

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y DƯỢC CẦN THƠ

PHẠM HOÀNG KHÁNH

**NGHIÊN CỨU FAM13A
TRONG BỆNH PHỔI TẮC NGHẼN MẠN TÍNH**

Ngành: Khoa học y sinh

Chuyên ngành: Sinh lý học

Mã số: 9720101

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

Người hướng dẫn khoa học:

PGS TS NGUYỄN TRUNG KIÊN

TS NGUYỄN HUY BÌNH

CẦN THƠ – 2023

LỜI CAM ĐOAN

Tôi là Phạm Hoàng Khánh, nghiên cứu sinh khóa 2018-2021 của Trường Đại học Y Dược Cần Thơ, ngành Khoa học Y sinh, chuyên ngành Sinh lý học, xin cam đoan:

1. Đây là luận án do bản thân tôi trực tiếp thực hiện dưới sự hướng dẫn của Thầy PGS.TS.BS Nguyễn Trung Kiên và Thầy TS.BS Nguyễn Huy Bình.
2. Công trình này không trùng lặp với bất kỳ nghiên cứu nào khác đã được công bố tại Việt Nam.
3. Các số liệu và thông tin trong nghiên cứu là hoàn toàn chính xác, trung thực và khách quan, đã được xác nhận và chấp thuận của cơ sở nơi nghiên cứu.

Tôi xin hoàn toàn chịu trách nhiệm trước pháp luật về những cam kết này.

Cần Thơ, ngày 19 tháng 6 năm 2023

Người viết cam đoan

Phạm Hoàng Khánh

MỤC LỤC

	Trang
MỞ ĐẦU	1
Chương 1: TỔNG QUAN TÀI LIỆU	3
1.1 Đại cương về bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính	3
1.2 Chức năng thông khí phổi.....	11
1.3 Đa hình đơn nucleotide của gen FAM13A	21
1.4 Tình hình nghiên cứu trong và ngoài nước	25
Chương 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU	35
2.1 Đối tượng nghiên cứu	35
2.2 Phương pháp nghiên cứu	36
2.3 Đạo đức trong nghiên cứu	48
Chương 3: KẾT QUẢ	50
3.1 Đặc điểm chung đối tượng nghiên cứu.....	50
3.2 Đặc điểm lâm sàng và chức năng thông khí phổi ở BN BPTNMT	51
3.3 Đặc điểm đa hình đơn nucleotide của gen FAM13A	56
3.4 Mối liên quan giữa đặc điểm đa hình đơn nucleotide (SNP) của gen FAM13A trong BPTNMT và tình trạng RLTK phổi.....	60
Chương 4: BÀN LUẬN	77
4.1 Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu	77
4.2 Đặc điểm lâm sàng và chức năng thông khí phổi ở BN BPTNMT	80
4.3 Đặc điểm đa hình thái đơn nucleotide của gen FAM13A	95
4.4 Mối liên quan giữa đặc điểm đa hình đơn nucleotide (SNP) của gen FAM13A trong BPTNMT và tình trạng RLTK phổi.....	104
KẾT LUẬN	113
KIẾN NGHỊ VÀ ĐỀ XUẤT	115

DANH MỤC CÁC CHỮ VIẾT TẮT

A	Adenin
AAT	Alpha-1 Antitrypsin
ATS	Hội lồng ngực Hoa Kỳ (American Thoracic Society)
BMI	Chỉ số khối cơ thể (Body Mass Index)
BN	Bệnh nhân
bp	Base pair
BPTNMT	Bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính
C	Cytosine
CHRNA3	Cholinergic Receptor Nicotinic Alpha 3 subunit
CPT1 α	Carnitine Palmitoyltransferase I
CTNNB1	Catenin beta-1
CAT	COPD Assessment Test
CXCL8	C-X-C motif Chemokine Ligand 8
DLCO	Khả năng khuếch tán khí CO (Diffusing Capacity for Carbon monoxide)
DNA	Deoxyribonucleic Acid
EMT	Epithelial Mesenchymal Transition
ERV	Thể tích khí dự trữ thở ra (Expiratory Reserve Volume)
FAM13A	Family with sequence similarity 13
FAO	Fatty Acid Oxidation
FVC	Dung tích sống gắng sức (Forced Vital Capacity)
FEV1	Thể tích khí thở ra gắng sức trong 1 giây đầu tiên (Forced Expiratory Volume in 1 second)
FEF ₂₅	Forced Expiratory Flow 25%
FEF ₅₀	Forced Expiratory Flow 50%

FEF ₇₅	Forced Expiratory Flow 75%
FEF ₂₅₋₇₅	Lưu lượng khí thở ra trong khoảng 25-75% dung tích sống gắng sức (Forced Expiratory Flow 25–75%)
PEF	Lưu lượng đỉnh (Peak Expiratory Flow)
FRC	Dung tích cặn chức năng (Functional Residual Capacity)
G	Guanine
GOLD	Sáng kiến toàn cầu về bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease)
GWAS	Genome Wide Association Study
HATT	Huyết áp tâm thu
HATTr	Huyết áp tâm trương
IPF	Idiopathic Pulmonary Fibrosis
IL-8	Interleukine 8
IREB2	Iron Responsive Element Binding protein 2
IPF	Idiopathic Pulmonary Fibrosis
LTB-4	Leucotrien B4
LLN	Lower Limits of Normal
MMP-12	Matrix metalloproteinase-12
mTOR	mammalian Target of Rapamycin
mMRC	Modified Medical Research Council
MPRA	Massively Parallel Reporter Assays
NCBI	National Center for Biotechnology Information
PCR	Polymerase Chain Reaction
RFLP	Restriction Fragment Length Polymorphism
Raw	Resistance airway
RLTK	Rối loạn thông khí
RNA	Ribonucleic Acid

Sirt1	Sirtuin 1
SNP	Single Nucleotide Polymorphisms
SAP	Shrimp Alkaline Phosphatase
WHO	Tổ chức y tế Thế giới (World Health Organization)
SVC	Dung tích sống chậm (Slow Vital Capacity)
TNF- α	Tumor Necrosis Factor alpha
TV	Thể tích khí lưu thông (Tidal Volume)
TLC	Dung tích toàn phổi (Total Lung Capacity)
WHR	Waist Hip Ratio
16HBE	Human Bronchial Epithelial
α -SMA	alpha Smooth Muscle Actin
X	Xanthine

DANH MỤC CÁC BẢNG

Bảng 1.1: Phân loại mức độ tắc nghẽn đường dẫn khí ở bệnh nhân BPTNMT theo GOLD.....	9
Bảng 2.1: Tiêu chuẩn chẩn đoán các dạng rối loạn chức năng thông khí	38
Bảng 2.2: Đánh giá mức độ của các dạng rối loạn chức năng thông khí.....	39
Bảng 2.3: Thành phần phản ứng PCR.....	44
Bảng 2.4: Thành phần hóa chất PCR giải trình tự	45
Bảng 2.5: Chương trình luân nhiệt PCR giải trình tự	45
Bảng 2.6: Thông tin thiết kế môi	46
Bảng 3.1: Đặc điểm về chiều cao, cân nặng, BMI và huyết áp	51
Bảng 3.2: Một số triệu chứng lâm sàng của nhóm BPTNMT	52
Bảng 3.3: Đặc điểm một số yếu tố nguy cơ của nhóm BPTNMT	52
Bảng 3.4: Giá trị trung bình các chỉ số hô hấp ký.....	54
Bảng 3.5: Các dạng rối loạn thông khí phổi ở đối tượng nghiên cứu.....	55
Bảng 3.6: Mức độ rối loạn thông khí phổi ở nhóm bệnh BPTNMT theo GOLD.....	55
Bảng 3.7: Tần số alen các SNP ở gen FAM13A	60
Bảng 3.8: Liên quan giữa SNP FAM13A- rs7671167 với nguy cơ BPTNMT ..	61
Bảng 3.9: Liên quan giữa SNP FAM13A- rs2869967 với nguy cơ BPTNMT ..	62
Bảng 3.10: Liên quan giữa SNP FAM13A- rs2869966 với nguy cơ BPTNMT.	63
Bảng 3.11: Liên quan giữa SNP FAM13A- rs17014601 với nguy cơ BPTNMT.....	64
Bảng 3.12: Tần số alen với tình trạng RLTK hạn chế ở nhóm bệnh và nhóm chứng	65
Bảng 3.13: Tỷ lệ các kiểu gen với tình trạng RLTK hạn chế ở nhóm bệnh và nhóm chứng.....	66

Bảng 3.14: Tần số các alen với tình trạng RLTK tác nghẽn ở nhóm bệnh và nhóm chứng.....	67
Bảng 3.15: Tỷ lệ các kiểu gen với tình trạng RLTK tác nghẽn ở nhóm bệnh và nhóm chứng.....	68
Bảng 3.16: Tần số các alen với tình trạng RLTK hỗn hợp	69
Bảng 3.17: Tỷ lệ các kiểu gen với tình trạng RLTK hỗn hợp	70
Bảng 3.18: Liên quan kiểu gen các SNP với giá trị trung bình của VC	71
Bảng 3.19: Liên quan kiểu gen các SNP với giá trị trung bình của FVC.....	72
Bảng 3.20: Liên quan kiểu gen các SNP với giá trị trung bình của FEV1	73
Bảng 3.21: Liên quan kiểu gen các SNP với giá trị trung bình của FEF25-75 ..	74
Bảng 3.22: Liên quan kiểu gen các SNP với giá trị trung bình của PEF.....	75
Bảng 3.23: Liên quan kiểu gen các SNP với giá trị trung bình của chỉ số Tiffeneau/Geansler	76
Bảng 4.1: So sánh tỷ lệ % nhóm BPTNMT theo GOLD	85
Bảng 4.2: So sánh tần số alen C và T với nghiên cứu của Ziolkowska Suchanek và cộng sự.....	98
Bảng 4.3 So sánh đặc điểm rs17014601 với kết quả nghiên cứu của nhóm tác giả Zhang và cộng sự	104

DANH MỤC CÁC HÌNH ẢNH, BIỂU ĐỒ

Hình 1.1: Các cơ chế viêm trong bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính	4
Hình 1.2: Sự biến đổi đường cong lưu lượng – thể tích	8
Hình 1.3: Sơ đồ biểu diễn các chỉ số đánh giá khả năng chứa đựng của phổi trên hô hấp ký	14
Hình 1.4: Các thông số lưu lượng đo bằng phép đo phế lưu-tích phân.	16
Hình 1.5: Thẻ tích phổi trên bệnh nhân BPTNMT	17
Hình 1.6: Vị trí gen FAM13A trên nhiễm sắc thể số 4.....	22
Hình 2.1: Thang DNA 1kb plus (Thermo Scientific)	41
Hình 2.2: Vị trí các môi PCR trên gen FAM13A	43
Hình 2.3: Vị trí các môi giải trình tự cho các SNP trên gen FAM13A	45
Hình 3.1: Biểu đồ đặc điểm quy mô cỡ mẫu và giới tính	50
Hình 3.2: Biểu đồ tuổi trung bình các nhóm đối tượng nghiên cứu	50
Hình 3.3: Biểu đồ phân loại BPTNMT theo GOLD 2021	53
Hình 3.4: Kết quả điện di kiểm tra sản phẩm PCR.....	56
Hình 3.5: Môi giải trình tự trên gen FAM13A	57
Hình 3.6: Giải trình tự sản phẩm PCR chứa SNP FAM13A-rs7671167.....	57
Hình 3.7: Giải trình tự sản phẩm PCR chứa SNP FAM13A- rs2869967	58
Hình 3.8: Giải trình tự sản phẩm PCR chứa SNP FAM13A- rs2869966.....	58
Hình 3.9: Giải trình tự sản phẩm PCR chứa SNP FAM13A- rs17014601	59
Hình 3.10: Biểu đồ so sánh tần số alen C và T với tình trạng RLTK hỗn hợp ở bệnh nhân BPTNMT	69
Hình 4.1: Biểu đồ so sánh tỷ lệ % triệu chứng ho, khạc đàm với nghiên cứu của các tác giả	81
Hình 4.2: Diễn tiến thể tích khí thở ra gắng sức trong 1s đầu tiên	88

