

MỐI LIÊN QUAN THẨM DÒ GIỮA BIẾN THỂ GEN THỤ THỂ VITAMIN D VÀ NỒNG ĐỘ 25-HYDROXYVITAMIN D Ở TRẺ MẮC SỐT XUẤT HUYẾT DENGUE

Phan Việt Hưng^{1,2,✉}, Nguyễn Thị Diệu Thúy¹, Nguyễn Minh Phương²

¹Trường Đại học Y Hà Nội

²Trường Đại học Y Dược Cần Thơ

Nghiên cứu nhằm khảo sát, với tính chất thẩm dò, mối liên quan giữa các biến thể gen thụ thể vitamin D (VDR) và nồng độ 25-hydroxyvitamin D [25(OH)D] huyết thanh ở trẻ em mắc sốt xuất huyết Dengue (SXHD) tại Đồng bằng sông Cửu Long. Nghiên cứu quan sát tiến cứu được thực hiện trên 267 bệnh nhi dưới 16 tuổi điều trị tại Bệnh viện Nhi Đồng Cần Thơ và Bệnh viện Sản Nhi Cà Mau từ tháng 02/2024 đến tháng 12/2025. Trong 267 bệnh nhi, tuổi trung vị là 10,9 năm; nữ chiếm 43,8%; SXHD nặng và sốc lần lượt là 34,5% và 34,1%. Nồng độ 25(OH)D được định lượng trong pha cấp; bốn biến thể gen VDR gồm rs2228570 (FokI T>C), rs7975232 (ApaI G>T), rs731236 (TaqI T>C) và rs1544410 (BsmI G>A) được xác định kiểu gen. Hồi quy tuyến tính đa biến được sử dụng để đánh giá mối liên quan giữa biến thể gen VDR và 25(OH)D. Sau hiệu chỉnh, rs7975232 (ApaI G>T) theo mô hình mang alen T ghi nhận tín hiệu liên quan thẩm dò với 25(OH)D thấp hơn ($\beta = -3,54$; KTC 95%: -6,53 đến -0,54; $p = 0,021$). Haplotype G-T-T theo thứ tự BsmI–ApaI–TaqI cũng ghi nhận tín hiệu liên quan thẩm dò với 25(OH)D thấp hơn ($\beta = -3,22$; KTC 95%: -5,92 đến -0,52; $p = 0,020$). Các phát hiện này là tín hiệu thẩm dò, chưa chứng minh quan hệ nhân quả và cần được xác nhận trong các nghiên cứu độc lập.

Từ khóa: Sốt xuất huyết Dengue, 25-hydroxyvitamin D, VDR, ApaI, haplotype, trẻ em.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Sốt xuất huyết Dengue (SXHD) ở trẻ em có phổ biểu hiện rộng, từ sốt cấp tính tự giới hạn đến thoát huyết tương, sốc, rối loạn đông máu và tổn thương cơ quan.¹ Gánh nặng bệnh tật của dengue vẫn còn đáng kể tại các quốc gia nhiệt đới và cận nhiệt đới, trong đó trẻ em là nhóm thường được ghi nhận với nhiều biểu hiện lâm sàng đa dạng.² Bên cạnh vai trò của vi-rút và đáp ứng miễn dịch trong giai đoạn cấp, các yếu tố thuộc ký chủ như tình trạng vi chất và nền di truyền ngày càng được quan tâm vì

có thể góp phần điều hòa đáp ứng viêm, tính ổn định nội mô và diễn tiến lâm sàng của bệnh.

Vitamin D không chỉ tham gia chuyển hóa xương mà còn có vai trò điều hòa miễn dịch bẩm sinh và thích ứng, thông qua tác động lên đại thực bào, tế bào tua, lympho T và điều hòa sản xuất cytokine.³ Trong SXHD, một số nghiên cứu đã ghi nhận mối liên quan giữa nồng độ 25-hydroxyvitamin D [25(OH)D] huyết thanh và mức độ nặng của bệnh, nhưng kết quả giữa các quần thể chưa hoàn toàn thống nhất. Trong bệnh cấp tính, 25(OH)D không chỉ phản ánh dự trữ vitamin D mà còn có thể chịu ảnh hưởng bởi phản ứng pha cấp, tình trạng viêm, thay đổi protein vận chuyển, phôi náng, khẩu phần/bổ sung vitamin D và thời điểm lấy mẫu. Vì vậy, việc diễn giải nồng độ 25(OH)D trong pha cấp

Tác giả liên hệ: Phan Việt Hưng

Trường Đại học Y Hà Nội

Email: pvhung76@gmail.com

Ngày nhận: 20/05/2026

Ngày được chấp nhận: 22/06/2026

SXHD cần được đặt trong bối cảnh lâm sàng và sinh học thận trọng.

