

ĐA HÌNH GEN MMP2, NỒNG ĐỘ HUYẾT THANH CỦA MATRIX METALLOPROTEINASE-2 VÀ MỐI LIÊN QUAN VỚI TỔN THƯƠNG CƠ QUAN ĐÍCH Ở BỆNH NHÂN TĂNG HUYẾT ÁP KHÁNG TRỊ

Huỳnh Tuấn An¹, Nguyễn Thị Thảo Linh¹, Hoàng Anh Vũ²

Hồ Quốc Chương², Hoàng Anh Tiến³ và Trần Viết An^{1,✉}

¹Trường Đại học Y Dược Cần Thơ

²Trường Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh

³Trường Đại học Y Dược, Đại học Huế

Tăng huyết áp kháng trị là thể lâm sàng nặng với nguy cơ cao tổn thương cơ quan đích (HMOD). Nghiên cứu cắt ngang trên 413 bệnh nhân tăng huyết áp (213 tăng huyết áp kháng trị, 200 không kháng trị) định lượng MMP-2 huyết thanh bằng ELISA và xác định kiểu gen đa hình vùng promoter gen MMP2 (rs243866, rs243865, rs2285053) bằng Sanger/ASO-PCR. Nhóm tăng huyết áp kháng trị có gánh nặng HMOD cao hơn rõ rệt. MMP-2 không khác biệt giữa hai nhóm ($p = 0,684$), nhưng trong nhóm tăng huyết áp kháng trị liên quan độc lập với suy giảm eGFR ($\beta = -0,298$, $p = 0,010$), tăng albumin niệu ($\beta = +7,534$, $p = 0,009$) và tăng LAi ($\beta = +0,046$, $p = 0,007$). Theo mô hình cộng gộp, alen A của SNP1 (rs243866) liên quan với EF < 50% (OR = 3,578, $p = 0,006$) và albumin niệu (OR = 2,432, $p = 0,013$); alen T của SNP3 (rs2285053) liên quan với phì đại thất trái (OR = 1,621, $p = 0,027$). MMP-2 và đa hình gen MMP2 phản ánh các lớp sinh học bổ sung, gợi ý tích hợp hai chỉ dấu có thể cải thiện phân tầng nguy cơ trong tăng huyết áp kháng trị.

Từ khóa: THAKT, MMP-2, đa hình gen MMP2, tổn thương cơ quan đích, rs243866, rs2285053.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Tăng huyết áp kháng trị (THAKT) là thể bệnh phức tạp với nguy cơ cao dẫn đến tổn thương cơ quan đích và các biến cố tim mạch nghiêm trọng. Bất chấp những tiến bộ trong kiểm soát tăng huyết áp, một tỷ lệ đáng kể bệnh nhân vẫn không đạt huyết áp mục tiêu dù tuân thủ phác đồ điều trị tối ưu với ít nhất ba loại thuốc hạ áp bao gồm thuốc lợi tiểu.^{1,2} Tỷ lệ tăng huyết áp kháng trị trong dân số THA dao động từ 5 đến 15% tùy theo định nghĩa và dân số nghiên cứu.^{1,3}

Matrix metalloproteinase-2 (MMP-2), một enzyme tham gia vào quá trình phân hủy cấu

trúc ngoại bào và tái cấu trúc mạch máu, đã được nghiên cứu rộng rãi trong nhiều bệnh lý tim mạch, bao gồm THA và xơ vữa động mạch.^{4,5} Trong bệnh thận do THA, MMP-2 có thể làm suy yếu màng nền cầu thận, tăng tính thấm mao mạch, dẫn đến tăng albumin niệu và giảm mức lọc cầu thận. Ngoài ra, sự mất cân bằng giữa MMP-2 và TIMP-2 đóng vai trò quan trọng trong quá trình tái cấu trúc thất trái và tăng độ cứng động mạch.⁵

Bên cạnh nồng độ protein, các đa hình đơn nucleotide trong vùng promoter gen MMP2 bao gồm rs243866 (G>A), rs243865 (C>T) và rs2285053 (C>T) được cho là ảnh hưởng đến mức độ biểu hiện gen MMP2. Tuy nhiên, sự tương tác giữa nồng độ MMP-2 lưu hành và các biến thể di truyền trong việc xác định kiểu