Hình 4.3: Biểu đồ so sánh giá trị FEV1 với một số nghiên cứu khác	89
Hình 4.4: Biểu đồ so sánh giá trị trung bình chỉ số Tifeneau với nghiên cứu	91
Hình 4.5: Biểu đồ so sánh mức độ tắc nghẽn với kết quả nghiên cứu khác	94
Hình 4.6: Biểu đồ tỷ lệ các kiểu gen SNPs FAM13A ở nhóm bệnh và nhóm chứng trong nghiên cứu của chúng tôi.....	99
Hình 4.7: Biểu đồ so sánh kiểu gen rs7671167 với các nghiên cứu của Ziolkowska Suchanek, Yipeng Ding, Xie ở nhóm bệnh nhân BPTNMT	101
Hình 4.8: Biểu đồ so sánh các kiểu gen rs2869967 với nghiên cứu của Ziolkowska Suchanek ở bệnh nhân BPTNMT	102

MỞ ĐẦU

Dân số Việt Nam có biến động mạnh mẽ về quy mô và cơ cấu tuổi trong ba thập kỷ vừa qua, đặc biệt tỷ lệ người cao tuổi và mức độ già hoá dân số ngày càng gia tăng, dự đoán của Cục thống kê từ Tổng điều tra dân số đến năm 2029, số lượng người cao tuổi của nước ta sẽ đạt 17,28 triệu người, chiếm 16,5% tổng dân số Việt Nam [24]. Người cao tuổi gia tăng kết hợp với sự chuyển đổi mô hình bệnh tật đã kéo theo hàng loạt sự thay đổi về gánh nặng bệnh tật tại Việt Nam. Một trong những thay đổi nổi bật trong nhóm bệnh không lây ở người cao tuổi có liên quan đến bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính [10].

Tần suất mắc bệnh và tử vong của bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính hiện nay đang theo xu hướng ngày càng tăng cao. Theo Tổ chức Y tế Thế giới, có khoảng 600 triệu người bị bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính trên toàn cầu, tử vong do bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính được xếp hàng thứ 6 vào năm 1990 sẽ vượt lên hàng thứ 3 vào năm 2030. Theo Hội Hô Hấp Châu Á-Thái Bình Dương, tỉ lệ bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính ở Việt Nam là 6,7% cao nhất trong 12 nước ở vùng này, tỷ lệ bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính ngày càng tăng cao đã dẫn đến gia tăng gánh nặng cho công tác y tế ở nước ta và đó là lý do bệnh phổi tắc nghẽn cần được quan tâm nhiều hơn để góp phần ổn định an sinh xã hội [52].

Cùng với tốc độ phát triển của y học thế giới, việc chẩn đoán và điều trị bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính càng phải có góc nhìn đa chiều theo xu hướng phát hiện sớm, dự phòng và điều trị phenotype hoặc trúng đích. Năm 2019, GOLD đã xác định di truyền là một trong các yếu tố nguy cơ của bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính, sự tương tác giữa các gen và môi trường dẫn đến cần phải xác định mối liên quan về kiểu gen với các yếu tố nguy cơ của bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính và sự suy giảm chức năng thông khí phổi [40].

Đặc trưng của bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính là sự suy giảm chức năng thông khí phổi do thay đổi đặc tính giới hạn luồng khí ở đường dẫn khí hoặc bất thường cấu trúc phế nang [51]. Do đó, trong quá trình chẩn đoán, theo dõi và điều trị, một trong những mục tiêu cần thiết là xác định mức độ hạn chế của luồng khí thở, muốn vậy bệnh nhân phải có kết quả thăm dò chức năng thông khí phổi, thậm chí đây là tiêu chuẩn vàng để chẩn đoán xác định và đánh giá mức độ tắc nghẽn đường dẫn khí.

FAM13A là một gen mã hóa protein, FAM13A kết hợp với protein trung gian SIRT1 (Sirtuin-1) để kiểm soát biểu hiện của CPT1A, việc điều chỉnh tăng CPT1A sẽ thúc đẩy quá trình oxy hóa acid béo (FAO), từ đó dẫn đến tăng sản xuất các gốc oxy hóa ROS (Reactive oxygen species), hậu quả gây chết tế bào biểu mô phổi, từ đó hình thành nên tổn thương phế nang không hồi phục của bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính. Ở khu vực Đông Nam Á hiện nay chưa có công trình nghiên cứu về vai trò của gen FAM13A trong bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính để tìm hiểu vai trò của gen FAM13A thông qua các SNP liên quan đến nguy cơ bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính. Do đó chúng tôi tiến hành đề tài: **“Nghiên cứu FAM13A trong bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính”** với các mục tiêu sau:

- 1. Mô tả một số đặc điểm lâm sàng và chức năng thông khí phổi ở bệnh nhân bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính**
- 2. Xác định đặc điểm đa hình đơn nucleotide rs7671167, rs2869967, rs2869966 và rs17014601 của gen FAM13A trong bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính**
- 3. Phân tích mối liên quan đặc điểm đa hình các đơn nucleotide của gen FAM13A trong bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính và tình trạng rối loạn thông khí phổi**

Chương 1

TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1 Đại cương về bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính

1.1.1 Định nghĩa bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính

Theo Chiến lược toàn cầu về bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (GOLD): bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (BPTNMT) là một bệnh lý thường gặp, có thể dự phòng và điều trị được, đặc trưng của bệnh là triệu chứng hô hấp và giới hạn luồng khí thở dai dẳng do bất thường ở đường dẫn khí và/hoặc phế nang liên quan với sự phơi nhiễm lâu dài với các hạt, khí độc hại và bị ảnh hưởng bởi các nhân tố chủ thể bao gồm bất thường về sự phát triển phổi. Giới hạn luồng khí thường là tiên triển và liên quan đến đáp ứng viêm bất thường của phổi với các phân tử hoặc khí độc hại [51].

1.1.2 Dịch tễ học bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính

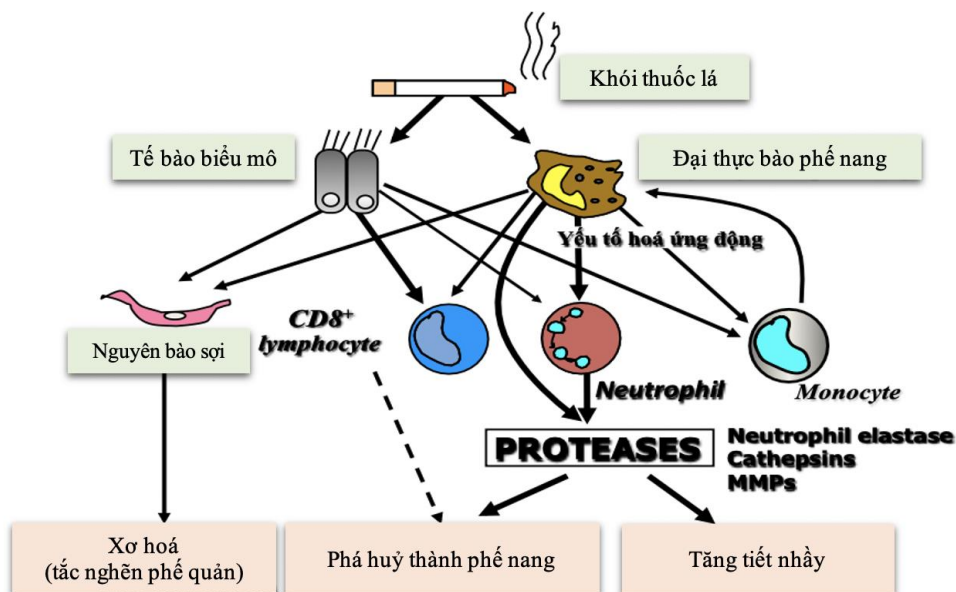
BPTNMT cũng ngày càng được quan tâm bởi tần suất mắc bệnh, tỷ lệ tử vong và gánh nặng về kinh tế xã hội đang gia tăng đáng kể. Theo Tổ chức Y tế Thế giới, có khoảng 600 triệu người bị BPTNMT trên toàn cầu trong đó tỷ lệ nam là 9,34/1000 và 7,33/1000 ở nữ, đặc biệt dự kiến đến năm 2030 ước tính có trên 4,5 triệu trường hợp tử vong hàng năm do BPTNMT, đồng thời BPTNMT là nguyên nhân gây tử vong đứng hàng thứ 3 trên thế giới [2], [40], [51]. Một nghiên cứu ở 12 quốc gia và vùng lãnh thổ Châu Á - Thái Bình Dương cho thấy tần suất trung bình của BPTNMT trung bình đến nặng ở những người bằng và trên 30 tuổi với 6,3%, trong đó cao nhất là Việt Nam là 6,7% [52]. BPTNMT giai đoạn tiên triển sẽ làm người bệnh bị tàn phế nặng nề và chất lượng cuộc sống bị sụt giảm nghiêm trọng.

1.1.3 Cơ chế bệnh sinh bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính

Cơ chế bệnh sinh của BPTNMT phức tạp, trong đó hạn chế luồng khí thở là thay đổi chính trong BPTNMT, là hậu quả của tình trạng khí phế thũng

và tắc nghẽn đường thở nhỏ. Có nhiều nguyên nhân dẫn đến BPTNMT, trong đó tập trung ở 4 nhóm cơ chế chính đó là: quá trình viêm mạn tính đường thở, sự mất cân bằng giữa proteinase và kháng proteinase, mất cân bằng giữa oxy hóa và chống oxy hóa, chết tế bào theo chương trình và quá trình sửa chữa của phổi.

Phản ứng viêm: Phản ứng viêm phụ thuộc vào sự tác động của các tế bào viêm gây tổn thương mô, giải phóng nhiều hoá chất trung gian như proteinase, oxidant, peptid có độc tính... góp phần tạo nên cơ chế bệnh sinh của bệnh như các tế bào bạch cầu hạt trung tính, đại thực bào, lympho T (đặc biệt là TCD8+) ở đường thở và nhu mô phổi.



Hình 1.1 Các cơ chế viêm trong bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính [85]

Theo đó, bạch cầu hạt trung tính tiết ra các proteinase bao gồm neutrophil elastase, neutrophil cathepsin G và neutrophil proteinase-3 gây phá huỷ nhu mô và tăng tiết chất nhầy; đại thực bào có vai trò cộng hưởng trong quá trình viêm bằng cách giải phóng các chất oxy hoá, oxit nitơ, yếu tố hoại tử u (TNF- α), interleukine 8 (IL-8), leucotrien B4 (LTB-4), thúc đẩy quá

trình viêm do bạch cầu đa nhân trung tính; tế bào lympho T, đặc biệt TCD8+ giải phóng perforin, granzym B và TNF- α , gây tiêu huỷ tế bào biểu mô phế nang. Viêm đường thở sẽ gây tổn thương cấu trúc đường dẫn khí nhỏ và lớn, phá huỷ nhu mô phổi, tái cấu trúc đường thở và đặc biệt tắc nghẽn đường dẫn khí không hồi phục hoàn toàn [40].