Tác động sinh học của vitamin D chủ yếu được thực hiện thông qua thụ thể vitamin D, được mã hóa bởi gen *VDR*. *VDR* là thụ thể trung gian tác dụng sinh học của dạng vitamin D hoạt động $1,25(\text{OH})_2\text{D}$; vì vậy, mối liên quan giữa biến thể gen *VDR* và nồng độ $25(\text{OH})\text{D}$, nếu có, không phải là cơ chế trực tiếp hiển nhiên như các gen tham gia vận chuyển hoặc chuyển hóa vitamin D.⁴ Các đa hình gen *VDR* thường gặp như rs2228570 (FokI T>C), rs7975232 (ApaI G>T), rs731236 (TaqI T>C) và rs1544410 (BsmI G>A) đã được khảo sát trong các nghiên cứu liên quan đến tình trạng vitamin D, đồng thời có cơ sở sinh học đáng quan tâm vì trục vitamin D–*VDR* tham gia điều hòa đáp ứng miễn dịch.^{5,6} Trong đó, FokI nằm gần vùng khởi đầu dịch mã và có thể ảnh hưởng đến cấu trúc protein *VDR*. Ngược lại, BsmI, ApaI và TaqI nằm ở vùng 3' của gen *VDR*, có thể phản ánh liên kết di truyền với biến thể điều hòa lân cận hoặc ảnh hưởng đến biểu hiện/tính ổn định mRNA; các khả năng này chỉ mang tính giả thuyết.⁶ Trong SXHD, nơi đáp ứng miễn dịch và phản ứng viêm đóng vai trò quan trọng trong diễn tiến bệnh, việc khảo sát các biến thể gen *VDR* có thể cung cấp thêm tín hiệu thăm dò về khác biệt cá thể của nồng độ $25(\text{OH})\text{D}$ trong pha cấp.

Tại Việt Nam, dữ liệu về mối liên quan giữa biến thể gen *VDR* và nồng độ $25(\text{OH})\text{D}$ trong SXHD trẻ em còn hạn chế; các nghiên cứu trong nước trước đây chủ yếu ở bệnh cảnh khác và không trực tiếp trả lời câu hỏi này trong SXHD. SXHD được lựa chọn như một bối cảnh bệnh cấp có phản ứng viêm và biến đổi tính thấm nội mô, trong đó $25(\text{OH})\text{D}$ có thể biến thiên theo thời điểm bệnh. Do đó, nghiên cứu này nhằm khảo sát, với tính chất thăm dò, mối liên quan giữa bốn biến thể gen *VDR* gồm rs2228570 (FokI T>C), rs7975232 (ApaI G>T), rs731236 (TaqI T>C) và rs1544410 (BsmI G>A) với nồng

độ $25(\text{OH})\text{D}$ huyết thanh trong pha cấp ở trẻ em mắc SXHD tại một số tỉnh vùng Đồng bằng sông Cửu Long.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

1. Đối tượng

Nghiên cứu được thực hiện trên bệnh nhi dưới 16 tuổi, được chẩn đoán SXHD và điều trị tại Bệnh viện Nhi Đồng Cần Thơ và Bệnh viện Sản Nhi Cà Mau trong thời gian từ tháng 02/2024 đến tháng 12/2025.

Tiêu chuẩn lựa chọn

Các trường hợp được tuyển chọn vào nghiên cứu khi thỏa các tiêu chuẩn chẩn đoán SXHD theo hướng dẫn của Bộ Y tế Việt Nam, có bằng chứng xét nghiệm nhiễm vi-rút Dengue, được định lượng $25(\text{OH})\text{D}$ huyết thanh và có kết quả kiểu gen *VDR*.⁷

Tiêu chuẩn loại trừ

Loại trừ khỏi nghiên cứu khi bệnh nhi có một trong các tiêu chuẩn sau: có bệnh mạn tính hoặc tình trạng có thể ảnh hưởng đáng kể đến chuyển hóa vitamin D, sử dụng thuốc ảnh hưởng đến chuyển hóa vitamin D, mẫu máu không đủ cho xét nghiệm, hoặc kết quả xác định kiểu gen không đạt yêu cầu chất lượng.

2. Phương pháp

Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu được thiết kế theo kiểu quan sát tiến cứu, nhằm khảo sát, với tính chất thăm dò, mối liên quan giữa các biến thể gen *VDR* và nồng độ $25(\text{OH})\text{D}$ huyết thanh ở trẻ em mắc SXHD.

Thời gian và địa điểm nghiên cứu

Nghiên cứu được thực hiện tại Bệnh viện Nhi Đồng Cần Thơ và Bệnh viện Sản Nhi Cà Mau từ tháng 02/2024 đến tháng 12/2025.

Cỡ mẫu và chọn mẫu

Tổng cộng 267 bệnh nhi SXHD đủ tiêu chuẩn được đưa vào nghiên cứu. Nghiên cứu không tính cỡ mẫu giả thuyết trước cho từng biến thể

do mục tiêu phân tích có tính chất thăm dò và chưa có dữ liệu hiệu ứng đáng tin cậy trong quần thể bệnh nhi SXHD tại Việt Nam để làm cơ sở tính toán. Cỡ mẫu 267 là toàn bộ bệnh nhi có đủ đồng thời dữ liệu lâm sàng, nồng độ 25(OH)D huyết thanh và kết quả xác định kiểu gen *VDR* đạt yêu cầu chất lượng trong bộ dữ liệu phân tích. Các mô hình hồi quy chỉ được thực hiện trên những trường hợp có đầy đủ dữ liệu của biến phụ thuộc, biến thể gen *VDR* khảo sát và các biến hiệu chỉnh tương ứng. Do đó, nghiên cứu không khẳng định đủ lực thống kê để phát hiện các hiệu ứng nhỏ; các kết quả được diễn giải như tín hiệu tạo giả thuyết và cần được xác nhận trong các nghiên cứu độc lập có cỡ mẫu lớn hơn.