Tác giả liên hệ: Trần Viết An

Trường Đại học Y Dược Cần Thơ

Email: tvan@ctump.edu.vn

Ngày nhận: 28/04/2026

Ngày được chấp nhận: 11/05/2026

hình tổn thương cơ quan đích vẫn chưa được làm rõ, đặc biệt trong bệnh cảnh tăng huyết áp kháng trị, nơi các cơ chế bệnh sinh được khuếch đại rõ rệt và protein lẫn kiểu gen có thể phản ánh các lớp sinh học khác nhau của cùng một con đường bệnh lý.⁵ Hiện tại, chúng tôi ghi nhận chưa có nghiên cứu nào tại Việt Nam đồng thời khảo sát cả nồng độ MMP-2 huyết thanh và ba SNP vùng promoter (rs243866, rs243865, rs2285053) trong cùng một quần thể bệnh nhân có cả tăng huyết áp kháng trị và THAKKT. Nghiên cứu này được thực hiện nhằm: (1) Khảo sát tổn thương cơ quan đích ở bệnh nhân tăng huyết áp kháng trị; (2) Xác định nồng độ MMP-2 huyết thanh, tần suất phân bố kiểu gen các đa hình SNP1 (rs243866 G>A), SNP2 (rs243865 C>T), SNP3 (rs2285053 C>T) của gen *MMP2* và mối liên quan độc lập với các kiểu hình tổn thương cơ quan đích ở bệnh nhân tăng huyết áp kháng trị.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

1. Đối tượng

Nghiên cứu tiến hành trên bệnh nhân THA nhập viện từ tháng 7/2023 đến tháng 12/2025 tại Khoa Nội Tim mạch, Bệnh viện Đa khoa Trung ương Cần Thơ và Khoa Tim mạch Can thiệp - Thần kinh, Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Cần Thơ.

Tiêu chuẩn lựa chọn

Bệnh nhân THA nhập viện được chia làm hai nhóm: tăng huyết áp kháng trị và THA không kháng trị (THAKKT). Tiêu chuẩn tăng huyết áp kháng trị theo VSH/VNHA 2022 và ESH 2023: huyết áp không đạt mục tiêu (< 140/90 mmHg) dù đang sử dụng ≥ 3 thuốc hạ áp ở liều tối ưu (bao gồm ít nhất một thuốc lợi tiểu), hoặc cần ≥ 4 thuốc để kiểm soát huyết áp mục tiêu. Quy trình đánh giá tuân thủ bao gồm: đo huyết áp nhiều lần, nhiều thời điểm, kiểm tra đơn thuốc, hỏi bệnh sử có hệ thống, và đếm viên thuốc còn

lại khi có thể. Loại trừ tăng huyết áp thứ phát và tăng huyết áp giả kháng trị. Tiêu chuẩn loại trừ chung: phụ nữ có thai, suy tim NYHA IV, bệnh thận mạn giai đoạn 4 - 5, bệnh ác tính đang điều trị, bệnh lý viêm hệ thống đang hoạt động, không hợp tác. Nhóm THAKKT được bắt cặp tần suất theo tuổi và giới.

Cỡ mẫu được tính theo công thức ước lượng một tỷ lệ:

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

Trong đó $p = 0,77$ là tần số haplotype GCC trong nhóm tăng huyết áp kháng trị theo Sabbatini và cộng sự;⁹ $d = 0,06$; $Z_{1-\alpha/2} = 1,96$.

$$n = \frac{(1,96)^2 \times 0,77 \times 0,23}{(0,06)^2} \approx 189$$

tăng huyết áp kháng trị. Thực tế, thu được 213 bệnh nhân tăng huyết áp kháng trị và 200 THAKKT.

2. Phương pháp

Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu cắt ngang mô tả có phân tích.

Nội dung nghiên cứu

Đặc điểm chung: tuổi, giới tính, BMI, thời gian mắc THA, huyết áp, tiền sử bệnh lý. Tổn thương thận: tỷ lệ albumin/creatinin niệu (ACR, mg/g) và mức lọc cầu thận ước tính (eGFR) theo công thức CKD-EPI. Tổn thương tim: LVMI, LAi, EF trên siêu âm tim Doppler theo khuyến cáo ASE/EACVI. Tổn thương mạch máu: cfPWV đo bằng máy BOSCH BOSO ABI-100 và tổn thương động mạch cảnh trên siêu âm Doppler. Phì đại thất trái được xác định khi LVMI > 115 g/m² ở nam và > 95 g/m² ở nữ. Giảm EF được xác định khi EF < 50%. Albumin niệu được xác định khi ACR ≥ 30 mg/g. Giảm chức năng thận được xác định khi eGFR < 60 mL/phút/1,73m². Tổn thương động mạch cảnh được xác định khi có hẹp động mạch cảnh

chung > 50% trên siêu âm Doppler động mạch cảnh. Tổn thương não được xác định dựa trên tiền sử đột quỵ não hoặc hình ảnh tổn thương thiếu máu não trên CT/MRI sọ não. Độ cứng động mạch tăng được xác định khi cPWV > 10 m/s theo khuyến cáo.¹