Sự mất cân bằng giữa protease và antiprotease: Để duy trì cấu trúc phổi bình thường luôn có sự cân bằng giữa sự tiêu huỷ và sự tổng hợp các thành phần khác nhau trong tổ chức gian bào, đặc biệt sự mất cân bằng trong phổi của bệnh nhân BPTNMT giữa enzyme protease-phá vỡ các thành phần mô liên kết và antiprotease đối trọng với hoạt động này. Các chất ức chế proteinase có vai trò bảo vệ đường hô hấp bao gồm: a1-antitrypsin, a2-macroglobulin, b1-anticollagenase, những chất này có vai trò ức chế các proteinase. Hai nhóm enzym tiêu protein quan trọng bao gồm elastase và metalloproteinase, được giải phóng từ bạch cầu hạt đa nhân, đại thực bào. Ngày nay có nhiều bằng chứng cho thấy các protease này có thể tương tác với nhau, các proteinase tăng số lượng và được kích hoạt, ngược lại, các antiproteinase giảm số lượng và giảm hoạt động tạo ra sự mất cân bằng giữa hai hệ thống. Sự phá huỷ elastin qua trung gian protease-một thành phần mô liên kết chính trong nhu mô phổi, được cho là một đặc trưng quan trọng của khí phế thũng đồng thời là hậu quả của phản ứng viêm tại đường thở do tiếp xúc lâu dài với độc chất.

Mất cân bằng giữa oxy hóa và chống oxy hóa: các gốc oxy tự do có trong khói thuốc lá hoặc được sinh ra từ các tế bào viêm (đại thực bào, bạch cầu hạt trung tính). Gốc oxy tự do này trực tiếp tác động làm giảm hoạt động antiprotease, tăng hoạt động của các protease, làm tăng sự tiết nhầy, kích hoạt các yếu tố sao chép của một số gen tạo ra các yếu tố gây viêm như IL-8, TNF- α và làm thúc đẩy quá trình viêm [40].

Sự chết của tế bào

Các chất oxy hóa trong khói thuốc làm chết tế bào qua các cơ chế khác nhau như gia tăng tổng hợp ceramide và ức chế Rtp801 của protein mTOR (mammalian target of rapamycin) cũng như gây viêm nhiễm và thủy phân protein. Mối liên hệ giữa mTOR và các dấu ấn của tình trạng lão hóa khác cho phép đặt giả thuyết cho biểu hiện khí phế thũng phổi tương tự như phổi lão hóa sớm [55].

Sự sửa chữa không hiệu quả

Sự thay thế các phế quản và vi mạch nhỏ hơn bị mất và sửa chữa các phế nang bị tổn thương ở phổi người trưởng thành rất hạn chế. Khi đại thực bào thực bào các tế bào chết thì thường dẫn đến sự tổng hợp các yếu tố tăng trưởng đồng thời làm giảm sự viêm nhiễm do đó hỗ trợ cho quá trình sửa chữa của phổi. Khói thuốc làm ảnh hưởng đến quá trình thực bào tế bào chết của đại thực bào nên quá trình này không hiệu quả [23], [78].

1.1.4 Chẩn đoán bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính

Để chẩn đoán BPTNMT cần dựa vào bệnh sử, khám lâm sàng và cận lâm sàng. Trong đó hô hấp ký là không thể thiếu cho chẩn đoán xác định, đặc biệt trong việc đánh giá tình trạng tắc nghẽn đường dẫn khí. Chẩn đoán BPTNMT cần được nghĩ đến khi người bệnh có ho, khạc đàm hoặc khó thở và hoặc bệnh sử có tiếp xúc với các yếu tố nguy cơ của bệnh.

Triệu chứng cơ năng

+ Ho: thường về sáng khi thức dậy, khi gắng sức, kèm theo đờm, nặng về mùa lạnh và trong các đợt nhiễm trùng hô hấp cấp, tăng dần theo thời gian (lúc đầu thưa sau trở nên liên tục).

+ Khạc đàm: lúc đầu thường là dịch nhầy, lượng ít, có dạng đục trong các đợt cấp. Triệu chứng khạc đàm thường khó đánh giá vì bệnh nhân nuốt đờm nhiều hơn là khạc ra bên ngoài.

+ Khó thở: là cảm giác cần phải cố gắng thở, thở nặng và thiếu không khí. Khó thở là triệu chứng xác nhận bệnh nhân bị BPTNMT. Triệu chứng này xuất hiện âm thầm, nặng dần, xấu đi trong các đợt cấp.

+ Cảm giác nặng ngực và tiếng thở rít: Cảm giác nặng ngực có thể do hiện tượng tăng áp lực trong lồng ngực, tăng trở kháng đường thở. Trong đợt cấp thường thấy bệnh nhân thở khò khè.

Triệu chứng thực thể: thường xuất hiện rõ khi bệnh nhân đã ở giai đoạn nặng.

+ Bệnh nhân nói ngắn hơi và co kéo cơ hô hấp phụ, thở chu môi, dễ bị kích thích và kém khả năng tập trung do thiếu oxy não kéo dài.

+ Lồng ngực căng giãn, di động theo kiểu khối. Các xương sườn nằm ngang, di động kéo theo nhịp thở.

+ Nghe lồng ngực: Thời gian thở ra dài hơn bình thường. Tiếng thở giảm đều. Tiếng tim mờ. Có thể thấy tiếng ran rít, ran ngáy, nhất là trong đợt cấp.

+ Các triệu chứng suy tim phải: Phù nhẹ chi dưới, tĩnh mạch cảnh phồng, khó thở khi nằm.

Đánh giá khó thở:

Đánh giá khó thở bằng thang điểm khó thở cải biên của Hội đồng Nghiên cứu Y khoa Anh (mMRC):

Giai đoạn 0: Chỉ khó thở khi gắng sức.

Giai đoạn 1: Khó thở khi đi nhanh hoặc lên dốc thấp.

Giai đoạn 2: Đi chậm hơn so với người cùng tuổi vì khó thở, hoặc phải dừng lại để thở khi đi với tốc độ của mình trên đường phẳng.

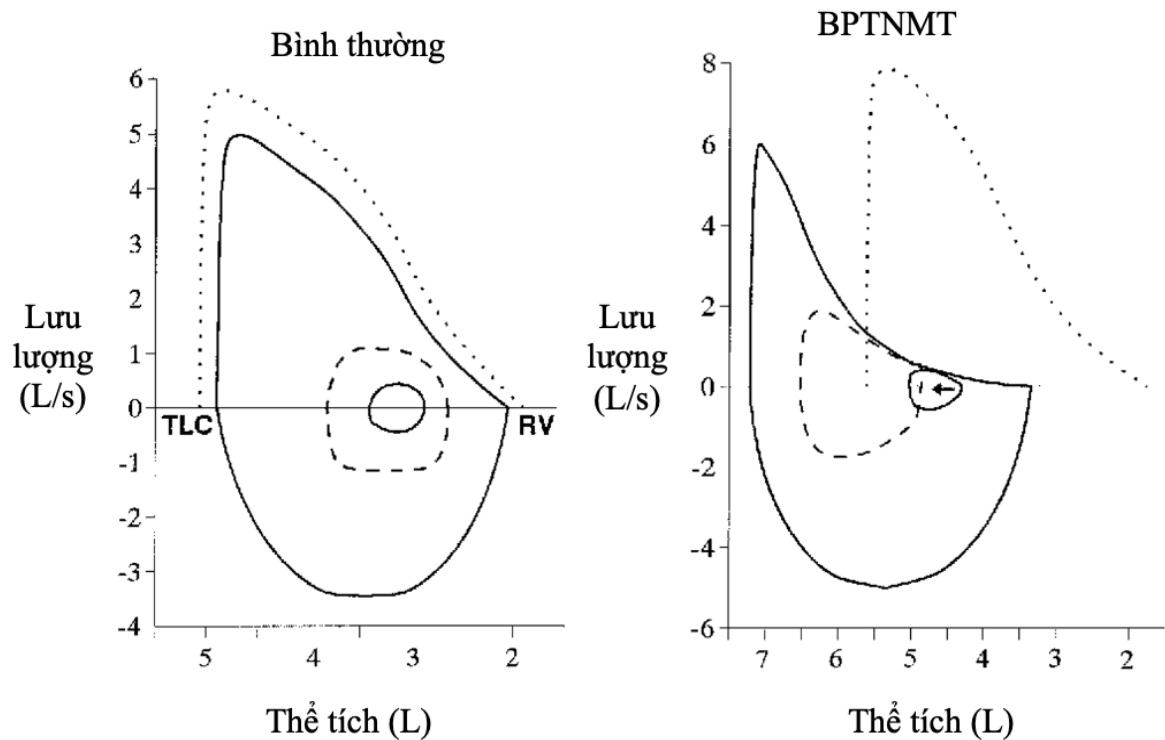
Giai đoạn 3: Phải dừng lại để thở sau khi đi bộ khoảng 100m hặc sau vài phút trên đường phẳng.

Giai đoạn 4: Khó thở ngay khi ra khỏi nhà hay khi thay quần áo.

Cận lâm sàng:

Đo chức năng hô hấp: là thăm dò chức năng để chẩn đoán, phân loại, đánh giá mức độ nặng và theo dõi bệnh. Một trong những phương pháp đo chức năng thông khí cơ bản được sử dụng đó là đo hô hấp ký, các thông số hô hấp cơ bản cần đánh giá như dung tích sống gắng sức (FVC), thể tích thở ra tối đa trong giây đầu tiên (FEV1) hoặc chỉ số Tiffeneau (FEV1/VC). Theo GOLD, chẩn đoán BPTNMT khi $FEV1/FVC < 0,7$ sau nghiệm pháp hồi phục phế quản.

Chỉ định đo chức năng hô hấp khi bệnh nhân BPTNMT ổn định hoặc qua đợt cấp sau 6-8 tuần. Ngoài ra, sự thay đổi hình dạng của đường cong lưu lượng – thể tích ở thì thở ra biểu hiện tắc nghẽn ở các nhánh phế quản nhỏ ($< 2mm$) cũng góp phần gợi ý chẩn đoán bệnh [45].



Hình 1.2 Sự biến đổi đường cong lưu lượng – thể tích [45]

Bảng 1.1. Phân loại mức độ tắc nghẽn đường dẫn khí ở bệnh nhân BPTNMT theo GOLD 2019 [40]

Phân loại mức độ tắc nghẽn tắc đường dẫn khí ở bệnh nhân BPTNMT (dựa vào chỉ số FEV1 sau nghiệm pháp giãn phế quản)		
Ở bệnh nhân với FEV1/FVC < 0,7		
Mức 1	Nhẹ	FEV1 ≥ 80% so với trị số dự đoán
Mức 2	Trung bình	50% ≤ FEV1 < 80% so với trị số dự đoán
Mức 3	Nặng	30% ≤ FEV1 < 50% so với trị số dự đoán
Mức 4	Rất nặng	FEV1 < 30% so với trị số dự đoán

X quang ngực thẳng: là cận lâm sàng cơ bản, giúp củng cố chẩn đoán, loại trừ các bệnh khác có cùng triệu chứng hô hấp. Tuy nhiên, triệu chứng X quang ngực thường chỉ biểu hiện rõ ở giai đoạn muộn của BPTNMT.

Cắt lớp vi tính định lượng lồng ngực: vai trò chủ yếu để xác định các tổn thương phù hợp BPTNMT như khí phế thũng, hiện tượng bẫy khí và bất thường đường thở (hẹp lòng, dày thành) và các tổn thương phối hợp như u phổi, lao phổi, bệnh lý tim mạch ...

Siêu âm tim: đánh giá áp lực trung bình động mạch phổi, chức năng thất phải, trên siêu âm tim có thể thấy các biểu hiện suy tim phải.

Thăm dò thể tích phổi và khả năng khuếch tán khí của phổi: phương pháp đo thể tích ký thân và phương pháp pha loãng khí Heli giúp đánh giá đặc điểm thay đổi dung tích toàn phổi và tăng thể tích khí cặn trong BPTNMT. Đo lường khả năng khuếch tán khí của phổi (DLCO) giúp đánh giá ảnh hưởng lên chức năng phổi của tình trạng giãn phế nang và được chỉ định ở bệnh nhân BPTNMT có mức độ khó thở không tương xứng với mức độ giới hạn luồng khí thở.

