính nữ. Trong số các yếu tố nguy cơ tim mạch, tăng huyết áp chiếm tỉ lệ cao nhất 97,7%.

Bảng 2. Đặc điểm kết quả chụp mạch vành

Đặc điểm	Tần số (n)	Tỉ lệ (%)
Số nhánh hẹp	0	22,7
	1	40,9
	2	25,0
	3	11,4
Nhánh mạch vành bị hẹp	LM	2,3
	LAD	63,3
	LCx	25,0
	RCA	40,9
Hẹp động mạch vành có ý nghĩa (> 50%)	Có	77,3
	Không	22,7

Bảng 2 cho thấy tỉ lệ bệnh một nhánh động mạch vành chiếm tỷ lệ cao nhất (40,9%). Động mạch liên thất trước là vị trí tổn thương có ý nghĩa phổ biến nhất (63,3%). Trong số các bệnh nhân nghi ngờ bệnh động mạch vành được chụp mạch vành, hẹp động mạch vành có ý nghĩa chiếm 77,3%.

Bảng 3. Đặc điểm đa hình rs1333049 gen *ANRIL*

Đặc điểm	Tần số (n)	Tỷ lệ (%)
Kiểu gen	CC	40,9
	CG	47,7
	GG	11,4
Alen	C	64,8
	G	35,2
HWE ($\chi^2 = 0,093$; $p = 0,76$)		

Kiểu đa hình gen CG chiếm ưu thế trong quần thể nghiên cứu với tỷ lệ 47,7%, tiếp theo là CC chiếm tỉ lệ 40,9% và GG chỉ chiếm 11,4%. Tần số alen C/G lần lượt là 64,8%/35,2%. Phân bố kiểu đa hình rs1333049 gen *ANRIL* tuân theo cân bằng Hardy–Weinberg ($\chi^2 = 0,093$; $p = 0,76$).

Bảng 4. Liên quan giữa đa hình rs1333049 gen *ANRIL* với các yếu tố nguy cơ tim mạch

Đặc điểm	Kiểu gen			p_1	OR mô hình trội (95% CI)	p_2
	CC	CG	GG			
Tuổi, n (%)	< 60	0	5 (100)	0	0,067	-
	≥ 60	18 (46,2)	16 (41)	5 (12,8)		

Đặc điểm		Kiểu gen			P_1	OR mô hình trội (95% CI)	P_2
		CC	CG	GG			
Giới, n (%)	Nam	6 (31,6)	10 (52,6)	3 (15,8)	0,524	2,00 (0,55 - 7,20)	0,28
	Nữ	12 (48)	11 (44)	2 (8)			
Đái tháo đường, n (%)	Có	2 (18,2)	9 (81,8)	0 (0)	0,038	4,24 (0,78 - 22,94)	0,07
	Không	16 (48,5)	12 (36,4)	5 (15,2)			
Thừa cân-Béo phì, n (%)	Có	10 (45,5)	10 (45,5)	2 (9,1)	0,193	0,69 (0,20 - 2,30)	0,54
	Không	8 (36,4)	11 (50)	3 (13,6)			
Tăng huyết áp, n (%)	Có	17 (39,5)	21 (48,8)	5 (11,6)	0,523	-	-
	Không	1 (100)	0	0			
Tiền sử gia đình mắc bệnh tim mạch sớm, n (%)	Có	5 (41,7)	4 (33,3)	3 (25)	0,188	0,96 (0,24 - 3,70)	1,00
	Không	13 (40,6)	17 (53,1)	2 (6,3)			
Rối loạn lipid máu, n (%)	Có	17 (42,5)	18 (45)	5 (12,5)	0,763	0,45 (0,04 - 5,00)	0,64
	Không	1 (25)	3 (75)	0 (0)			

Giá trị p_1 , p_2 được tính bằng kiểm định Fisher's exact test; p_1 dùng để so sánh phân bố kiểu gen giữa ba nhóm (CC, CG, GG), p_2 được tính cho mô hình trội (CG+GG so với CC); OR: odds ratio; 95% CI: khoảng tin cậy 95%; Mô hình trội: CG+GG so với CC; "-": không ước tính được OR do số lượng bằng 0 hoặc không phù hợp để phân tích.

Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỷ lệ mắc đái tháo đường típ 2 giữa các kiểu đa hình rs1333049 gen *ANRIL* ($p = 0,038$). Ở mô hình trội, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với OR = 4,24 (KTC 95%: 0,78 – 22,94) và $p = 0,07$. Chưa ghi nhận sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các kiểu đa hình gen với các đặc điểm còn lại.