Đo nồng độ MMP-2 và xác định kiểu gen

MMP-2 huyết thanh định lượng bằng ELISA sandwich (Invitrogen Human MMP-2 ELISA Kit KHC3081, Thermo Fisher). Theo thông số kỹ thuật của bộ kit, intra-assay CV = 3,2 - 3,5% và inter-assay CV = 5,3 - 6,0%, đáp ứng tiêu chuẩn xét nghiệm. Mẫu huyết thanh pha loãng 1/2; đường chuẩn 8 điểm. Kiểu gen các SNP xác định bằng giải trình tự Sanger (máy ABI 3500 Genetic Analyzer) kết hợp ASO-PCR. Kết quả được phân tích bằng phần mềm CLC Main Workbench v5.5. Kết quả đa hình gen *MMP2* được thực hiện tại Trung tâm Sinh học Phân tử, Trường Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh.

Phân tích thống kê

Phân tích bằng Stata 17. Kiểm định phân phối chuẩn bằng Shapiro-Wilk. Biến định lượng phân phối chuẩn: TB $\pm$ ĐLC; biến không chuẩn: trung vị [IQR]. So sánh hai nhóm: t-test độc lập

(independent samples t-test); biến không phân phối chuẩn: Mann-Whitney U; biến định tính: Chi-square hoặc Fisher exact. Hồi quy tuyến tính đa biến cho biến kết cục liên tục; hồi quy logistic đa biến cho biến kết cục nhị phân. Các biến được đưa vào mô hình đa biến dựa trên ý nghĩa thống kê ở đơn biến (p thấp hơn 0,1) kết hợp cơ sở lý thuyết sinh học, không dùng stepwise tự động. Hiệu chỉnh: tuổi, giới, đái tháo đường, BMI, huyết áp tâm thu khi thu thập số liệu. Phân tích di truyền: phân tích mất cân bằng liên kết (LD) qua hệ số D' và r^2 ; ba mô hình di truyền được phân tích: mô hình trội (dominant), cộng gộp (additive) và lặn (recessive). Ngưỡng ý nghĩa thống kê $p < 0,05$ (in đậm). Bộ dữ liệu được làm sạch và không ghi nhận trường hợp khuyết dữ liệu quan trọng nào.

3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu được Hội đồng Đạo đức Y sinh Trường Đại học Y Dược Cần Thơ chấp thuận theo Phiếu chấp thuận số 23.006.NCS/PCT-HĐĐĐ ngày 15/6/2023. Tất cả bệnh nhân ký bản đồng ý tham gia nghiên cứu.

III. KẾT QUẢ

1. Đặc điểm chung đối tượng nghiên cứu

Bảng 1. Đặc điểm chung bệnh nhân tăng huyết áp (n = 413)

Đặc điểm	Không kháng trị (n = 200)	Kháng trị (n = 213)	p
Tuổi (năm), TB $\pm$ ĐLC	66,4 $\pm$ 12,0	65,5 $\pm$ 13,5	0,448
Giới nữ, n (%)	132 (66,0)	123 (57,7)	0,085
BMI (kg/m ²), Trung vị [IQR]	22,9 [20,8 - 25,0]	22,7 [21,5 - 25,7]	0,536
Thời gian mắc THA (năm)	5,0 [3,0 - 10,0]	9,0 [5,0 - 15,0]	< 0,001
HATt (mmHg)	136,1 $\pm$ 21,4	161,4 $\pm$ 24,5	< 0,001
Đái tháo đường, n (%)	51 (25,5)	82 (38,5)	0,005
eGFR (mL/phút/1,73m ²)	80,02 $\pm$ 19,86	72,67 $\pm$ 21,46	< 0,001
MMP-2 (ng/mL), TB $\pm$ ĐLC	25,57 $\pm$ 9,45	25,13 $\pm$ 12,07	0,684

Nhóm tăng huyết áp kháng trị có thời gian mắc THA dài hơn, HA tâm thu cao hơn, tỷ lệ đái tháo đường cao hơn và eGFR thấp hơn so với nhóm THAKKT. Sự không khác biệt về tuổi và giới là do chủ đích bắt cặp tăng huyết áp kháng trị và THAKKT khi chọn mẫu. Nồng độ MMP-2

có phân phối gần chuẩn sau test Shapiro-Wilk và được trình bày dưới dạng trung bình $\pm$ độ lệch chuẩn.