Đo độ bão hoà oxy và khí máu động mạch: đo độ bão hoà oxy được chỉ định ở những bệnh nhân có triệu chứng suy hô hấp hoặc suy tim phải. Khí máu động mạch được thực hiện khi độ bão hoà oxy máu $< 92\%$.

Nghiệm pháp gắng sức và đánh giá hoạt động thể chất: các rối loạn khi gắng sức sẽ được phát hiện và đánh giá bằng sự giảm dần khoảng cách đi bộ hoặc nghiệm pháp gắng sức trong phòng thăm dò chức năng.

Đo lường nồng độ alpha-1-antitrypsin huyết thanh: những bệnh nhân có xu hướng biểu hiện bệnh khi còn trẻ (< 45 tuổi), giãn phế nang toàn tiêu thụ vùng đáy của phổi và xảy ra ở những vùng có tỷ lệ lưu hành cao cần đánh giá sự thiếu hụt alpha-1-antitrypsin ($< 20\%$ giá trị bình thường) để sàng lọc các rối loạn gen này.

Dấu ấn sinh học: ngày nay các dấu ấn sinh học trong BPTNMT ngày càng được quan tâm. Dấu ấn sinh học là đặc điểm được đo lường và đánh giá khách quan như một chỉ số về các quá trình sinh học bình thường hoặc bệnh lý hoặc đáp ứng với thuốc đối với các can thiệp điều trị [70].

1.1.5 Yếu tố nguy cơ bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính

Yếu tố di truyền:

Tính gia đình của BPTNMT: các nghiên cứu trước đây đã chứng minh BPTNBMT theo khối cụm/nhóm gia đình vì tập quán hút thuốc lá có thể cũng tập trung theo gia đình, tuy nhiên điều này không chứng minh rằng các gen ảnh hưởng đến nguy cơ mắc bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính [42].

Thiếu Alpha-1 antitrypsin: tình trạng thiếu Alpha-1 antitrypsin nghiêm trọng là yếu tố quyết định di truyền đầu tiên đã được chứng minh của BPTNMT. Nó vẫn là yếu tố rủi ro di truyền được thiết lập tốt nhất đối với BPTNMT và đây là phân nhóm di truyền duy nhất của BPTNMT có phương pháp điều trị cụ thể. AAT, được mã hóa bởi gen *SERPINA1*, là chất ức chế protease huyết tương chính của elastase bạch cầu, một loại enzyme mạnh nằm

trong các hạt azurophil của bạch cầu hạt trung tính, khoảng 1 trong 3.000 người ở Hoa Kỳ thừa hưởng tình trạng thiếu Alpha-1 antitrypsin nghiêm trọng, điều này làm tăng đáng kể nguy cơ mắc bệnh BPTNMT [51].

Tuổi và giới: Tỷ lệ mắc BPTNMT ở nam giới cao hơn đáng kể so với nữ giới [46].

Nhẹ cân (BMI < 18,5 kg/m²): nhẹ cân là một yếu tố nguy cơ đáng kể đối với BPTNMT. Theo nghiên cứu của Xiaopei Yan, Li Xu và cộng sự, cho thấy tỷ lệ mắc bệnh BPTNMT được chẩn đoán bằng hô hấp ký ở Trung Quốc là 12,4% ở nhóm dân số từ 40 tuổi trở lên theo tiêu chuẩn GOLD. Tuổi ngày càng cao và nhẹ cân (BMI < 18,5 kg/m²) là những yếu tố nguy cơ chính của BPTNMT [44], [105].

Phơi nhiễm bụi hạt: yếu tố quan trọng tương quan với tỷ lệ lưu hành BPTNMT là sự khác biệt về địa lý trong mô hình hút thuốc lá. Khói thuốc lá gây ra oxy hóa quá mức, viêm đường thở, lão hóa tế bào và chết tế bào trong BPTNMT. Nhiều nghiên cứu đã phát hiện ra rằng các loại oxy phản ứng quá mức do khói thuốc lá gây ra làm tổn thương phổi và góp phần gây bệnh BPTNMT [64].

Ngoài ra, các chất kích thích khi hít vào kích hoạt các tế bào biểu mô và đại thực bào phế nang, đóng vai trò trung tâm trong viêm đường thở cấp 1 bằng cách giải phóng các cytokin và chemokin. Đại thực bào phế nang và bạch cầu trung tính giải phóng protease, chẳng hạn như các MMP và elastase bạch cầu trung tính, gây ra sự thoái hóa elastin dẫn đến phá hủy thành phế nang.

1.2 Chức năng thông khí phổi

Quá trình sinh lý hô hấp gồm 4 giai đoạn: thông khí phổi, trao đổi khí tại phổi, chuyên chở khí trong máu và hô hấp tế bào

1.2.1 Đại cương thông khí phổi

Thông khí phổi là quá trình trao đổi khí giữa phế nang và khí quyển, do sự chênh lệch áp suất giữa khí quyển và khí bên trong phổi nên không khí lưu thông đi từ nơi có áp suất cao hơn đến nơi có áp suất thấp. Quá trình chuyển động của các cơ hô hấp và sự co lại của các mô đàn hồi đã tạo ra sự thay đổi áp suất dẫn đến thông khí. Quá trình thông khí phổi liên quan đến áp suất áp suất khí quyển, áp suất bên trong phế nang, áp suất âm màng phổi.

Cơ chế hít vào: động tác hít vào được thực hiện chủ yếu nhờ vào sự co của cơ hoành và cơ liên sườn ngoài làm tăng kích thước của lồng ngực. Lúc này các cơ liên sườn được nâng lên và cơ hoành được hạ xuống làm thay đổi thể tích bên trong lồng ngực. Thể tích lồng ngực tăng lên kéo theo sự giảm áp suất ở khoang màng phổi, nhờ đó phổi có thể giãn ra và kéo theo áp suất trong các phế nang cũng giảm xuống, khi đó xảy ra sự chênh lệch áp suất giữa khí quyển và phế nang, lúc này làm khí di chuyển từ bên ngoài khí quyển vào bên trong phổi [8], [91].

Cơ chế thở ra: động tác thở ra là một động tác thụ động và không cần năng lượng cơ cơ vì nhờ tính đàn hồi của phổi, lồng ngực và sức chống đẩy của các tạng. Khi cơ hoành nâng lên, xương sườn hạ xuống - lồng ngực trở về vị trí cũ, dẫn tới áp lực trong khoang màng phổi tăng lên và ảnh hưởng làm phế nang co lại, lúc này áp suất không khí trong phế nang tăng lên cao hơn áp suất khí quyển, kết quả khí sẽ được đẩy từ bên trong ra bên ngoài. Khi các lực đàn hồi của phổi cân bằng với áp suất khoang màng phổi thì động tác thở ra kết thúc, vì vậy trong phổi còn đọng lại một lượng không khí chưa được đẩy hết ra ngoài. Như vậy, tác động của các cơ hô hấp lên phổi thực hiện một cách gián tiếp thông qua sự thay đổi áp suất khoang màng phổi [8], [91].

1.2.2 Đánh giá chức năng thông khí phổi

Quá trình thông khí phổi nhằm đáp ứng nhu cầu của cơ thể để giúp cho quá trình trao đổi khí tại phổi và tại các mô, cơ quan bên trong cơ thể. Kết quả

mong muốn của hoạt động thông khí phổi là có được nguồn cung cấp oxy (O₂) cho máu để oxy được hệ thống tim mạch vận chuyển khắp cơ thể đến tất cả các tế bào và đồng thời thải cacbon điôxít (CO₂) đi ra bên ngoài [41], [46].

Hoạt động thông khí phổi được đánh giá bằng các phương pháp: đánh giá công hô hấp, phương pháp phế động ký, phương pháp hô hấp ký, đánh giá khoảng chết và thông khí phế nang. Một trong các phương pháp đánh giá chức năng thông khí phổi hiện nay được xem ứng dụng triển khai khả thi hiệu quả về kinh tế và chuyên môn là phương pháp hô hấp ký. Hô hấp ký là phương pháp đo chức năng hô hấp nhằm đánh giá khả năng thông khí phổi thông qua trị số thể tích, dung tích và lưu lượng khí lúc bình thường và lúc gắng sức. Các thông số hô hấp phụ thuộc vào rất nhiều yếu tố như tuổi, giới tính, chiều cao, cân nặng, chủng tộc,...

Dựa vào ý nghĩa, vai trò, chức năng thì các thông số hô hấp này được chia thành 2 nhóm: nhóm các thông số đánh giá khả năng chứa đựng của phổi gồm các thông số thể tích và dung tích khí, nhóm thông số đánh giá sự thông thoáng của đường dẫn khí:

+ Các thông số đánh giá khả năng chứa đựng của phổi: là những thông số về thể tích và dung tích, nhóm thông số này thường có đơn vị là Lít (L) hoặc mililit (mL) được biểu diễn trong Hình 2.1

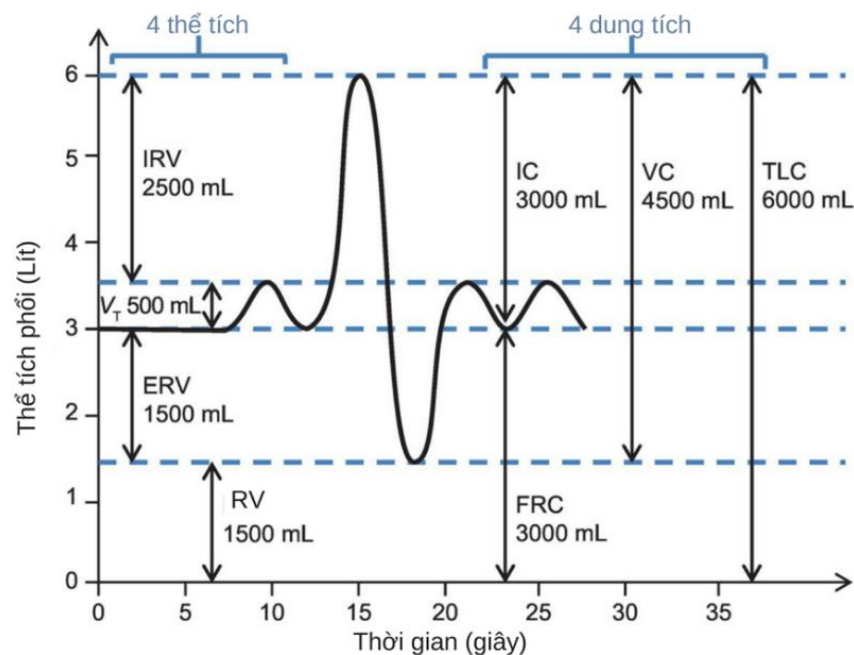
Nhóm thông số thể tích gồm các thông số: thể tích khí lưu thông (TV), thể tích dự trữ hít vào (IRV), thể tích dự trữ thở ra (ERV), thể tích khí cặn (RV), trong đó:

. Thể tích khí lưu thông (TV) là thể tích khí trong một lần hít vào hoặc thở ra bình thường. Ở người trưởng thành, bình thường thể tích khí lưu thông khoảng 400-500 mL, chiếm khoảng 12% thể tích của dung tích sống. Thể tích lưu thông ở nam cao hơn ở nữ và giảm ở người già.

. Thể tích dự trữ hít vào (IRV): là thể tích khí thu được khi cố gắng hít vào hết sức sau thì hít vào thông thường, thể tích này khoảng 1500–2000 mL.

. Thể tích dự trữ thở ra (ERV): là thể tích khí thu được khi cố gắng thở ra hết sức sau thì thở ra thông thường. Thể tích này khoảng 1100 - 1500 mL.

. Thể tích khí cặn (RV): là thể tích khí còn lại trong phổi sau khi đã thở ra hết sức. Bình thường thể tích khí cặn khoảng 1000 - 1200 mL. Để đo thể tích khí cặn được đo bằng phương pháp pha loãng khí trơ.