Bảng 5. Liên quan đa hình rs1333049 gen *ANRIL* và tổn thương động mạch vành

Đặc điểm		Kiểu gen			P_1	OR mô hình trội (95% CI)	P_2
		CC	CG	GG			
Hẹp ĐMV có ý nghĩa (> 50%), n (%)	Không	4 (40)	5 (50)	1 (10)	1,000	0,95 (0,20 - 4,59)	1,000
	Có	14 (41,2)	16 (47,1)	4 (11,8)			

Giá trị p_1 , p_2 được tính bằng kiểm định Fisher's exact test; p_1 dùng để so sánh phân bố kiểu gen giữa ba nhóm (CC, CG, GG), p_2 được tính cho mô hình trội (CG+GG so với CC); OR: odds ratio; 95% CI: khoảng tin cậy 95%; Mô hình trội: CG+GG so với CC.

Chưa ghi nhận sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các kiểu đa hình gen với hẹp động mạch vành có ý nghĩa.

IV. BÀN LUẬN

Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Nghiên cứu trên 44 bệnh nhân nghi ngờ bệnh động mạch vành có chụp động mạch vành nhằm đánh giá đặc điểm đa hình rs1333049 gen *ANRIL* liên quan với tổn thương động mạch vành. Tuổi trung bình của đối tượng nghiên cứu là $68,84 \pm 7,76$, đa số là nữ giới chiếm 56,8%. Trong số các yếu tố nguy cơ tim mạch, tăng huyết áp là yếu tố nguy cơ thường gặp nhất chiếm 97,7% kể đến là rối loạn lipid máu chiếm 90,9%. So sánh với nghiên cứu Anastasia V Poznyak et al. (2022) cho thấy tăng huyết áp là yếu tố nguy cơ phổ biến nhất trong các yếu tố điều chỉnh được dẫn đến xơ vữa và biến cố tim mạch.¹⁰ Trong nghiên cứu của chúng tôi cũng ghi nhận tỷ lệ bệnh 1 nhánh, 2 nhánh, 3 nhánh động mạch vành lần lượt là 40,9%, 25%, 11,4%. Động mạch bị tổn thương phổ biến nhất là LAD (63,3%) kế tiếp là RCA (40,9%), LCx (25%). Tổn thương LM chiếm tỷ lệ thấp nhất 2,3%. So với nghiên cứu của Hoa TT Vu et al (2020) có sự tương đồng LAD là nhánh tổn thương nhiều nhất (46,7%), LM là nhánh tổn thương ít gặp nhất (11,9%), đồng thời cũng tương đồng với nghiên cứu của Lâm Hữu Giang và cộng sự cho thấy bệnh 1 nhánh động mạch vành chiếm tỷ lệ cao nhất (37,7%).^{11,12}

Đặc điểm đa hình rs1333049 gen *ANRIL* với một số yếu tố nguy cơ tim mạch và tổn thương động mạch vành

Tỉ lệ các kiểu đa hình gen CC/CG/GG trong nghiên cứu của chúng tôi lần lượt là 40,9%/47,7%/11,4%. Tỉ lệ alen C/G lần lượt là 64,8%/35,2%. Kết quả này cho thấy alen C là alen chiếm ưu thế và kiểu gen CG là kiểu gen phổ biến nhất trong quần thể nghiên cứu. Kết quả này tương đồng với dữ liệu quần thể châu Á từ cơ sở dữ liệu quốc tế 1000 Genomes, trong đó alen C của biến thể rs1333049 chiếm ưu thế, điều này cho thấy phân bố alen trong nghiên cứu phù hợp với xu hướng chung của quần thể.¹³ Xu hướng này tương đồng với nghiên cứu tại Bắc Ấn Độ năm 2020 của Naindeep Kaur và cộng sự, khi alen C chiếm

ưu thế 61,7% và kiểu gen CG phổ biến nhất 60,2% và tỉ lệ kiểu gen GG thấp nhất với 8,3%.⁸