2. Tổn thương cơ quan đích và mối liên quan với nồng độ MMP-2 ở nhóm tăng huyết áp kháng trị

Bảng 2. Đặc điểm tổn thương cơ quan đích theo tình trạng kháng trị (n = 413)

Chỉ số	Không kháng trị (n = 200)	Kháng trị (n = 213)	p
LVMI (g/m ²)	85,84 $\pm$ 23,39	103,73 $\pm$ 38,91	< 0,001
LAI (mm/m ²)	19,57 $\pm$ 3,57	19,73 $\pm$ 3,12	0,639
Phi đại thất trái, n (%)	32 (16,0)	85 (39,9)	< 0,001
EF (%), Trung vị [IQR]	67,0 [63,5 - 71,0]	66,0 [60,0 - 70,0]	0,011
ACR $\geq$ 30 mg/g, n (%)	86 (43,0)	127 (59,6)	0,001
eGFR < 60 mL/phút/1,73m ² , n (%)	37 (18,5)	65 (30,5)	0,005
cfPWV (m/s)	11,31 $\pm$ 2,68	12,55 $\pm$ 3,01	< 0,001
Tổn thương não, n (%)	43 (21,5)	57 (26,8)	0,212

Nhóm tăng huyết áp kháng trị có tổn thương tim, thận và mạch máu nặng hơn có ý nghĩa ở hầu hết chỉ số được đánh giá.

Phân tích so sánh giữa hai nhóm (Bảng 2) và phân tích mối liên quan nội nhóm tăng huyết áp

kháng trị (Bảng 3) trả lời hai câu hỏi nghiên cứu khác nhau; một biến không khác biệt giữa hai nhóm vẫn có thể có liên quan độc lập với MMP-2 trong nội bộ nhóm tăng huyết áp kháng trị.

Bảng 3. Hồi quy tuyến tính đa biến nồng độ MMP-2 và tổn thương cơ quan đích

Biến phụ thuộc (kết cục)	Hệ số β	KTC 95%	p	R ²
eGFR (mL/phút/1,73m ²)	-0,298	(-0,524; -0,072)	0,010	0,190
ACR niệu (mg/g)	+7,534	(1,895; 13,172)	0,009	0,085
LAI (mm/m ²)	+0,046	(+0,012; +0,081)	0,007	0,134

Hiệu chỉnh: tuổi, giới, ĐTĐ, BMI, HATt hiện tại. p: có ý nghĩa thống kê (p < 0,05, hai phía).

Hệ số β biểu thị mức thay đổi của biến kết cục tương ứng với mỗi tăng 1 ng/mL nồng độ MMP-2 huyết thanh

MMP-2 liên quan độc lập với giảm eGFR, tăng ACR niệu và tăng đường kính nhĩ trái chuẩn hóa theo BSA.

3. Phân bố kiểu gen đa hình gen MMP2 và liên quan với tổn thương cơ quan đích ở nhóm tăng huyết áp kháng trị

Bảng 4. Phân bố kiểu gen các đa hình SNP1, SNP2, SNP3 của gen MMP2 (n = 413)

Đa hình (SNP)	Kiểu gen	Chung, n (%)	THAKT, n (%)	THAKKT, n (%)	p (giữa 2 nhóm)
SNP1 rs243866 (G>A)	GG	327 (79,2)	171 (80,3)	156 (78,0)	0,736
	GA	74 (17,9)	37 (17,4)	37 (18,5)	
	AA	12 (2,9)	5 (2,3)	7 (3,5)	
SNP2 rs243865 (C>T)	CC	327 (79,2)	171 (80,3)	156 (78,0)	0,736
	CT	74 (17,9)	37 (17,4)	37 (18,5)	
	TT	12 (2,9)	5 (2,3)	7 (3,5)	
SNP3 rs2285053 (C>T)	CC	240 (58,1)	130 (61,0)	110 (55,0)	0,316
	CT	126 (30,5)	63 (29,6)	63 (31,5)	
	TT	47 (11,4)	20 (9,4)	27 (13,5)	

SNP1 và SNP2 đạt cân bằng HWE ở nhóm tăng huyết áp kháng trị ($p = 0,093$) nhưng vi phạm ở nhóm THAKKT ($p = 0,017$); SNP3 vi phạm HWE ở cả hai nhóm (THAKT $p = 0,005$; THAKKT $p = 0,001$)

Kiểu gen hoang dại GG của SNP1 chiếm ưu thế với 79,2%; kiểu gen CC của SNP3 chiếm 58,1%. SNP1 và SNP2 có liên kết di truyền hoàn hảo ($D' = 1$, $r^2 = 1,0$).