Hình 1.3. Sơ đồ biểu diễn các chỉ số đánh giá khả năng chứa đựng của phổi trên hô hấp ký [43]

Nhóm thông số dung tích gồm các thông số: dung tích hít vào (IC), dung tích sống (VC), dung tích cặn chức năng (FRC), dung tích toàn phổi (TLC), trong đó:

. Dung tích hít vào (IC): là số lít khí hít vào tối đa kể từ vị trí cuối thì thở ra bình thường, bao gồm thể tích khí lưu thông và thể tích khí dự trữ hít vào ($IC = TV + IRV$). Bình thường dung tích hít vào khoảng 2000 – 2500 ml.

. Dung tích sống (VC): là lượng khí tối đa huy động được trong một lần thở, bao gồm cả thì hít vào gắng sức và thở ra gắng sức. Dung tích sống là tổng của thể tích khí lưu thông, thể tích dự trữ hít vào và thể tích dự trữ thở ra ($VC = TV + IRV + ERV$), giá trị VC ở người trưởng thành Việt Nam bình thường khoảng 3,5 lít và phụ thuộc vào tuổi, giới, chiều cao. Ở người già VC giảm, giá trị VC ở nam giới cao hơn ở nữ giới. Có 4 dạng đo VC: dung tích sống thở chậm (SVC) đo được khi người đo hít vào hoàn toàn hết sức, sau đó thở ra đảm bảo tiêu chuẩn hoàn toàn hết sức, không cần nhanh, dung tích sống gắng sức (FVC) là VC đo bằng động tác thở ra mạnh đảm bảo đủ 3 tiêu chuẩn: nhanh hết sức, mạnh hết sức và hoàn toàn hết sức, dung tích sống thở hít vào (IVC) là VC đo bằng động tác thở ra hết sức trước rồi mới hít vào hết sức, dung tích sống thở 2 thì (VC2): là cách đo áp dụng cho bệnh nhân quá yếu mệt. Bệnh nhân hít vào tối đa rồi thở bình thường trong vài nhịp cho đỡ mệt sau đó mới thở ra tối đa.

. Dung tích cận chức năng (FRC): là thể tích khí còn lại trong phổi sau khi thở ra bình thường, bao gồm thể tích khí cận và dự trữ thở ra ($FRC = RV + ERV$), bình thường thể tích này khoảng 2000 mL đến 3000 mL.

. Dung tích toàn phổi (TLC): là khả năng chứa đựng tối đa của phổi hay dung lượng phổi, bao gồm dung tích sống và thể tích khí cận ($TLC = VC + RV$), bình thường dung tích toàn phổi khoảng 5 lít.

+ Các thông số đánh giá sự thông thoáng của đường dẫn khí bao gồm: thể tích khí thở ra tối đa trong 1 giây đầu tiên (FEV_1), chỉ số Tiffeneau ($FEV_1/VC \times 100$), lưu lượng đỉnh (PEF), lưu lượng tức thời tại một điểm xác định của FVC (FEF_{25} hoặc FEF_{50} hoặc FEF_{75} hoặc FEF_{25-75}). Các thông số này có tính tới kháng lực đường dẫn khí, được biểu diễn trong hình 2.2.

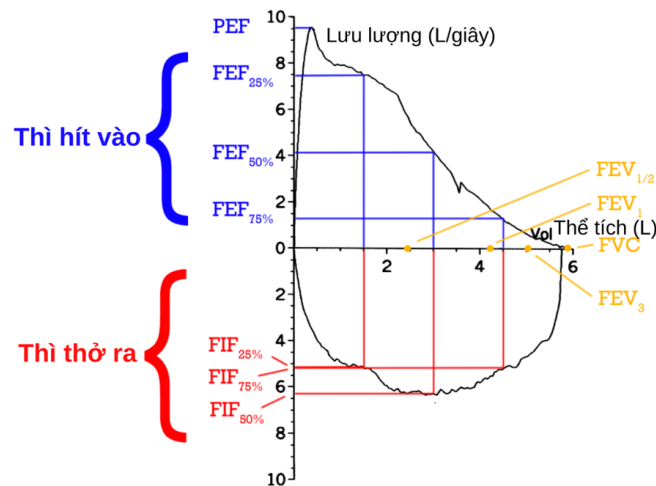
. Thể tích khí thở ra tối đa trong 1 giây đầu tiên (FEV_1): là thể tích khí lớn nhất có thể thở ra được trong một giây đầu tiên của FVC, giá trị này giúp

đánh giá mức độ thông thoáng của đường dẫn khí và khả năng giãn nở của phổi, đặc biệt có vai trò quan trọng trong đánh giá mức độ tắc nghẽn đường dẫn khí.

. Chỉ số Tiffeneau ($FEV_{1/VC} \times 100$): là tỷ lệ phần trăm giá trị tuyệt đối của FEV_1 so với VC. Giá trị này giúp đánh giá tình trạng thông thoáng của đường dẫn khí.

. Lưu lượng đỉnh (PEF): là lưu lượng ở điểm có trị số cao nhất khi đo FVC, giá trị PEF dùng để đánh giá, theo dõi các xu hướng thay đổi chức năng phổi trên cùng một bệnh nhân và đặc biệt có giá trị chẩn đoán hen phế quản.

. Lưu lượng tức thời tại một điểm xác định của FVC: thường được ký hiệu là FEF đi cùng với một số % thể tích của FVC đã thở ra. Giá trị FEF_{25} là lưu lượng thở ra tại vị trí còn lại 75% của FVC và giúp đánh giá mức độ thông thoáng của các phế quản lớn. Giá trị FEF_{50} là lưu lượng thở ra tại vị trí còn lại 50% của FVC và giúp đánh giá mức độ thông thoáng của các phế quản vừa.



Hình 1.4. Các thông số lưu lượng trong hô hấp ký [26]

Giá trị FEF_{75} là lưu lượng thở ra tại vị trí còn lại 25% của FVC và giúp đánh giá mức độ thông thoáng của các phế quản nhỏ. Giá trị FEF_{25-75} là lưu

lượng tính từ điểm 25% đến điểm 75% của FVC và giúp sớm giúp phát hiện rối loạn thông khí tắc nghẽn ở giai đoạn đầu nhất ở các đường dẫn khí nhỏ.

+ Tần số hô hấp (f) là số nhịp thở trong một phút bao gồm một lần hít vào và một lần thở ra. Bình thường ở người trưởng thành khoảng 16-20 lần/phút.

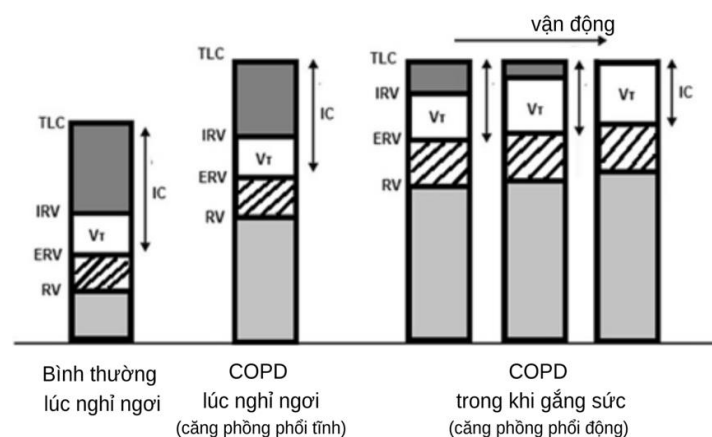
1.2.3 Thông khí phổi trong bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính

Vai trò của các thông số hô hấp

Theo GOLD, giới hạn luồng khí dai dẳng được khẳng định dựa vào giá trị FEV1/FVC sau khi thực hiện nghiệm pháp hồi phục phế quản nhỏ hơn 0,7. Tuy nhiên, sử dụng tỉ lệ FEV1/FVC làm ngưỡng chẩn đoán vẫn còn hạn chế, dẫn tới việc chẩn đoán quá mức BPTNMT ở bệnh nhân lớn tuổi, đồng thời đánh giá thấp sự hiện diện của BPTNMT trên bệnh nhân trẻ tuổi.

Lưu lượng đỉnh thở ra (PEF) phản ánh lưu lượng thở ra lớn nhất đạt được bằng động tác thở ra mạnh hết sức được ghi lại. Giá trị PEF < 80% giá trị dự đoán là xác định có giới hạn đường dẫn khí với 90% độ nhạy và 50% độ đặc hiệu, nhất là trên các bệnh nhân có triệu chứng lâm sàng.

Đặc điểm của BPTNMT là giới hạn luồng khí thở ra, có thể dẫn đến bẫy khí, căng phòng phổi quá mức dẫn đến tăng thể tích phổi hoạt động, giảm dung tích hít vào (IC) và thể tích khí dự trữ hít vào (IRV) (Hình 1.5) [93].



Hình 1.5 Thể tích phổi trên bệnh nhân BPTNMT [93]

Thể tích khí cặn (RV) là giá trị đầu tiên tăng lên trong bệnh phổi tắc nghẽn và có thể là một thông số để đánh giá sớm tình trạng bệnh. Trong BPTNMT, khi bệnh nhân thở ra gắng sức thì giá trị RV sẽ tăng lên, trong khi TLC còn ổn định. Tỷ lệ RV/TLC, phản ánh tỷ lệ thể tích khí bị giữ lại mà không thể thay đổi được bằng cách thở hết sức, đây là giá trị quan trọng để đánh giá tình trạng bẫy khí và căng phòng phổi, cùng với tăng RV và FRC. Mặt khác, TLC, RV, và RV/TLC tăng lên đáng kể khi BPTNMT trầm trọng hơn và hạn chế luồng khí thở nhiều [91].

Giá trị IC lúc nghỉ có liên hệ chặt chẽ với đặc điểm căng phòng của phổi và tương quan tuyến tính với mức độ giới hạn luồng khí. Do đó, IC là một dấu hiệu nhạy cảm về độ nặng của BPTNMT và có thể chỉ ra giới hạn luồng khí ngay cả trên BPTNMT mức độ nhẹ và khi FEV1 còn bảo tồn.

Thay đổi đường cong lưu lượng – thể tích

Trong giai đoạn sớm của BPTNMT, khi tình trạng tắc đường dẫn khí nhỏ mức độ nhẹ thì thông số FEV1 không phải chỉ điểm nhạy với sự tắc nghẽn đường dẫn khí. Trong hô hấp ký, hình dạng đường cong lưu lượng – thể tích tối đa có ý nghĩa trong việc chẩn đoán giới hạn đường dẫn khí. Biểu hiện tắc nghẽn đường dẫn khí nhỏ trên BPTNMT giai đoạn sớm thường xuất hiện rõ hơn ở cuối thì thở ra khi thể tích phổi giảm và các lực căng dẫn trong đường dẫn khí nhỏ thấp xuống, khi đó tạo ra ra đường cong lõm đặc trưng ở điểm cuối của đường cong lưu lượng – thể tích.

Việc đánh giá hình dạng lõm của đường cong lưu lượng – thể tích cũng hiệu quả trong việc phân biệt giữa người khỏe và người có BPTNMT mức độ nhẹ. Chỉ số độ dốc định lượng độ dốc ở một điểm tùy ý trên đường cong lưu lượng – thể tích có thể phân biệt giữa người có BPTNMT mức độ nhẹ với thay đổi sinh lý của quá trình lão hoá, khi đó chúng ta có thể tiến hành đo

lượng lưu lượng thở ra gắng sức tại điểm 50% (FEF50%) hay 75% (FEF75%) của FVC để đánh giá sớm nhất tình trạng BPTNMT.