Nội dung, chỉ số nghiên cứu

Các thông tin nhân khẩu học gồm tuổi và giới được ghi nhận khi nhập viện. Cân nặng và chiều cao được sử dụng để tính chỉ số khối cơ thể (BMI); tình trạng béo phì được phân loại dựa trên BMI theo tuổi và giới, sau đó được sử dụng để mô tả đặc điểm dinh dưỡng và như một biến hiệu chỉnh trong mô hình hồi quy. Phân độ SXHD trong nghiên cứu dựa theo hướng dẫn của Bộ Y tế.⁷ Các thông tin về ngày bệnh khi nhập viện, ngày bệnh khi lấy mẫu 25(OH)D và tình trạng sốc trong quá trình điều trị được ghi nhận từ hồ sơ nghiên cứu.

Nồng độ 25(OH)D được định lượng từ mẫu huyết thanh thu trong giai đoạn cấp của bệnh bằng phương pháp miễn dịch hóa phát quang trên hệ thống Access 2 (Beckman Coulter, Hoa Kỳ); kết quả được báo cáo bằng ng/mL. Ngưỡng 25(OH)D < 20 ng/mL được sử dụng để mô tả tỷ lệ thiếu vitamin D trong quần thể nghiên cứu. Trong phân tích chính, 25(OH)D được sử dụng dưới dạng biến liên tục nhằm đánh giá biến thiên nồng độ 25(OH)D theo kiểu gen của các biến thể gen *VDR*.

ADN hệ gen được tách chiết từ máu ngoại vi chống đông EDTA. Bốn biến thể của gen

VDR gồm rs2228570 (FokI T>C), rs7975232 (ApaI G>T), rs731236 (TaqI T>C) và rs1544410 (BsmI G>A) được khuếch đại bằng PCR và xác định kiểu gen bằng giải trình tự Sanger trực tiếp trên hệ thống ABI 3500 Genetic Analyzer; sản phẩm PCR được kiểm tra bằng điện di, tinh sạch bằng ExoSAP-IT, giải trình tự với BigDye Terminator v3.1 và phân tích bằng CLC Main Workbench v5.5 tại Trung tâm Y sinh học Phân tử, Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh. Chất lượng kiểu gen được đánh giá dựa trên khả năng đọc rõ chromatogram tại vị trí biến thể, tín hiệu đỉnh không chồng lấp gây nhiễu và kết luận kiểu gen nhất quán; các mẫu không kết luận được kiểu gen hoặc thiếu dữ liệu biến thể chính được loại khỏi phân tích.

Các biến thể gen *VDR* được mô tả theo tần suất kiểu gen, tần suất alen và kiểm định cân bằng Hardy–Weinberg. Phân tích haplotype được thực hiện cho cụm BsmI–ApaI–TaqI bằng gói haplo.stats trong R; chỉ các haplotype có tần suất ≥ 3% được đưa vào mô hình và diễn giải riêng lẻ.

Phương pháp xử lý số liệu

Biến định tính được trình bày bằng tần suất và tỷ lệ phần trăm. Biến định lượng được trình bày bằng trung vị và khoảng tứ phân vị do phân bố không chuẩn. Nồng độ 25(OH)D được so sánh giữa các nhóm kiểu gen bằng kiểm định Kruskal–Wallis đối với biến thể có từ ba kiểu gen quan sát được và kiểm định Wilcoxon rank-sum đối với biến thể có hai kiểu gen quan sát được.

Các biến thể gen *VDR* được phân tích theo mô hình di truyền phù hợp với phân bố kiểu gen quan sát được và mục tiêu thăm dò của nghiên cứu. Mô hình cộng gộp được ưu tiên khi có đủ ba kiểu gen với cỡ mẫu có thể phân tích. Mô hình mang alen được sử dụng khi kiểu gen đồng hợp mang alen biến thể hiếm hoặc không ghi nhận, hoặc khi cần đánh giá tín hiệu liên quan của tình trạng mang alen biến thể trong

phân tích thăm dò.

Mối liên quan giữa các biến thể gen *VDR* và nồng độ 25(OH)D được đánh giá bằng hồi quy tuyến tính đa biến, trong đó 25(OH)D là biến phụ thuộc chính. Mô hình được hiệu chỉnh theo tuổi đã chuẩn hóa theo năm từ dữ liệu gốc, giới, BMI, ngày bệnh khi lấy mẫu 25(OH)D, ngày bệnh khi nhập viện và phân độ SXHD. Các biến hiệu chỉnh được chọn theo cơ sở lâm sàng/ sinh học và khả năng ảnh hưởng đến 25(OH)D trong pha cấp, không chọn theo p-value. Do phân độ bệnh có thể liên quan đồng thời đến phản ứng viêm/thoát huyết tương và nồng độ 25(OH)D, kết quả sau hiệu chỉnh phân độ được diễn giải thận trọng và không dùng để suy luận nhân quả. Do nghiên cứu có tính chất thăm dò và đánh giá nhiều biến thể, nhiều mô hình di truyền và haplotype, các giá trị p được diễn giải cùng với kích thước hiệu ứng, khoảng tin cậy 95% và tính nhất quán sinh học; nghiên cứu chưa áp dụng hiệu chỉnh đa kiểm định chính thức cho toàn bộ các mô hình, do đó các kết quả $p < 0,05$ được xem là tín hiệu liên quan thăm dò, không phải bằng chứng khẳng định.