Bảng 5. Hồi quy logistic các đa hình gen MMP2 dự báo tổn thương cơ quan đích ở nhóm tăng huyết áp kháng trị theo mô hình di truyền cộng gộp (n = 213)

SNP1 (rs243866 G>A) hoặc SNP2 (rs243865 C>T)						
Kết cục	OR đơn biến	KTC 95%	p	OR đa biến	KTC 95%	p
EF < 50% (n = 18/213)	2,731	1,238 - 6,024	0,013	3,578	1,451 - 8,824	0,006
ACR ≥ 30 mg/g (n = 127/213)	1,998	1,026 - 3,891	0,042	2,432	1,204 - 4,915	0,013
SNP3 (rs2285053 C>T)						
Kết cục	OR đơn biến	KTC 95%	p	OR đa biến	KTC 95%	p
Phì đại thất trái (n=85/213)	1,696	1,117 - 2,576	0,013	1,621	1,056 - 2,486	0,027
ACR ≥ 30 mg/g (n=127/213)	0,660	0,436 - 0,998	0,049	0,686	0,438 - 1,073	0,098

Hiệu chỉnh: tuổi, giới, ĐTĐ, BMI, HATt hiện tại. p: có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$, hai phía)

Với SNP1 và SNP2, mỗi alen biến thể tăng thêm (alen A của SNP1, alen T của SNP2) liên quan độc lập với EF < 50% (OR = 3,578, p = 0,006) và albumin niệu (OR = 2,432, p = 0,013). Với SNP3, mỗi alen T tăng thêm liên quan độc lập với phì đại thất trái (OR = 1,621, p = 0,027); mỗi liên quan với albumin niệu chỉ có ý nghĩa trong phân tích đơn biến.

IV. BÀN LUẬN

Nghiên cứu này cung cấp bằng chứng rằng tổn thương cơ quan đích trong tăng huyết áp kháng trị không chỉ phổ biến hơn mà còn mang các đặc điểm sinh học phân tử và di truyền riêng biệt. Nhóm tăng huyết áp kháng trị có gánh nặng HMOD nặng nề hơn có ý nghĩa thống kê ở hầu hết các chỉ số đánh giá, nhất quán với Muiesan và cộng sự.⁴ Tuy nhiên, phát hiện quan trọng hơn là nồng độ MMP-2 lưu hành dù không phân biệt tình trạng kháng trị lại thể hiện liên quan đặc hiệu theo cơ quan bên trong nhóm tăng huyết áp kháng trị, và các biến thể vùng promoter gen *MMP2* định hình các kiểu hình tổn thương khác với protein lưu hành.

Nồng độ MMP-2 huyết thanh không khác biệt có ý nghĩa giữa nhóm tăng huyết áp kháng trị và không kháng trị ($25,13 \pm 12,07$ so với $25,57 \pm 9,45$ ng/mL, p = 0,684), gợi ý MMP-2 lưu hành không nắm bắt trực tiếp tình trạng kháng trị. Sự thiếu khác biệt này có thể phản ánh thực tế rằng nồng độ huyết thanh không đại diện cho hoạt tính enzyme tại mô đích: sự điều hòa bù trừ của trực MMP-2/TIMP-2 trong giai đoạn mạn tính, TIMP-2 tăng sản xuất ức chế MMP-2 lưu hành, có thể che khuất hoạt động tại thận và cơ tim.⁵ Tuy nhiên, nghiên cứu hiện tại chưa đánh giá TIMP-2 hoặc hoạt tính MMP-2 tại mô, do đó cơ chế này vẫn cần được xác nhận thêm. Điều này gợi ý MMP-2 huyết thanh là chỉ dấu của mức độ tổn thương cơ quan đặc hiệu hơn là chỉ dấu của bản thân tình trạng kháng trị. Trong nhóm tăng huyết áp kháng trị,