Khả năng khuếch tán khí

Khả năng khuếch tán của Carbon monoxide (DLCO) giảm là biểu hiện của kiểu hình BPTNMT liên quan tình trạng khí phế thũng, DLCO có mối liên quan với chức năng hô hấp và lâm sàng của BPTNMT. Kết quả hô hấp ký bình thường hoặc tắc nghẽn nhẹ nhưng DLCO có thể biểu hiện giảm nặng. Khi đó, DLCO giảm có thể là kết quả của sự sụt giảm thông khí phế nang (VA), biểu hiện tình trạng thể tích khí CO phân phối trong quá trình động tác giữ hơi chủ yếu do co thắt hoặc/và tắc nghẽn. Giá trị DLCO giúp đánh giá khả năng khuếch tán khí, tỷ lệ VA/TLC, biểu thị phân dung tích phổi có khí đến trao đổi khí và tình trạng phân phối khí tại phổi. Như vậy, đánh giá chức năng phổi sẽ tốt hơn khi vận dụng mối liên quan giữa DLCO, VA và VA/TLC.

Chỉ số KCO hay còn gọi là DLCO/VA góp phần đánh giá thay đổi thể tích chức năng phổi và tình trạng tổn thương tình trạng nhu mô phổi ảnh hưởng vận chuyển khí qua màng hô hấp. Chỉ số này tăng khi có biểu hiện phá huỷ nhu mô, bệnh đường thở nhỏ và phá huỷ vi mạch. KCO giảm liên quan đến mức độ giới hạn luồng khí thở và khí phế thũng, cũng như đi kèm với tăng áp tĩnh mạch phổi và các vấn đề tim mạch có ảnh hưởng lên tiên lượng của BPTNMT [54].

Tương tự DLCO, khả năng khuếch tán Nitric oxid dựa theo định luật khuếch tán thứ nhất của Fick và các nguyên tắc cơ bản của thuyết hoá động học. Nghiên cứu cho thấy KNO (DLNO/VA) có độ nhạy cao hơn KCO và FEV1/FVC khi vận dụng đánh giá tình trạng khí phế thũng trên người hút thuốc lá.

1.2.4 Kiểu hình rối loạn thông khí phổi mạn tính

BPTNMT là bệnh lý không đồng nhất về các đặc điểm lâm sàng. Xác định được kiểu hình cụ thể trên bệnh nhân BPTNMT là thiết yếu để tối ưu hoá trong điều trị, tiên lượng và cải thiện chất lượng cuộc sống của người bệnh. Hiện nay, có một số kiểu hình BPTNMT được ghi nhận trên lâm sàng như thể viêm phế quản mạn tính, khí phế thũng, đợt cấp thường xuyên và hen chông lấp BPTNMT.

Các thăm dò chức năng phổi độc lập chưa thể xác định được kiểu hình tương ứng với hướng điều trị phù hợp mà chỉ góp phần mở rộng việc phân loại kiểu hình BPTNMT. Khí phế thũng là một ví dụ đặc trưng cho sự cần thiết cần phải phân loại kiểu hình BPTNMT, trong đó sự giới hạn luồng khí đặc điểm nổi bật trên bệnh nhân BPTNMT thể khí phế thũng.

Kiểu hình hen chông lấp BPTNMT đặc trưng bởi sự hạn chế luồng khí thở dai dẳng, vừa phải, trong khi nghiệm pháp phục hồi phế quản cho kết quả có đáp ứng không hoàn toàn. Bệnh nhân ACO đáp ứng tốt với liệu pháp corticosteroid hít và đồng vận β_2 tốt hơn trong các nhóm bệnh nhân BPTNMT [54].

Cần phối hợp nhiều phương pháp thăm dò chức năng phổi và các xét nghiệm khác nhau để đưa ra chẩn đoán xác định các kiểu hình BPTNMT. Trong nhóm kiểu hình phối hợp, bệnh nhân BPTNMT có giãn phế quản có sự suy giảm chức năng phổi hơn, chỉ số khối cơ thể thấp hơn, rối loạn chức năng cơ hô hấp và có số lần nhập viện thường xuyên hơn so với người bệnh BPTNMT đơn thuần.

Bệnh nhân BPTNMT không hút thuốc lá là một kiểu hình bệnh lý liên quan đường dẫn khí nhỏ với ít khí phế thũng, chức năng khuếch tán khí còn tương đối ổn định và mức độ suy giảm chức năng phổi chậm, cần phối hợp nhiều thông số trên vùng phổi và thể tích để chẩn đoán

Kiểu hình BPTNMT hệ thống hoặc bệnh đồng mắc đặc trưng bởi sự giới hạn luồng khí mức độ nhẹ. Tuy nhiên, càng nhiều bệnh tim mạch, chuyển hoá đồng mắc thì nguy cơ khó thở nhiều hơn, chất lượng cuộc sống giảm [92]. Sự lưu thông của các chất trung gian gây viêm từ hệ hô hấp vào tuần hoàn hệ thống có thể kích hoạt hoặc làm trầm trọng thêm ảnh hưởng của các tình trạng bệnh đi kèm khác nhau, chẳng hạn như bệnh mạch máu ngoại vi, tăng huyết áp, loãng xương, tiểu đường và trầm cảm, từ đó dẫn đến tình trạng bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính trở nên tồi trầm trọng hơn [28].

1.3 Đa hình đơn nucleotide của gen FAM13A

1.3.1 Đại cương về đa hình đơn nucleotide

Đa hình đơn nucleotide (single nucleotide polymorphisms – SNP) là hiện tượng biến đổi di truyền phổ biến nhất và xảy ra bình thường trong DNA của cá thể, khi có thay thế một nucleotide đơn tại một vị trí cụ thể trong bộ gen giữa các cá thể của một loài. Có khoảng 4 đến 5 triệu SNP trong bộ gen của một cá thể, trung bình trong 1000 nucleotide sẽ có 1 biến thể đa hình đơn nucleotide, chính điều này tạo nên sự đa hình thái của các gen, từ đó giúp các nhà khoa học có thể xác định vị trí các gen có liên quan đến một loại bệnh lý nào đó trong y học.

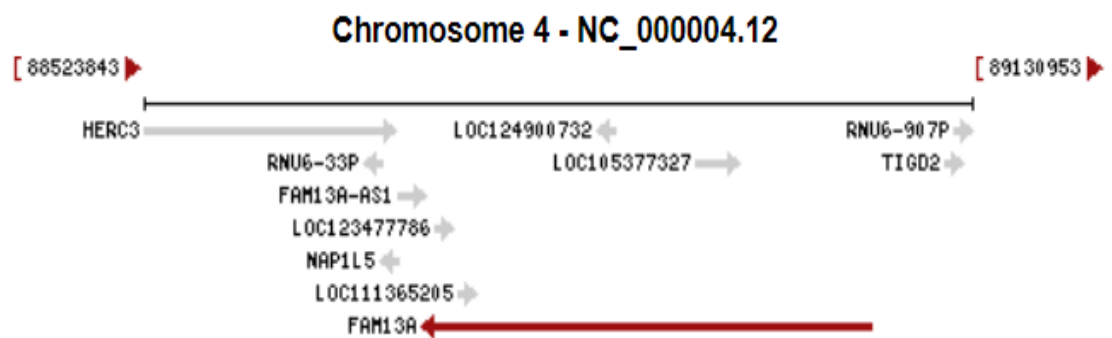
SNP được chia làm 2 loại chính: loại SNP chỉ định hay còn gọi là SNP liên kết, loại SNP này có đặc điểm không ảnh hưởng đến chức năng của protein do không nằm trong vùng cấu trúc gen và có thể tương tác, phản ứng với thuốc và nguy cơ mắc bệnh. Loại SNP còn lại có ảnh hưởng đến chức năng protein và được chia làm 2 nhóm: nhóm đầu tiên có khả năng làm thay đổi thời gian, vị trí, mức độ biểu hiện của gen và nhóm này có đặc điểm không mã hoá và nằm trong trình tự điều hoà gen; nhóm SNP còn lại của dạng này nằm trong vùng mã hoá của gen có vai trò làm thay đổi trình tự amino acid của protein do gen mã hoá

1.3.2 Đặc điểm phân tử của gen FAM13A

FAM13A (Family with sequence similarity 13, member A) là một gen mã hóa protein có chiều dài 331,226 cặp base với tổng 32 exon [88].

Gen có vị trí tại locus NC_000004.12, cụ thể là nhánh dài cùng 2, băng 2 và băng phụ 1 của nhiễm sắc thể số 4 (4q22.1) tương ứng với nucleotide từ 88,725,960 đến 89,057,185 (Hình 1.6).

Trên ngân hàng gen, FAM13A có mã số là 10144 (FAM13A).



Hình 1.6. Vị trí gen FAM13A trên nhiễm sắc thể số 4 [88]

1.3.3 Đa hình đơn nucleotide của gen FAM13A ở bệnh nhân BPTNMT

Xác định đa hình đơn nucleotide ở gen FAM13A đã được quan tâm và nghiên cứu nhiều kể từ đầu thế kỷ XX đến nay. Nhiều nghiên cứu đã nhấn mạnh vai trò quan trọng của FAM13A trong nguyên nhân ở một số bệnh lý về hô hấp. Xơ phổi vô căn (IPF) là loại bệnh phổi kẽ phổ biến nhất chưa rõ nguyên nhân xảy ra ở người lớn tuổi hoặc trung niên, chủ yếu ảnh hưởng đến nam nhiều hơn nữ, trong đó tình trạng viêm mạn tính được xem là nguyên nhân chính của IPF. Tuy nhiên, nhiều nghiên cứu gần đây đã chứng minh rằng tổn thương lặp đi lặp lại đối với các tế bào biểu mô phế nang là thủ phạm chính gây ra sự hình thành các ổ nguyên bào sợi và nguyên bào cơ là dấu hiệu đặc trưng của IPF. Nhiều nghiên cứu chứng minh rằng TGF- β đóng vai trò quan trọng trong xơ hóa phổi thông qua cơ chế kích hoạt nguyên bào sợi và

tạo ra sự chuyển tiếp biểu mô và trung mô (EMT). Quá trình EMT đóng một vai trò thiết yếu trong cơ chế xơ hóa phổi và thể hiện đặc tính của tế bào biểu mô chuyển thành các kiểu hình của tế bào trung mô và là nguồn gốc của nguyên bào sợi cơ thông qua EMT sau khi tiếp xúc với TGF- β [33], [63],[69].

Nghiên cứu Hirano và cộng sự năm 2017 đã đề cập tính đa hình của gen FAM13A có mối liên quan đáng kể với tính nhạy cảm với bệnh xơ phổi vô căn, với mức độ suy giảm chức năng phổi nghiêm trọng và tiên lượng xấu. Nghiên cứu gần đây nhất tập trung về cơ chế BPTNMT ở góc độ sinh học phân tử, trong đó FAM13A được xác định là có thể thúc đẩy quá trình oxy hóa axit béo (FAO) bằng cách tương tác và kích hoạt Sirtuin 1 (Sirt1), do đó làm tăng biểu hiện của CPT1 α cũng như các gen oxy hóa β khác trong phổi [113], [53].

Các nghiên cứu phân tích thống kê quy mô lớn với sự kết hợp trên toàn bộ bộ gen đã xác định FAM13A là một trong 7 locus gen mới liên quan nguy cơ dẫn đến tình trạng bệnh xơ phổi, đồng thời FAM13A là một trong những gen có mối liên hệ di truyền với IPF và bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính [32, 101]. Các dữ liệu từ Trung tâm Thông tin Công nghệ sinh học Quốc gia (NCBI) cho biết FAM13A được dự đoán sẽ kích hoạt hoạt động của enzym GTPase và có liên quan đến việc truyền tín hiệu qua trung gian GTPase. Đặc biệt từ tháng 4 năm 2022, Liên minh Tài nguyên bộ gen (Alliance of Genome Resources) cũng đã xác định FAM13A có liên quan đến bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính

Một nghiên cứu gần đây cũng phát hiện ra tính đa hình đơn nucleotide của gen FAM13A ở bệnh nhân IPF, trong đó đặc điểm đa hình này có liên quan đến tiên lượng và nguy cơ mắc IPF [37]. Các nhà nghiên cứu cũng đã báo cáo rằng FAM13A là một gen biến đổi trong bệnh xơ nang bằng cách ảnh hưởng đến chức năng RhoA và đột biến mất gen của FAM13A bảo vệ khỏi

khí phế thũng do khói thuốc lá thông qua điều chỉnh sự ổn định của catenin xơ phổi vô căn. Khi phân tích vai trò của FAM13A trong cơ chế bệnh sinh của bệnh xơ phổi, kết quả cho thấy rằng việc mất gen của FAM13A làm trầm trọng thêm tình trạng xơ hóa phổi do bleomycin gây ra cùng với EMT tăng cường. Hơn thế nữa, bất hoạt gen FAM13A đã tăng tốc EMT do TGF- β và TNF- α gây ra trong các tế bào biểu mô phế nang, kèm theo tăng catenin hoạt động. Kết quả nghiên cứu cho thấy vai trò quan trọng của FAM13A trong sự phát triển của bệnh xơ phổi có khả năng thông qua việc ức chế EMT, và do đó FAM13A có tiềm năng điều trị trong bệnh IPF [49], [68].