Các giả định của hồi quy tuyến tính được rà soát bằng biểu đồ phần dư theo giá trị dự đoán, biểu đồ Q-Q của phần dư, biểu đồ Scale–Location và đánh giá điểm ảnh hưởng bằng Cook's distance. Các kiểm tra này được dùng để phát hiện sai lệch lớn về tính tuyến tính, phân bố phần dư, không đồng nhất phương sai và quan sát có ảnh hưởng. Do nghiên cứu có

tính chất thăm dò, kết quả hồi quy được diễn giải thận trọng dựa trên kích thước hiệu ứng, khoảng tin cậy 95% và tính nhất quán sinh học.

Tất cả phân tích thống kê được thực hiện bằng phần mềm R, phiên bản 4.5.2. Giá trị $p < 0,05$ được xem là ngưỡng nhận diện tín hiệu thống kê trong các phân tích thăm dò.

3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu tuân thủ các nguyên tắc đạo đức trong nghiên cứu y sinh học. Đề cương nghiên cứu đã được Hội đồng Đạo đức trong nghiên cứu y sinh học của Trường Đại học Y Hà Nội phê duyệt theo Giấy chứng nhận số 1059/GCN-HMUIRB ngày 19/01/2024, đồng thời được sự chấp thuận của Bệnh viện Nhi Đồng Cần Thơ và Bệnh viện Sản Nhi Cà Mau. Cha mẹ hoặc người giám hộ hợp pháp của trẻ tham gia nghiên cứu đã ký văn bản đồng thuận trước khi trẻ được đưa vào nghiên cứu và có quyền ngừng tham gia bất kỳ thời điểm nào mà không ảnh hưởng đến quyết định điều trị.

III. KẾT QUẢ

1. Đặc điểm chung của quần thể nghiên cứu

Nghiên cứu trên 267 bệnh nhi SXHD ghi nhận tuổi trung vị là 10,9 năm; tỷ lệ nữ là 43,8%; tỷ lệ SXHD nặng và sốc lần lượt là 34,5% và 34,1% (Bảng 1). Nồng độ 25(OH)D trung vị là 28,8 ng/mL, với 15,0% trường hợp thiếu vitamin D (< 20 ng/mL), làm cơ sở phân tích mối liên quan với các biến thể gen *VDR*.

Bảng 1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Đặc điểm	Giá trị
Tuổi (năm)	10,9 (8,1 – 13,2)
Giới (nữ)	117 (43,8)
Tình trạng dinh dưỡng (béo phì)	54 (20,2)
Ngày bệnh khi định lượng 25(OH)D	4 (3 – 5)

Đặc điểm	Giá trị
Ngày bệnh khi nhập viện	3 (2 – 4)
<i>Phân độ bệnh</i>	
SXHD	94 (35,2)
SXHD có DHCB	81 (30,3)
SXHD nặng	92 (34,5)
Trong đó sốc	91 (34,1)
25(OH)D, ng/mL	28,8 (22,9 – 39,0)
25(OH)D < 20 ng/mL	40 (15,0)

Số liệu được trình bày bằng n (%) hoặc trung vị (khoảng tứ phân vị). SXHD có DHCB: sốt xuất huyết Dengue có dấu hiệu cảnh báo

2. Phân bố kiểu gen, alen và cân bằng Hardy–Weinberg

Các đa hình rs2228570 (FokI T>C) và rs7975232 (ApaI G>T) có phân bố kiểu gen tương đối đa dạng. Ngược lại, rs731236 (TaqI

T>C) và rs1544410 (BsmI G>A) có tần suất alen phụ thấp; kiểu gen CC của TaqI và AA của BsmI không ghi nhận trong mẫu nghiên cứu. Tất cả bốn biến thể đều phù hợp với cân bằng Hardy–Weinberg (Bảng 2).

Bảng 2. Phân bố kiểu gen, alen và cân bằng Hardy–Weinberg của các biến thể gen VDR

Biến thể	Kiểu gen, n (%)	Alen, n (%)	HWE p
rs2228570 (FokI T>C)	TT 45 (16,9); TC 138 (51,7); CC 84 (31,5)	T 228 (42,7); C 306 (57,3)	0,358
rs7975232 (ApaI G>T)	GG 145 (54,3); GT 106 (39,7); TT 16 (6,0)	G 396 (74,2); T 138 (25,8)	0,559
rs731236 (TaqI T>C)	TT 249 (93,3); TC 18 (6,7); CC 0 (0,0)	T 516 (96,6); C 18 (3,4)	0,569
rs1544410 (BsmI G>A)	GG 243 (91,0); GA 24 (9,0); AA 0 (0,0)	G 510 (95,5); A 24 (4,5)	0,442