nồng độ MMP-2 liên quan độc lập với suy giảm eGFR ($\beta = -0,298$, p = 0,010), tăng ACR niệu ($\beta = +7,534$, p = 0,009) và tăng đường kính nhĩ trái hiệu chỉnh theo BSA ($\beta = +0,046$, p = 0,007) sau khi hiệu chỉnh. R^2 tương đối thấp của các mô hình hồi quy (0,085 - 0,190) cho thấy MMP-2 chỉ giải thích một phần nhỏ biến thiên của tổn thương cơ quan đích. Điều này phù hợp với bản chất đa yếu tố của HMOD trong tăng huyết áp kháng trị. Tuy nhiên, mỗi liên quan độc lập giữa MMP-2 với eGFR, albumin niệu và LAi vẫn gợi ý vai trò tiềm năng của enzyme này trong quá trình tái cấu trúc cơ quan đích. Kết quả này nhất quán với nghiên cứu CRIC của Baudier và cộng sự, trong đó MMP-2 được ghi nhận là yếu tố liên quan đến tiến triển bệnh thận mạn.⁶ Mỗi liên quan độc lập giữa MMP-2 và LAi (đường kính nhĩ trái hiệu chỉnh theo BSA) bổ sung bằng chứng cho vai trò của enzyme này trong tái cấu trúc matrix ngoại bào nhĩ trái, thúc đẩy xơ hóa nhĩ và giãn buồng nhĩ.

Phân bố kiểu gen của cả ba đa hình *MMP2* không khác biệt giữa nhóm tăng huyết áp kháng trị và THA không kháng trị (p > 0,05 cho cả ba SNP), gợi ý các biến thể promoter này không quyết định trực tiếp hiện tượng kháng trị, nhất quán với quan sát của Ritter và cộng sự.⁷ Thay vào đó, các phát hiện cho thấy đa hình gen *MMP2* đóng góp vào quá trình tái cấu trúc cơ quan đích đặc hiệu trong bối cảnh bệnh đã xác lập, hơn là vào nguy cơ phát triển tình trạng kháng trị. Về vi phạm cân bằng Hardy-Weinberg (HWE) trong nghiên cứu của chúng tôi, có nhiều bằng chứng làm giảm khả năng tồn tại sai số hệ thống trong quy trình định kiểu gen. Đầu tiên là tần số alen A của rs243866 (11,9%) tương đồng với dữ liệu đã được báo cáo ở quần thể Đông Á. Tiếp theo, SNP1 và SNP2 ghi nhận liên kết mất cân bằng hoàn toàn ($D' = 1$; $r^2 = 1$), phù hợp với các dữ liệu di truyền học trước đây đã được công bố.⁷ Ngoài ra, hiện tượng vi phạm HWE không

xuất hiện đồng đều ở tất cả các đa hình và các nhóm nghiên cứu. SNP1 (rs243866) và SNP2 (rs243865) có liên kết di truyền hoàn hảo ($D' = 1$, $r^2 = 1,0$) trong quần thể nghiên cứu, nhất quán với Sabbatini và cs (2017) khi nghiên cứu này ghi nhận cùng haplotype AT đi liền nhau. Riêng đối với sự vi phạm HWE ở nhóm THAKKT và đặc biệt tại SNP3, khả năng sai số hệ thống trong kỹ thuật định kiểu gen đã được hạn chế tối đa nhờ việc đối chiếu chéo kết quả ASO-PCR với giải trình tự Sanger trên 100 mẫu đầu tiên đạt độ đồng thuận 100%. Tuy nhiên, sự vi phạm này gợi ý rằng hiện tượng quần thể không đồng nhất hoặc những sai lệch nhất định trong quá trình chọn mẫu vẫn chưa thể được loại trừ hoàn toàn.

Trong nhóm tăng huyết áp kháng trị, alen biến thể A của SNP1 (rs243866) liên quan độc lập với giảm chức năng tâm thu thất trái (OR đa biến = 3,578, KTC 95%: 1,451 - 8,824, $p = 0,006$) và albumin niệu (OR = 2,432, KTC 95%: 1,204 - 4,915, $p = 0,013$) sau hiệu chỉnh đa biến. Mỗi liên quan kép này gợi ý vai trò của alen A trong biểu hiện MMP-2 và có thể dẫn đến rối loạn tái cấu trúc chất nền ngoại bào tại cả cơ tim lẫn màng đáy cầu thận. Theo nghiên cứu của Price và cs, biến thể SNP2 rs243865 C>T (liên kết di truyền hoàn hảo với SNP1 rs243866 G>A trong nghiên cứu này) sẽ phá vỡ vị trí gắn kết Sp1 trong vùng promoter của gen *MMP2* và làm giảm đáng kể hoạt tính phiên mã.⁸