Ngoài dữ liệu cung cấp từ NCBI, các nghiên cứu tương quan toàn bộ nhiễm sắc thể (GWAS) với nhóm cá thể lớn đã xác định được biến thể di truyền rs9991328 trong FAM13A liên quan chặt chẽ với chỉ số BMI và tỷ lệ eo-hông (WHR). Kết quả nhiều nghiên cứu cho thấy FAM13A đóng vai trò trong phân phối chất béo của cơ thể [72]. Sự biểu hiện của gen FAM13A đã được chứng minh là có liên quan đến hình thái mô mỡ, cụ thể là tăng sản số lượng tế bào mỡ [58]. Bên cạnh đó, FAM13A được phát hiện tạo phức hợp với protein phosphatase 2A và β -catenin, đồng thời thể hiện các tác động khác nhau đối với tính ổn định của β -catenin trong các môi trường thí nghiệm khác nhau. Đây là một phân quan trọng trong việc điều chỉnh cân bằng nội môi của mô trưởng thành và sự rối loạn điều hòa của quá trình chuyển hoá có thể gây ra những hậu quả nghiêm trọng như phát sinh khối u và các bệnh nghiêm trọng khác, điều này cho thấy tầm quan trọng tiềm ẩn của FAM13A đối với các bệnh lý ung thư.

Gen FAM13A còn được nghiên cứu ở một số lĩnh vực liên quan bệnh lý xơ gan, kháng insulin, viêm khớp dạng thấp [100]... Một số nghiên cứu cho thấy nguyên nhân và cơ chế bệnh sinh của xơ gan có thể liên quan bao gồm yếu tố môi trường và cả yếu tố di truyền. Bước đầu, các biến dị di truyền của

rs3017895 và rs1059122 ở gen FAM13A được tìm thấy và phân tích có liên quan đến việc tăng nguy cơ dẫn đến xơ gan, tuy nhiên các vấn đề này hiện nay vẫn còn đang được tiếp tục nghiên cứu [109]. Theo dữ liệu của GWAS, các SNP của FAM13A bao gồm rs3822072, rs1377290 và rs9991328 đã được xác định là biến thể di truyền liên quan đến một số yếu tố ảnh hưởng đến tình trạng kháng insulin như: tỷ lệ mỡ cơ thể, chỉ số khối cơ thể (BMI), tỷ lệ eo-hông (WHR), ngoài ra biểu hiện các SNP trong FAM13A cũng được ghi nhận có liên quan với bề dày mô mỡ dưới da [81].

Mặc dù đã được quan tâm, nghiên cứu nhưng đến nay chức năng sinh học của FAM13A trong sinh lý phổi vẫn còn nhiều vấn đề chưa được làm rõ. Một nghiên cứu đã báo cáo rằng FAM13A tương tác với PP2A và β -catenin để điều chỉnh sự ổn định của protein β -catenin, khi đó thúc đẩy quá trình tăng sinh tế bào, ngoài ra có mối liên quan giữa biểu hiện gen FAM13A với tình trạng khí phế thũng bằng thông qua cơ chế điều chỉnh tín hiệu β -catenin.

Như vậy, đa hình đơn nucleotide (SNP) của gen FAM13A có liên quan rộng rãi với khá nhiều bệnh lý như xơ gan, kháng insulin, hen phế quản [107], ung thư phổi [89] cũng như xơ phổi [101] và đặc biệt là bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính [80], [39], [95].

1.4 Tình hình nghiên cứu trong và ngoài nước

1.4.1 Ngoài nước

Trên cơ sở phân tích mối tương quan trên toàn bộ hệ gen (GWAS) đã xác định được locus ở 15q25 (IREB2) và 4q22 (FAM13A) có liên quan đến ung thư phổi và BPTNMT, tác giả Iwona Ziolkowska Suchanek và các cộng sự đã tiếp tục nghiên cứu và xác định mối liên quan của các SNP trên IREB2 và FAM13A với nhóm đối tượng ung thư phổi và BPTNMT. Kết quả, đặc điểm đa hình của rs2869967 của FAM13A có liên quan đến BPTNMT, cụ thể nguy cơ mắc BPTNMT sẽ gia tăng đối với người có kiểu gen đồng hợp tử CC

($p = 0,0007$, $OR = 2,414$), các SNP như rs1903003, rs7671167 của FAM13A thì lại liên quan với tình trạng giảm nguy cơ mắc BPTNMT ($p < 0,002$, $OR < 0,405$) [59].

Trong một nghiên cứu gần đây của Anthony Tam và cộng sự đã cho thấy đa hình đơn nucleotide của gen FAM13A có liên quan đến nguy cơ mắc BPTNMT. Ngoài ra, những người bị BPTNMT mức độ nhẹ có thể tăng cường khả năng bảo vệ chống lại quá trình tái tạo mô qua trung gian TGF- β 1. Nghiên cứu cũng đã cung cấp những kiến thức quan trọng về vai trò của FAM13A đối với việc hạn chế tình trạng xơ hóa trong biểu mô đường thở của những người hút thuốc lá có nguy cơ mắc BPTNMT nặng bằng cách giảm β -catenin tương tự các đáp ứng tái tạo mô qua trung gian TGF- β [29]. Bên cạnh đó, vai trò của FAM13A trong bảo vệ tế bào biểu mô đường thở khi tiếp xúc với chất chiết xuất từ khói thuốc lá cũng đã được chứng minh, đồng thời biểu hiện của FAM13A ở biểu mô đường thở của bệnh nhân BPTNMT thấp hơn so với nhóm chứng [87].

Nhóm nghiên cứu của Anthony Tam và cộng sự đã chỉ ra rằng FAM13A có liên quan chặt chẽ đến việc suy giảm chức năng phổi và xuất hiện các triệu chứng hô hấp ở bệnh nhân BPTNMT. Một yếu tố quan trọng trong tổn thương mô do hút thuốc và tái tạo đường thở là yếu tố tăng trưởng biến đổi TGF- β 1. Các nhà nghiên cứu chỉ ra rằng biểu hiện protein FAM13A đặc hiệu biểu mô đường thở tăng lên đáng kể ở bệnh nhân BPTNMT giai đoạn nặng so với nhóm chứng và có mối tương quan nghịch với chức năng phổi. Ngược lại, β -catenin trước đây được cho là được điều chỉnh bởi FAM13A bị giảm trong biểu mô đường thở của những người BPTNMT có hút thuốc so với những người không mắc BPTNMT [29].

Mối quan hệ giữa FAM13A và CTNNB1 trong biểu mô đường thở, biểu hiện FAM13A trong các mẫu mô phổi từ nhóm chứng không hút thuốc

và đối tượng mắc BPTNMT đã được đánh giá bằng hóa mô miễn dịch. Biểu hiện FAM13A tăng lên đáng kể trong biểu mô đường thở của bệnh nhân BPTNMT từ trung bình đến nặng và có mối tương quan nghịch đáng kể giữa biểu hiện FAM13A biểu mô với giá trị FEV1 và FVC, cho thấy rằng biểu hiện FAM13A tăng lên khi giảm chức năng phổi. Các đa hình đơn nucleotide trong FAM13A trước đây đã cho thấy mối liên hệ chặt chẽ với việc suy giảm chức năng phổi và gia tăng nguy cơ BPTNMT. Tuy nhiên, cho đến nay, vai trò chức năng của các đa hình đơn nucleotide trong cơ chế bệnh sinh của BPTNMT vẫn chưa rõ ràng [36].

BPTNMT đặc trưng bởi tình trạng viêm mạn tính khi hít phải các hạt khí độc hại như khói thuốc lá. FAM13A là một trong những gen thường được tìm thấy có liên quan đến BPTNMT, tuy nhiên chức năng của nó trong sinh lý bệnh của BPTNMT vẫn chưa được hiểu đầy đủ. Do đó, Qing Chen và cộng sự đã nghiên cứu vai trò bảo vệ của FAM13A trong tế bào biểu mô đường thở khi tiếp xúc với chất chiết xuất từ khói thuốc lá với mục tiêu tìm hiểu đặc tính của hàng rào biểu mô đường thở và các phản ứng biểu mô do khói thuốc lá gây ra. Khói thuốc lá gây tổn thương cấu trúc ty thể và stress oxy hóa làm tổn thương biểu mô, ảnh hưởng đến các điểm tiếp xúc giữa các tế bào biểu mô. Chức năng hàng rào biểu mô bị khiếm khuyết dẫn đến tăng tính thấm đối với các hạt hít vào và thúc đẩy tính kháng viêm của biểu mô. Các tế bào biểu mô đường thở khi bị tổn thương sẽ tiết ra các chất trung gian gây viêm như CXCL8 làm thu hút bạch cầu đa nhân trung tính. Tổn thương lặp đi lặp lại của biểu mô đường thở dẫn đến tình trạng viêm mạn tính đường thở trong BPTNMT [87].

Để nghiên cứu vai trò chức năng của FAM13A trong tế bào biểu mô đường thở, nhóm nghiên cứu đã tăng mức biểu hiện FAM13A trong tế bào 16HBE14o. FAM13A được xác nhận bởi sự gia tăng biểu hiện mức mRNA

và protein của FAM13A sau 24 giờ. Biểu hiện quá mức của FAM13A trong các tế bào 16HBE14o- đã làm tăng đáng kể của E-cadherin sau 24 giờ, đặc biệt tác giả đã tìm thấy mối tương quan thuận giữa sự biểu hiện của FAM13A và E-cadherin trong mô phổi, ủng hộ vai trò của FAM13A trong việc điều hòa sự biểu hiện của E-cadherin [87].

Ngoài ra, sự biểu hiện quá mức của FAM13A làm giảm bài tiết CXCL8 trong các tế bào 16HBE14o. Với sự tham gia của FAM13A trong việc điều chỉnh stress oxy hóa và chức năng của ty thể, nhóm tác giả đã chứng minh đánh giá tác động biểu hiện quá mức của FAM13A đối với giải phóng CXCL8. Sự biểu hiện quá mức của FAM13A làm giảm sự gia tăng CXCL8 trong các tế bào 16HBE14o. Do đó, FAM13A có thể ngăn chặn các phản ứng tiền viêm khi hút thuốc lá trong biểu mô đường thở và sau đó làm giảm sự thâm nhập bạch cầu trung tính. Các cứ liệu này góp phần vào cơ chế bệnh sinh của BPTNMT và FAM13A đã được đánh giá là có liên quan đến vai trò bảo vệ biểu mô đường thở, ngăn chặn các phản ứng viêm tại biểu mô đường hô hấp khi tiếp xúc với khói thuốc lá.