HWE: cân bằng Hardy–Weinberg

3. Nồng độ 25(OH)D huyết thanh theo kiểu gen của gen VDR

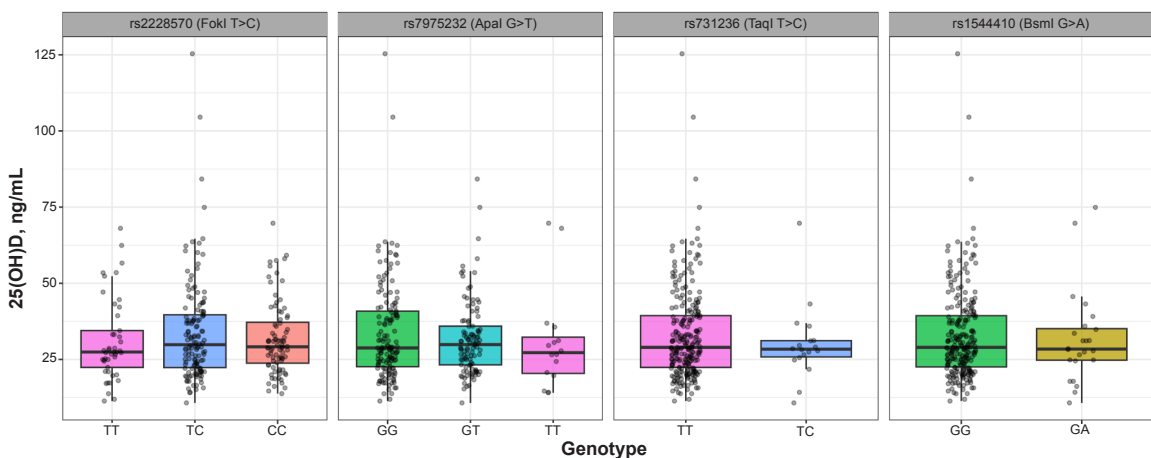
Trong phân tích thô, nồng độ 25(OH)D không khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các kiểu gen của từng biến thể gen VDR (Bảng 3 và Biểu đồ 1).

Bảng 3. Nồng độ 25(OH)D huyết thanh theo kiểu gen của từng biến thể gen VDR

Biến thể	Kiểu gen	n	25(OH)D, ng/mL	p
rs2228570 (FokI T>C)	TT	45	27,4 (22,4 – 34,5)	0,571
	TC	138	29,8 (22,3 – 39,7)	
	CC	84	29,1 (23,8 – 37,2)	

Biến thể	Kiểu gen	n	25(OH)D, ng/mL	p
rs7975232 (ApaI G>T)	GG	145	28,8 (22,6 – 40,8)	0,599
	GT	106	29,9 (23,2 – 35,9)	
	TT	16	27,2 (20,4 – 32,3)	
rs731236 (TaqI T>C)	TT	249	29,0 (22,4 – 39,4)	0,662
	TC	18	28,4 (25,8 – 31,2)	
rs1544410 (BsmI G>A)	GG	243	29,0 (22,5 – 39,3)	0,698
	GA	24	28,4 (24,7 – 35,1)	

25(OH)D được trình bày bằng trung vị (khoảng tứ phân vị); p từ kiểm định Kruskal–Wallis đối với biến thể có ba kiểu gen quan sát được và Wilcoxon rank-sum đối với biến thể có hai kiểu gen quan sát được



Biểu đồ 1. Nồng độ 25(OH)D huyết thanh theo kiểu gen của bốn biến thể VDR

4. Hồi quy tuyến tính đa biến và phân tích haplotype

Trong mô hình hồi quy tuyến tính đa biến, rs7975232 (ApaI G>T) ghi nhận tín hiệu liên quan thăm dò với nồng độ 25(OH)D thấp hơn ở cả mô hình cộng gộp và mô hình mang alen

T. Các biến thể còn lại không ghi nhận mối liên quan có ý nghĩa thống kê. Phân tích haplotype cụm BsmI–ApaI–TaqI ghi nhận haplotype G-T-T có liên quan thăm dò với nồng độ 25(OH)D thấp hơn so với haplotype tham chiếu G-G-T (Bảng 4).

Bảng 4. Hồi quy tuyến tính đa biến giữa biến thể gen VDR và nồng độ 25(OH)D huyết thanh

Biến thể	Mô hình di truyền	β hiệu chỉnh	KTC 95%	p
A. Biến thể đơn lẻ				
FokI T>C	cộng gộp theo alen C (0–1–2)	-0,15	-2,39 đến 2,09	0,897
ApaI G>T	cộng gộp theo alen T (0–1–2)	-2,52	-4,97 đến -0,06	0,045
ApaI G>T	mang alen T (GT/TT so với GG)	-3,54	-6,53 đến -0,54	0,021

Biến thể	Mô hình di truyền	β hiệu chỉnh	KTC 95%	p
TaqI T>C	mang alen C (TC/CC so với TT)	-0,72	-6,75 đến 5,31	0,814
BsmI G>A	mang alen A (GA/AA so với GG)	0,22	-5,07 đến 5,50	0,936

B. Haplotype BsmI–ApaI–TaqI

G-G-T	Tham chiếu	–	–	–
G-T-T	So với G-G-T	-3,22	-5,92 đến -0,52	0,020

Mô hình được hiệu chỉnh theo tuổi, giới, BMI, ngày bệnh khi lấy mẫu 25(OH)D, ngày bệnh khi nhập viện và phân độ SXHD. Thứ tự alen trong haplotype là BsmI–ApaI–TaqI. Tần suất kiểu gen và alen của các biến thể được trình bày tại Bảng 2

IV. BÀN LUẬN

Nghiên cứu ghi nhận tín hiệu liên quan thăm dò giữa rs7975232 (ApaI G>T), haplotype G-T-T của cụm BsmI–ApaI–TaqI và nồng độ 25(OH)D huyết thanh thấp hơn sau hiệu chỉnh. Tuy nhiên, phân tích thô theo kiểu gen không cho thấy khác biệt có ý nghĩa và các kết quả cần được diễn giải thận trọng trong bối cảnh phân tích thăm dò, chưa hiệu chỉnh đa kiểm định và chưa được xác nhận trong quần thể độc lập. Ngược lại, rs2228570 (FokI T>C), rs731236 (TaqI T>C) và rs1544410 (BsmI G>A) đơn lẻ không ghi nhận mối liên quan có ý nghĩa. Vì vậy, kết quả chính của nghiên cứu nên được hiểu là tín hiệu sau hiệu chỉnh liên quan đến ApaI/vùng 3' VDR, không phải bằng chứng cho thấy biến thể gen *VDR* quyết định trực tiếp nồng độ 25(OH)D hoặc mức độ nặng của SXHD.