Đối với SNP3 (rs2285053), mỗi alen T bổ sung liên quan độc lập với tăng nguy cơ phì đại thất trái theo mô hình cộng gộp (OR = 1,621, KTC 95%: 1,056 - 2,486, $p = 0,027$), phù hợp với một số nghiên cứu trước đây ghi nhận mối liên quan giữa các đa hình vùng promoter gen *MMP2* và tái cấu trúc thất trái cũng như tình trạng kháng trị ở bệnh nhân tăng huyết áp.^{9,10} Mỗi liên quan nghịch chiều giữa alen T và albumin niệu chỉ có ý nghĩa trong phân tích đơn biến (OR = 0,660, $p = 0,049$) và mất ý nghĩa

sau hiệu chỉnh đa biến ($p = 0,098$), do đó không được diễn giải là liên quan độc lập dù vẫn có xu hướng liên quan. Mẫu hình phân ly này, SNP1 ảnh hưởng đồng hướng lên cả tim lẫn thận, trong khi SNP3 chủ yếu liên quan tổn thương tim và có xu hướng bảo vệ thận, gợi ý hai nhóm đa hình điều hòa biểu hiện MMP-2 theo bối cảnh mô học khác nhau.⁵ Tổng hợp lại, nồng độ MMP-2 lưu hành và đa hình gen *MMP2* tác động lên các khía cạnh khác nhau của tổn thương cơ quan đích, với vai trò bổ sung nhưng không đồng nhất: protein phản ánh gánh nặng tổn thương thận và nhĩ trái, trong khi kiểu gen định hình xu hướng tổn thương cơ tim và màng đáy cầu thận. Sự phân ly giữa protein và kiểu gen này gợi ý rằng tích hợp cả hai lớp thông tin sinh học có thể cung cấp khả năng phân tầng nguy cơ tốt hơn so với đánh giá đơn độc từng chỉ dấu.

Nghiên cứu có một số hạn chế. Thứ nhất, thiết kế cắt ngang không cho phép suy luận quan hệ nhân quả. Thứ hai, nghiên cứu chỉ định lượng MMP-2 huyết thanh mà chưa đánh giá hoạt tính enzyme tại mô hoặc đồng thời định lượng TIMP-2. Thứ ba, nguy cơ residual confounding vẫn có thể tồn tại dù đã hiệu chỉnh đa biến—Thứ tư, việc vi phạm cân bằng Hardy-Weinberg ở SNP1/2 tại nhóm THAKKT và SNP3 tại cả hai nhóm, cùng với việc chưa hiệu chỉnh nghiêm ngặt cho đa so sánh, là một hạn chế quan trọng của nghiên cứu. Mặc dù sai số kỹ thuật định kiểu gen đã được kiểm soát tốt thông qua đối chiếu với giải trình tự Sanger, nhưng hiện tượng quần thể không đồng nhất hoặc sai lệch chọn mẫu không thể được loại trừ hoàn toàn. Do đó, các kết quả di truyền, đặc biệt là với đa hình SNP3, cần được diễn giải một cách thận trọng trước khi được xác nhận ở các quần thể độc lập lớn hơn.

V. KẾT LUẬN

Trong tăng huyết áp kháng trị, nồng độ

MMP-2 huyết thanh và đa hình gen *MMP2* liên quan với các kiểu hình tổn thương cơ quan đích khác biệt và mang tính đặc hiệu theo cơ quan: MMP-2 lưu hành phản ánh tổn thương thận và tái cấu trúc nhĩ trái, trong khi các biến thể vùng promoter gen *MMP2* định hình kiểu hình tổn thương tim. Các phát hiện này gợi ý rằng việc tích hợp thông tin chỉ dấu sinh học và di truyền có thể cải thiện phân tầng nguy cơ và định hướng theo dõi cơ quan đích ở bệnh nhân tăng huyết áp kháng trị. Trong tương lai, cần thêm nghiên cứu dọc để đánh giá giá trị tiên lượng của MMP-2 và đa hình gen *MMP2*; nghiên cứu đa trung tâm để xác nhận kết quả di truyền ở quần thể lớn hơn; và đánh giá đồng thời TIMP-2 để làm rõ trục MMP-2/TIMP-2 trong tăng huyết áp kháng trị.