Kết quả phân tích liên quan đa hình rs1333049 gen *ANRIL* với một số yếu tố nguy cơ tim mạch gợi ý có mối liên quan các kiểu đa hình gen với đái tháo đường típ 2 ($p = 0,038$). Tuy nhiên, kết quả này cần được diễn giải thận trọng. Trong mô hình trội, mỗi liên quan không có ý nghĩa thống kê với $OR = 4,24$ (KTC 95%: 0,78 - 22,94; $p = 0,07$), đồng thời khoảng tin cậy rộng và bao gồm giá trị 1, cho thấy ước lượng chưa ổn định. Ngoài ra, với cỡ mẫu nhỏ và nhiều ô có tần số thấp hoặc bằng 0, khả năng xuất hiện sai số loại I không thể loại trừ, và giá trị $p = 0,038$ có thể phản ánh tín hiệu ngẫu nhiên hơn là một mối liên quan thực sự. Sự không nhất quán giữa các mô hình di truyền cũng làm giảm độ tin cậy của kết quả. Bên cạnh đó, nghiên cứu chưa thực hiện phân tích hồi quy đa biến để hiệu chỉnh các yếu tố nhiễu tiềm tàng như tuổi, giới, tình trạng thừa cân-béo phì và tăng huyết áp, do đó chưa thể khẳng định vai trò độc lập của đa hình gen này. Một số cơ chế sinh học có thể giải thích mối liên quan này là gen *ANRIL* tham gia điều hòa biểu hiện các gen liên quan đến chu kỳ tế bào và quá trình viêm thông qua vùng CDKN2A/CDKN2B. Sự thay đổi biểu hiện của *ANRIL* có thể ảnh hưởng đến chức năng nội mô và quá trình đề kháng insulin, từ đó góp phần vào cơ chế bệnh sinh của đái tháo đường típ 2. So sánh với nghiên cứu của Siddiqui et al.(2017) cho thấy kiểu gen CC tăng nguy cơ mắc đái tháo đường típ 2 ($OR = 2,36$; KTC 95%: 1,42 – 3,95; $p = 0,001$).¹⁴ Tuy nhiên, không giống như nghiên cứu của Siddiqui và cộng sự, nghiên cứu của chúng tôi chưa xác định được kiểu gen cụ thể làm tăng nguy cơ mắc bệnh. Do đó, cần có thêm các nghiên cứu với cỡ mẫu lớn hơn và thiết kế nghiên cứu phù hợp hơn để đánh giá chính xác mối liên quan giữa đa hình rs1333049 gen *ANRIL* và nguy cơ mắc đái tháo đường típ 2. Bên cạnh đó, việc áp dụng các mô hình hồi

quy đa biến nhằm hiệu chỉnh các yếu tố nhiễu sẽ giúp làm rõ vai trò độc lập của đa hình gen này trong cơ chế bệnh sinh.

Phân tích mối liên quan giữa đa hình gen với hẹp động mạch vành ý nghĩa, nghiên cứu của chúng tôi không ghi nhận sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$. Tuy nhiên trong nghiên cứu của Naindeep Kaur và cộng sự cho thấy có sự liên quan giữa tỷ lệ đa hình của rs1333049 gen *ANRIL* với nguy cơ mắc bệnh tim mạch do xơ vữa.⁸ Mặc dù, không phát hiện được bằng chứng về mối liên quan giữa đa hình rs1333049 gen *ANRIL* và hẹp động mạch vành ý nghĩa trong mẫu nghiên cứu này, điều này có thể được giải thích bởi một số hạn chế như cỡ mẫu nhỏ và thiết kế nghiên cứu cắt ngang không cho phép xác định quan hệ nhân quả, chưa thực hiện phân tích hồi quy đa biến để hiệu chỉnh các yếu tố gây nhiễu như tuổi, giới, các yếu tố nguy cơ tim mạch khác do không đảm bảo đủ điều kiện nhưng xu hướng tương tự với các nghiên cứu trước đó vẫn đáng chú ý và cần tiếp tục được điều tra với cỡ mẫu lớn hơn.

V. KẾT LUẬN

Kiểu gen CG và alen C chiếm tỉ lệ cao nhất trong quần thể nghiên cứu. Trong số các yếu tố nguy cơ tim mạch, tăng huyết áp là yếu tố nguy cơ thường gặp nhất. Nghiên cứu bước đầu có thể gợi ý một xu hướng liên quan giữa đa hình rs1333049 gen *ANRIL* với đái tháo đường típ 2 tuy nhiên chưa đủ bằng chứng để khẳng định. Đồng thời không phát hiện được mối liên quan giữa đa hình rs1333049 gen *ANRIL* và hẹp động mạch vành có ý nghĩa trong mẫu nghiên cứu này. Do đó, cần nghiên cứu với cỡ mẫu lớn hơn, sử dụng thiết kế nghiên cứu bệnh chứng, phân tích hồi quy đa biến để tìm hiểu mối liên quan giữa tỷ lệ đa hình với hẹp động mạch vành có ý nghĩa cũng như mối liên quan với đái tháo đường típ 2.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nowbar AN, Gitto M, Howard JP, et al. Mortality From Ischemic Heart Disease. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*. 2019; 12(6): e005375. doi:10.1161/CIRCOUTCOMES.118.005375.
2. Shao C, Wang J, Tian J, et al. Coronary Artery Disease: From Mechanism to Clinical Practice. *Adv Exp Med Biol*. 2020; 1177:1-36. doi:10.1007/978-981-15-2517-9_1.
3. McPherson R, Pertsemlidis A, Kavaslar N, et al. A Common Allele on Chromosome 9 Associated with Coronary Heart Disease. *Science*. 2007; 316(5830): 1488-1491. doi:10.1126/science.1142447.
4. Cunnington MS, Keavney B. Genetic Mechanisms Mediating Atherosclerosis Susceptibility at the Chromosome 9p21 Locus. *Current Atherosclerosis Reports*. 2011/06/01 2011; 13(3): 193-201. doi:10.1007/s11883-011-0178-z.
5. Samani NJ, Erdmann J, Hall AS, et al. Genomewide Association Analysis of Coronary Artery Disease. *The New England journal of medicine*. 2007; 357(5): 443-453. doi:doi:10.1056/NEJMoa072366.
6. Reichert S, Seitter L, Schaller HG, et al. *ANRIL* polymorphisms (rs1333049 and rs3217992) in relation to plasma CRP levels among in-patients with CHD. *Cytokine*. Mar 2020; 127: 154932. doi:10.1016/j.cyto.2019.154932.
7. Xie Y, Zhao D, Dong P, et al. Effects of *ANRIL* polymorphisms on the likelihood of coronary artery disease: A meta-analysis. *Journal of cellular biochemistry*. Apr 2019; 120(4): 6113-6119. doi:10.1002/jcb.27898.
8. Kaur N, Singh J, Reddy S. *ANRIL* rs1333049 C/G polymorphism and coronary artery disease in a North Indian population - Gender and age specific associations. *Genet Mol Biol*. 2020; 43(1): e20190024.