Cách tiếp cận này gần với các nghiên cứu xem 25(OH)D là một kết cục sinh học chịu ảnh hưởng của nền di truyền. Divanoglou và cộng sự trong nghiên cứu Velestino ghi nhận một số alen/kiểu gen của BsmI, TaqI và FokI liên quan với khả năng có nồng độ 25(OH)D thấp.⁵ Tại Việt Nam, Nguyễn Khuyến và cộng sự cũng ghi nhận các biến thể gen *VDR*, đặc biệt ApaI và FokI, có liên quan với nồng độ vitamin D huyết thanh ở bệnh nhân nhiễm HBV mạn tính.⁸ Tuy nhiên, kết quả không đồng nhất giữa các quần thể; Bicer và cộng sự không ghi nhận liên quan

rõ giữa ApaI hay TaqI và nồng độ vitamin D ở trẻ em khỏe mạnh.⁴ Điều này gợi ý ảnh hưởng của gen *VDR* lên 25(OH)D có thể phụ thuộc vào biến thể, cấu trúc di truyền quần thể, tuổi, bệnh cảnh và yếu tố môi trường.

Việc tín hiệu tập trung ở rs7975232 (ApaI G>T) và haplotype BsmI–ApaI–TaqI cần được diễn giải thận trọng. BsmI, ApaI và TaqI thuộc vùng 3' của gen *VDR*; các biến thể vùng này thường không làm thay đổi trực tiếp trình tự acid amin của thụ thể, nhưng có thể liên quan đến ổn định mRNA, mức biểu hiện gen hoặc phản ánh liên kết di truyền với các biến thể điều hòa lân cận.⁶ Trong nghiên cứu hiện tại, haplotype G-T-T khác haplotype tham chiếu G-G-T chủ yếu ở alen T của ApaI; do đó, kết quả haplotype nên được xem như bằng chứng hỗ trợ cho tín hiệu ApaI hơn là một phát hiện hoàn toàn độc lập. Trong phân tích bổ sung nhằm hỗ trợ diễn giải kết quả, ApaI và TaqI ghi nhận mất cân bằng liên kết với $D' = 1,000$ nhưng $r^2 = 0,100$, gợi ý rằng hai biến thể này có thể cùng được di truyền nhưng không thay thế hoàn toàn thông tin của nhau; điều này có thể góp phần giải thích vì sao tín hiệu liên quan được ghi nhận ở ApaI nhưng không xuất hiện ở TaqI trong nghiên cứu hiện tại. Mối liên quan *VDR*–25(OH)D, nếu tồn tại, có thể phản ánh điều hòa ngược, liên kết di truyền hoặc nhiễu chưa đo lường, chứ chưa chứng minh cơ chế

trực tiếp.

Trong SXHD, bằng chứng trực tiếp về biến thể gen *VDR* liên quan 25(OH)D còn khá hạn chế. Alagarasu và cộng sự (2012) ghi nhận các haplotype vùng 3'UTR của gen *VDR* có thể liên quan khác nhau với nguy cơ nhiễm vi-rút Dengue có biểu hiện lâm sàng cần nhập viện.⁹ Tuy nhiên, nghiên cứu hiện tại không đánh giá nguy cơ nhập viện hoặc mức độ nặng, mà xem nồng độ 25(OH)D huyết thanh là kết cục chính. Do đó, kết quả của chúng tôi không chứng minh haplotype *VDR* làm tăng mức độ nặng của SXHD, mà chỉ ghi nhận một tín hiệu liên quan thăm dò với 25(OH)D trong pha cấp.

Bối cảnh SXHD cấp khiến việc diễn giải nồng độ 25(OH)D phức tạp hơn so với khảo sát dinh dưỡng cộng đồng. Phổ lâm sàng của SXHD thay đổi từ sốt tự giới hạn đến thoát huyết tương và sốc, trong khi rò rỉ mạch thường rõ từ ngày bệnh thứ 3 đến thứ 6.^{2,10} Vì mẫu máu định lượng 25(OH)D trong nghiên cứu này được lấy vào khoảng ngày bệnh thứ 4, nồng độ 25(OH)D thấp hơn ở một số nhóm biến thể gen *VDR*/haplotype có thể phản ánh nền vitamin D trước bệnh, phản ứng pha cấp, hoặc cả hai.^{11,12} Sự khác biệt giữa phân tích thô và mô hình đa biến có thể phản ánh ảnh hưởng đồng thời của tuổi, BMI, thời điểm lấy mẫu và mức độ bệnh; nghiên cứu chưa phân rõ đóng góp từng biến nên chỉ diễn giải như tín hiệu sau hiệu chỉnh. Mức chênh lệch ước tính khoảng 3,2 – 3,5 ng/mL sau hiệu chỉnh cần được diễn giải thận trọng trong bối cảnh phân bố 25(OH)D của quần thể nghiên cứu, nên hiện chưa đủ để sử dụng ở mức cá thể hoặc làm cơ sở quyết định lâm sàng.