Nhóm tác giả xin cam kết không có xung đột lợi ích liên quan đến kết quả nghiên cứu này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Phân hội Tăng huyết áp Việt Nam (VSH)/Hội Tim mạch học Việt Nam (VNHA). Khuyến cáo về chẩn đoán và điều trị tăng huyết áp. 2022.
2. Carey RM, Calhoun DA, Bakris GL, et al. Resistant Hypertension: Detection, Evaluation, and Management: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Hypertension*. 2018; 72(5): e53-e90. doi:10.1161/HYP.0000000000000084.
3. Trần Kim Sơn, Lâm Thị Chư Láng, Nguyễn Quan Đức Minh. Tăng huyết áp kháng trị: Vai trò của cá thể hóa điều trị trong kỷ nguyên y học chính xác. *Tạp chí Nghiên cứu Y học*. 2025; 195(10): 168-174. doi:10.52852/tcncyh.v195i10.4080.
4. Muiesan ML, Salvetti M, Rizzoni D, et al. Resistant hypertension and target organ damage. *Hypertens Res*. 2013; 36(6): 485-491.

doi:10.1038/hr.2013.30.

5. Prado AF, Batista RIM, Tanus-Santos JE, Gerlach RF. Matrix Metalloproteinases and Arterial Hypertension: Role of Oxidative Stress and Nitric Oxide in Vascular Functional and Structural Alterations. *Biomolecules*. 2021; 11(4): 585. Published 2021 Apr 16. doi:10.3390/biom11040585.
6. Baudier RL, Orlandi PF, Yang W, et al. Matrix Metalloproteinase-2 and CKD Progression: The Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study. *Kidney Med*. 2024; 6(8): 100850. Published 2024 Jun 6. doi:10.1016/j.xkme.2024.100850.
7. Ritter AMV, de Faria AP, Barbaro NR, et al. The rs243866/243865 polymorphisms in MMP-2 gene and the relationship with BP control in obese resistant hypertensive subjects. *Gene*. 2018; 646: 129-135. doi:10.1016/j.gene.2017.12.023.
8. Price SJ, Greaves DR, Watkins H. Identification of novel, functional genetic variants in the human matrix metalloproteinase-2 gene: role of Sp1 in allele-specific transcriptional regulation. *J Biol Chem*. 2001; 276(10): 7549-7558. doi:10.1074/jbc.M010242200.
9. Sabbatini AR, Barbaro NR, de Faria AP, et al. Matrix metalloproteinase-2 -735C/T polymorphism is associated with resistant hypertension in a specialized outpatient clinic in Brazil. *Gene*. 2017; 620: 23-29. doi:10.1016/j.gene.2017.04.004.
10. Lacchini R, Jacob-Ferreira AL, Luizon MR, et al. Common matrix metalloproteinase 2 gene haplotypes may modulate left ventricular remodelling in hypertensive patients. *J Hum Hypertens*. 2012; 26(3): 171-177. doi:10.1038/jhh.2011.8.

Summary

ASSOCIATION OF MMP2 GENE SINGLE NUCLEOTIDE POLYMORPHISMS AND SERUM MATRIX METALLOPROTEINASE-2 LEVELS WITH HYPERTENSION-MEDIATED TARGET ORGAN DAMAGE IN PATIENTS WITH RESISTANT HYPERTENSION

Resistant hypertension (RH) carries a high risk of hypertension-mediated organ damage (HMOD). This cross-sectional study enrolled 413 hypertensive patients (213 RH, 200 non-RH). Serum MMP-2 was measured by ELISA; three *MMP2* single nucleotide polymorphisms (SNP1 rs243866, SNP2 rs243865, SNP3 rs2285053) were genotyped by Sanger sequencing/ASO-PCR. HMOD burden was higher in the RH group compared with the non-RH group. Serum MMP-2 did not differ between groups ($p = 0.684$), but within the RH group it was independently associated with decreased eGFR ($\beta = -0.298$, $p = 0.010$), elevated urinary ACR ($\beta = +7.534$, $p = 0.009$), and increased LAi ($\beta = +0.046$, $p = 0.007$) after multivariate adjustment. Under an additive model, the SNP1 A-allele was independently associated with EF < 50% (OR = 3.578, $p = 0.006$) and albuminuria (OR = 2.432, $p = 0.013$); the SNP3 T-allele was independently associated with left ventricular hypertrophy (OR = 1.621, $p = 0.027$). Circulating MMP-2 and *MMP2* polymorphisms play complementary but distinct roles: MMP-2 reflects renal and left atrial damage, while genetic variants shape cardiac phenotypes, suggesting that integrating both layers of biological information may improve risk stratification in resistant hypertension.

Keywords: Resistant hypertension, MMP-2, *MMP2* gene polymorphisms, hypertension-mediated organ damage, rs243866, rs2285053.