doi:10.1590/1678-4685-gmb-2019-0024.

9. Bộ Y tế. Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị hội chứng mạch vành mạn. 2248/QĐ-BYT. Bộ Y tế; 2023.

10. Poznyak AV, Sadykhov NK, Kartuesov AG, et al. Hypertension as a risk factor for atherosclerosis: Cardiovascular risk assessment. Review. 2022-August-22 2022; Volume 9 - 2022doi:10.3389/fcvm.2022.959285.

11. Vu HTT, Pham HM, Nguyen HTT, et al. Novel insights into clinical characteristics and in-hospital outcomes of patients undergoing percutaneous coronary intervention in Vietnam. *Int J Cardiol Heart Vasc*. Dec 2020; 31:100626. doi:10.1016/j.ijcha.2020.100626.

12. Lâm Hữu Giang, Trần Việt An, Huỳnh

Trung Cang, và cs. Đặc điểm tổn thương và kết quả can thiệp động mạch vành có khoan cắt mảng xơ vữa vôi hóa bằng rotablator ở bệnh nhân hội chứng mạch vành mạn tại bệnh viện đa khoa tỉnh kiên giang. *Tạp chí Y học Việt Nam*. 07/22 2024; 540(3). doi:10.51298/vmj.v540i3.10496.

13. Auton A, Abecasis GR, Altshuler DM, et al. A global reference for human genetic variation. *Nature*. 2015; 526(7571): 68-74. doi:10.1038/nature15393.

14. Siddiqui A, Hussain S, Azam A, et al. ANRIL polymorphism rs1333049, a novel genetic predictor for diabetic retinopathy complication. *Meta Gene*. 2017; 14: 33-37. doi:10.1016/j.mgene.2017.07.011.

Summary

POLYMORPHISM OF RS1333049 IN THE ANRIL GENE AND SELECTED CARDIOVASCULAR RISK FACTORS IN PATIENTS WITH SUSPECTED CORONARY ARTERY DISEASE: EXPLORATORY STUDY

The rs1333049 polymorphism of the ANRIL gene has been reported to be associated with coronary artery disease (CAD) risk; however, data in Vietnam remain limited. This cross-sectional descriptive study was conducted on 44 patients with suspected coronary artery disease who underwent coronary angiography, aiming to investigate the distribution of the rs1333049 polymorphism of the ANRIL gene and selected cardiovascular risk factors. The mean age of the study population was 68.84 ± 7.76 years old, with females accounting for 56.8%. Hypertension was the most prevalent risk factor (97.7%). The genotype frequencies of rs1333049 (ANRIL) CC, CG, and GG were 40.9%, 47.7%, and 11.4%, respectively. The allele frequencies of C and G were 64.8% and 35.2%, respectively. A statistically significant difference was observed in the prevalence of type 2 diabetes mellitus among rs1333049 genotypes ($p = 0.038$). However, no significant association was found between the rs1333049 polymorphism and coronary artery stenosis ($p > 0.05$). Conclusion: This preliminary study suggests a potential association between the rs1333049 polymorphism of the ANRIL gene and type 2 diabetes mellitus; however, the evidence remains insufficient to confirm this association. No significant association between the rs1333049 polymorphism and significant coronary artery stenosis was observed in this study population.

Keywords: Gene polymorphism, *ANRIL*, rs1333049, coronary artery disease, significant coronary artery stenosis.