Các nghiên cứu trước đây về vitamin D trong SXHD chủ yếu đặt 25(OH)D trong mối liên quan với mức độ nặng của bệnh. Kết quả của Dissanayake và cộng sự (2021), Chakravarti và cộng sự (2020) và Samal và cộng sự (2025) cho thấy vitamin D là một trục sinh học đáng

quan tâm trong bệnh cảnh SXHD.¹³⁻¹⁵ Tuy nhiên, nghiên cứu hiện tại tiếp cận theo hướng khác: 25(OH)D huyết thanh được xem là một kết cục sinh học có thể liên quan với nền di truyền của gen *VDR*. Do đó, các kết quả này không phải là bằng chứng về giá trị tiên lượng của biến thể gen *VDR* đối với mức độ nặng của SXHD.

Kết quả âm tính của FokI, TaqI và BsmI đơn lẻ cần được diễn giải trong bối cảnh sinh học và thống kê của từng biến thể. FokI nằm ngoài cụm 3' *VDR* và liên quan đến vùng khởi đầu dịch mã, trong khi TaqI và BsmI có tần suất alen phụ thấp và không ghi nhận kiểu gen đồng hợp alen biến thể trong mẫu nghiên cứu.⁶ Do đó, kết quả hiện tại nên được xem là tín hiệu sinh học thăm dò có chọn lọc, hơn là bằng chứng cho một mô hình di truyền của gen *VDR* cố định ở mọi quần thể.

Điểm mạnh của nghiên cứu này là phân tích đồng thời 25(OH)D, bốn biến thể của gen *VDR* và các đặc điểm lâm sàng trên cùng một quần thể bệnh nhi SXHD; xác định 25(OH)D dạng liên tục là kết cục chính; và sử dụng mô hình hồi quy có hiệu chỉnh các yếu tố có thể ảnh hưởng đến 25(OH)D trong pha cấp. Tuy nhiên, thiết kế quan sát không cho phép suy luận nhân quả; 25(OH)D được đo trong pha cấp nên có thể chịu ảnh hưởng của viêm, thoát dịch và protein vận chuyển. Một số thông tin về phơi nắng và bổ sung vitamin D đã được ghi nhận nhưng chưa đủ chi tiết/không đưa vào mô hình chính; nghiên cứu vẫn thiếu dữ liệu về vitamin D binding protein, PTH, calci/phospho, 1,25(OH)₂D, dấu ấn viêm, biểu hiện của gen *VDR* và các gen liên quan trực tiếp hơn đến chuyển hóa – vận chuyển vitamin D. Ngoài ra, phân tích di truyền có tính chất thăm dò và chưa hiệu chỉnh đa kiểm định, nên tín hiệu ở Apal và haplotype G-T-T cần được xác nhận trong các quần thể độc lập. Kết quả hiện chưa đủ cơ sở khuyến cáo xét nghiệm biến thể gen *VDR* trong thực hành lâm sàng. Bên cạnh đó, nghiên cứu

không được thiết kế với tính toán cỡ mẫu giả thuyết trước cho từng biến thể, trong khi một số biến thể có tần suất alen phụ thấp; điều này có thể làm giảm khả năng phát hiện các liên quan nhỏ hoặc không ổn định giữa các mô hình di truyền. Vì vậy, các kết quả cần được diễn giải thận trọng như tín hiệu liên quan thăm dò và cần được xác nhận trong các nghiên cứu độc lập có cỡ mẫu lớn hơn.

V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu ghi nhận rs7975232 (Apal G>T) theo mô hình mang alen T và haplotype G-T-T theo thứ tự BsmI–Apal–TaqI có liên quan thăm dò với nồng độ 25(OH)D huyết thanh thấp hơn ở trẻ mắc sốt xuất huyết Dengue sau hiệu chỉnh. Ngược lại, rs2228570 (FokI T>C), rs731236 (TaqI T>C) và rs1544410 (BsmI G>A) không ghi nhận mối liên quan có ý nghĩa. Do phân tích thô không cho thấy khác biệt rõ ràng, các kết quả có p sát ngưỡng và chưa được xác nhận trong quần thể độc lập, các phát hiện này chưa chứng minh quan hệ nhân quả, chưa đủ cơ sở ứng dụng xác định kiểu gen *VDR* trong thực hành lâm sàng và cần được xác nhận trong các nghiên cứu tiếp theo có kiểm soát tốt hơn các yếu tố môi trường, dinh dưỡng và sinh học liên quan đến chuyển hóa vitamin D.

Lời cảm ơn

Nhóm tác giả xin cảm ơn Bệnh viện Nhi Đồng Cần Thơ, Bệnh viện Sản Nhi Cà Mau và Trung tâm Y sinh học Phân tử, Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh đã hỗ trợ quá trình thu thập và phân tích mẫu nghiên cứu.

Tuyên bố xung đột lợi ích

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

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. World Health Organization. *Dengue Guidelines for Diagnosis, Treatment, Prevention and Control*. World Health Organization; 2009.

Accessed March 17, 2024. <https://iris.who.int/handle/10665/44188>

2. Simmons CP, Farrar JJ, van Vinh Chau N, Wills B. Dengue. *N Engl J Med*. 2012;366(15):1423-1432. doi:10.1056/NEJMra1110265

3. Hewison M. Vitamin D and innate and adaptive immunity. *Vitam Horm*. 2011;86:23-62. doi:10.1016/B978-0-12-386960-9.00002-2

4. Biçer C, Üstebay S. Relationship between vitamin D receptor gene polymorphisms and vitamin D levels in children. *J Surg Med*. 2021;5(4):349-352. doi:10.28982/josam.911212

5. Divanoglou N, Komninou D, Stea EA, et al. Association of vitamin D receptor gene polymorphisms with serum vitamin D levels in a Greek rural population: the Velestino Study. *Lifestyle Genomics*. 2021;14(3):81-90. doi:10.1159/000514338

6. Uitterlinden AG, Fang Y, Van Meurs JB, Pols HA, Van Leeuwen JP. Genetics and biology of vitamin D receptor polymorphisms. *Gene*. 2004;338(2):143-156. doi:10.1016/j.gene.2004.05.014

7. Bộ Y tế. *Hướng dẫn chẩn đoán, điều trị sốt xuất huyết Dengue: ban hành kèm theo Quyết định số 2760/QĐ-BYT ngày 04 tháng 7 năm 2023*. Hà Nội; 2023. Accessed July 31, 2025. <https://thuvienphapluat.vn/van-ban/The-thao-Y-te/Quyết-dinh-2760-QĐ-BYT-2023-Huong-dan-chan-doan-dieu-tri-So-xuat-huyet-Dengue-572227.aspx>

8. Nguyễn Khuyến, Nghiêm Xuân Hoàn, Nguyễn Đăng Mạnh, Phạm Thị Minh Huyền, Đỗ Tuấn Anh, Lê Hữu Song. Mối liên quan giữa tính đa hình gen mã hoá thụ thể vitamin D và biểu hiện lâm sàng ở bệnh nhân nhiễm vi rút viêm gan B mạn tính. *Tạp chí Y Dược lâm sàng* 108. 2019;14(4):98-107.

9. Alagarasu K, Honap T, Mulay AP, Bachal RV, Shah PS, Cecilia D. Association of

vitamin D receptor gene polymorphisms with clinical outcomes of dengue virus infection. *Hum Immunol.* 2012;73(11):1194-1199. doi:10.1016/j.humimm.2012.08.007

10. Malavige GN, Ogg GS. Pathogenesis of vascular leak in dengue virus infection. *Immunology.* 2017;151(3):261-269. doi:10.1111/imm.12748

11. Waldron JL, Ashby HL, Cornes MP, et al. Vitamin D: a negative acute phase reactant. *J Clin Pathol.* 2013;66(7):620-622. doi:10.1136/jclinpath-2012-201301

12. Silva MC, Furlanetto TW. Does serum 25-hydroxyvitamin D decrease during acute-phase response? A systematic review. *Nutr Res.* 2015;35(2):91-96. doi:10.1016/j.nutres.2014.12.008

13. Dissanayake S, Tennekoon S, Gaffoor S, Liyanage G. Vitamin D deficiency in dengue hemorrhagic fever and dengue shock syndrome among Sri Lankan children: a case-control study. *J Trop Med.* 2021;2021:4173303. doi:10.1155/2021/4173303

14. Chakravarti A, Bharara T, Kapoor N, Ashraf A. Levels of 25-hydroxy vitamin D3 and vitamin D receptor polymorphism in severe dengue cases from New Delhi. *Trop Med Infect Dis.* 2020;5(2):72. doi:10.3390/tropicalmed5020072

15. Samal S, Dash MK, Behera CK, Singh G, Sahu MC, Das B. Vitamin D deficiency is associated with dengue severity in pediatric cases, Eastern India. *J Trop Med.* 2025;2025:2863024. doi:10.1155/jotm/2863024

Summary

EXPLORATORY ASSOCIATION BETWEEN VITAMIN D RECEPTOR GENE VARIANTS AND SERUM 25-HYDROXYVITAMIN D LEVELS IN CHILDREN WITH DENGUE HEMORRHAGIC FEVER

This exploratory analysis investigated the association between vitamin D receptor (VDR) gene variants and serum 25-hydroxyvitamin D [25(OH)D] levels in children with dengue hemorrhagic fever classified according to Vietnamese Ministry of Health guidelines in the Mekong Delta region of Vietnam. A prospective observational study was conducted in 267 children younger than 16 years treated at Can Tho Children's Hospital and Ca Mau Obstetrics and Pediatrics Hospital from February 2024 to December 2025. The median age was 10.9 years; 43.8% were female; severe dengue hemorrhagic fever and shock accounted for 34.5% and 34.1%, respectively. Serum 25(OH)D was measured during the acute phase, and four VDR single-nucleotide polymorphisms, including rs2228570 (FokI T>C), rs7975232 (ApaI G>T), rs731236 (TaqI T>C), and rs1544410 (BsmI G>A), were genotyped. Multivariable linear regression was used to assess associations between VDR variants and serum 25(OH)D. The median 25(OH)D concentration was 28.8 ng/mL. After adjustment, rs7975232 (ApaI G>T) under the T-allele carrier model showed an exploratory association with lower 25(OH)D levels ($\beta = -3.54$; 95% CI: -6.53 to -0.54; $p = 0.021$). The G-T-T haplotype (BsmI–ApaI–TaqI) also showed an exploratory association with lower 25(OH)D levels ($\beta = -3.22$; 95% CI: -5.92 to -0.52; $p = 0.020$). These findings should be interpreted as exploratory signals and require confirmation in independent studies.

Keywords: Dengue hemorrhagic fever, 25-hydroxyvitamin D, VDR, ApaI, haplotype, children.