Khi đánh giá độc lập không phụ thuộc với tình trạng hút thuốc lá, các mẫu mô phổi của bệnh nhân BPTNMT cho thấy sự tăng lên đáng kể độ dày đường thở nhỏ và sự lắng đọng sợi collagen, cùng với sự gia tăng mức độ protein của các marker tái tạo như collagen I, fibronectin và MMP-9, các marker trung mô như α -SMA, vimentin, và N-cadherin, TGF- β 1, và FAM13A, so với của bệnh nhân không mắc BPTNMT. Jinyuan Zhu đã phân tích cho thấy tại biểu mô đường thở nhỏ, biểu hiện FAM13A tương quan nghịch với mức protein E-cadherin và tương quan thuận với mức protein vimentin. Ngoài ra, trong tế bào biểu mô phế quản BEAS-2B, mức độ protein FAM13A được điều chỉnh phụ thuộc vào lượng TGF- β 1. Sự biểu hiện quá mức của FAM13A đã thúc đẩy đáng kể sự tăng sinh tế bào và khả năng vận

động trong các tế bào BEAS-2B. Điều hòa FAM13A có liên quan đến chuyển tiếp biểu mô trung mô do TGF- β 1 gây ra ở biểu mô đường thở nhỏ của bệnh nhân BPTNMT không hút thuốc, đây là mục tiêu điều trị tiềm năng cho liệu pháp phòng ngừa BPTNMT [104].

Năm 2018, Donghe Li, Woojin Kim và cộng sự đã phân tích ảnh hưởng của biến dị di truyền và các yếu tố tác động làm suy giảm chức năng phổi theo thời gian, kết quả cho thấy FEV1/FVC có giá trị trong việc giúp đánh giá tình trạng tắc nghẽn đường dẫn khí và đã phát hiện ra rs2704589 trong FAM13A có liên quan đến giảm giá trị FEV1/FVC và nguy cơ mắc BPTNMT [48]. Một nghiên cứu khác của Xin Liu và đồng nghiệp cũng ghi nhận rằng sự thiếu hụt của gen FAM13A làm tăng đáng kể các yếu tố hoạt hóa ở các tế bào biểu mô phổi. Quá trình này làm cho các tế bào tiền thân biểu mô phế nang tăng sinh và biệt hóa, đặc biệt biểu hiện của FAM13A tăng lên đáng kể ở các tế bào biểu mô phế nang type 2 ở bệnh nhân BPTNMT, như vậy sự vắng mặt của FAM13A đã thúc đẩy quá trình sửa chữa, tái tạo tế bào biểu mô phế nang type 2, từ đó giảm thiểu sự phá hủy phế nang do khói thuốc lá gây ra [106].

Gen FAM13A hiện nay cũng là mục tiêu mới, tiềm năng trong tiên lượng điều trị và sự tiến triển của ung thư phổi. Theo nghiên cứu của Ziolkowska Suchanek và cộng sự đã ghi nhận giảm biểu hiện FAM13A có ảnh hưởng không tốt đến sự tăng sinh, di căn thông qua việc thay đổi bộ khung actin và hoạt động xâm nhập của các tế bào ung thư phổi không tế bào nhỏ trong điều kiện bình thường. Trong nghiên cứu này, các tác giả đã tập trung vào vai trò của FAM13A trong các quá trình như tăng sinh, chu kỳ tế bào, di căn xâm nhập trong các tế bào ung thư phổi không tế bào nhỏ. Bên cạnh đó, việc giảm biểu hiện gen FAM13A còn ngăn cản sự xâm lấn của tế bào ung thư phổi A549 dẫn đến chậm phát triển và ức chế sự di

căn của tế bào ung thư. Như vậy, nghiên cứu và tìm hiểu các mối liên hệ giữa FAM13A sẽ mở ra nhiều cơ hội tiềm năng trong tiên lượng và điều trị BPTNMT [59].

Vai trò của Vitamin D trong sinh học tế bào của phổi rất phức tạp và liên quan đến nhiều quá trình. Mối quan hệ giữa mức Vitamin D và BPTNMT luôn được giới khoa học quan tâm vì có nhiều bằng chứng cho thấy Vitamin D có thể tham gia vào các cơ chế gây bệnh khác nhau trong BPTNMT. Các nhà nghiên cứu tiến hành tìm hiểu mối liên quan giữa 10 đa hình đơn nucleotide (SNP) hàng đầu từ GWAS và nguy cơ mắc BPTNMT, sau đó đánh giá vai trò Vitamin D trong BPTNMT. Kết quả phân tích tổng hợp cho thấy rs6837671 có liên quan làm tăng nguy cơ BPTNMT, đặc biệt ở nhóm đối tượng có nồng độ Vitamin D thấp và có tần suất alen G xuất hiện cao thì nguy cơ mắc BPTNMT cao gấp 3,5 lần [90].

Peter và cộng sự đã sử dụng phương pháp sàng lọc để xác định các đột biến gây bệnh trong locus FAM13A GWAS. Các SNP rs2013701, rs7671167 và rs1795739 đã được chứng minh liên quan hoạt động trong các tế bào 16HBE, một dòng tế bào biểu mô phế quản của con người, đồng thời có sự tương tác giữa promoter của FAM13A với một đoạn gen chứa cả rs2013701 và rs7671167, ngoại trừ rs1795739 [86].

Tại Hàn Quốc, nhóm tác giả Kim Woo Jin, Myoung Nam Lim, Yoon Ki Hong và cộng sự đã tiến hành nghiên cứu ở 1000 bệnh nhân BPTNMT và 1000 đối tượng không mắc BPTNMT để tìm hiểu về một số gen liên quan đến chức năng phổi trong BPTNMT, kết quả cho thấy rằng tỷ lệ biểu hiện FAM13A trong mô phổi ở nhóm BPTNMT cao hơn nhiều so với nhóm chứng và mức độ biểu hiện gen tăng lên có liên quan đến sự xuất hiện của alen tiềm ẩn trong gen, ngoài ra có mối liên quan giữa các biến thể di truyền của FAM13A với mức độ biểu hiện gen cho thấy rằng các locus liên quan có thể

hoạt động như các yếu tố điều hòa di truyền đối với sự biểu hiện gen FAM13A [104].

Nghiên cứu tìm hiểu đặc điểm đa hình đơn nucleotide của gen FAM13A trong BPTNMT đã được nhóm tác giả Michael H Cho, Boutaoui và cộng sự tiến hành bằng cách nghiên cứu liên kết trên toàn bộ gen đối với những bệnh nhân mắc BPTNMT đã tìm thấy mối liên quan với hai SNP là rs1903003 và rs7671167, ngoài ra hai biến dị rs1903003 và rs7671167 nằm trong vùng intron xuôi theo phạm vi protein kích hoạt GTPase (RhoGAP) [80].

Tương tự nhóm tác giả Zhang Y, Qiu J cũng đã nghiên cứu bệnh chứng và sử dụng phân tích hồi quy để xác định những mối liên quan giữa bảy kiểu đa hình đơn nucleotide (SNP) trong gen FAM13A và BPTNMT. Kết quả, kiểu gen dị hợp tử CT của rs17014601 trong FAM13A có liên quan đáng kể với BPTNMT (OR=1,76; CI95%=1,33–2,32; p=0,0001) và mô hình di truyền trội cũng tương tự (OR=1,67; CI95%=1,28–2,18; p=0,0001). Kết quả cho thấy biến thể di truyền rs17014601 trong gen FAM13A có liên quan đáng kể với nguy cơ mắc bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính ở người dân nông thôn Trung Quốc [108].

Nhằm mục đích nghiên cứu xem xét đa hình đơn nucleotide (SNP) của FAM13A có liên quan đến kiểu hình và nguy cơ mắc BPTNMT ở dân số người Hán ở Trung Quốc thì Wang B, Liang B, Yang J và cộng sự đã tiến hành phân tích bảy dạng đa hình nucleotide đơn (SNP) đó là rs7671167, rs10007590, rs2869966, rs2869967, rs2045517, rs1903003, rs6830970 trong gen FAM13A. Nhóm tác giả đã so sánh giữa nhóm bệnh và nhóm chứng trong việc xác định kiểu gen, tần số alen và phân bố kiểu gen. Phân tích thống kê cho thấy rs7671167 có liên quan đến BPTNMT ở những người đã hút thuốc với giá trị p là 0,026. Ngoài ra, có mối liên quan chặt chẽ giữa giá trị

FEV1/FVC với rs2869966, rs2869967 và rs2045517. Như vậy, nghiên cứu cho thấy rằng FAM13A bước đầu đã cho thấy có liên quan với nguy cơ mắc bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính ở Trung Quốc [31].

Nghiên cứu xác định tính độ nhạy của gen và chức năng phổi liên quan đến BPTNMT trong một nghiên cứu dọc theo kiểu đoàn hệ bao gồm nhóm BPTNMT và đối tượng khỏe mạnh có nguy cơ mắc BPTNMT. Có 16 kiểu đa hình đơn nucleotide (SNP) đã được chọn lọc để xác định kiểu gen, trong đó 5 SNP trong hoặc gần HHIP, 1 SNP trong IREB2 và 1 SNP trong FAM13A là rs7671167. Kết quả đã xác định được mối liên quan giữa rs7671167 của FAM13A đến sự tiến triển của BPTNMT, đặc biệt rs7671167 liên quan đến suy giảm chức năng phổi, điều đó chứng minh vai trò quan trọng của các vùng FAM13A đối với sự tiến triển của bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính và suy giảm chức năng phổi ở người [65].

Đặc điểm chung của BPTNMT là suy giảm chức năng phổi, đặc biệt các yếu tố nguy cơ góp phần phá hủy nhanh chức năng này đã được nhóm tác giả Anees ur Rehman, Shahid Shah, Ghulam Abbas và cộng sự tiến hành nghiên cứu trên 367 bệnh nhân BPTNMT được tuyển chọn từ Khoa lồng ngực của Bệnh viện Penang theo dõi trong 12 tháng. Sự phá hủy nhanh chóng của chức năng phổi được định nghĩa khi FEV1 giảm hơn 60 mL/năm. Trong số 367 bệnh nhân, có 251 (69,72%) bệnh nhân cho thấy FEV1 giảm trung bình ≤ 60 mL và 30,28% bệnh nhân biểu hiện giá trị suy giảm trung bình trên FEV1 là ≥ 60 mL. Khi được phân tầng theo mức giảm FEV1, có sự khác biệt đáng kể đã được quan sát thấy ở BMI, tình trạng hút thuốc hiện tại, mức độ nghiêm trọng của bệnh, thang điểm mMRC ở những bệnh nhân có FEV1 giảm ≤ 60 mL và \geq FEV1 giảm 60 mL [112].

1.4.2 Trong nước

Để đánh giá thay đổi một số thông số chức năng hô hấp ở bệnh nhân bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính ngoài đợt cấp, Tạ Bá Thắng và cộng sự đã tiến hành nghiên cứu gồm 103 bệnh nhân BPTNMT ngoài đợt cấp điều trị tại Khoa lao và bệnh phổi củ Bệnh viện 103 từ 11/2013 đến 7/2016 và 60 người bình thường [18]. Các đối tượng nghiên cứu được đánh giá các thông số dung tích sống (FVC), thể tích thở ra tối đa trong 1 giây đầu tiên (FEV1), thể tích khí cặn (RV), dung tích toàn phổi (TLC), tỷ lệ RV/TLC, sức cản đường thở (Raw) và khả năng khuếch tán khí CO (DLCO). Kết quả: giá trị trung bình RV là $236,56 \pm 68,75$ % SLT và TLC là $138,03 \pm 24,34$ % SLT đều tăng cao và có 92,24% bệnh nhân căng giãn phổi mức độ nặng. Giá trị trung bình Raw là $9,06 \pm 3,96$ cmH₂O/l/sec và 61,77% BN có Raw tăng mức độ nặng. Giá trị trung bình DLCO là $63,26 \pm 20,73$ % SLT và mức DLCO giảm nhẹ chiếm tỉ lệ cao nhất (55,56%). FEV1 có mối tương quan nghịch với RV ($r = -0,539$), PaCO₂ ($r = -0,44$) và có mối tương quan thuận với DLCO ($r = 0,57$), PaO₂ ($r = 0,57$) ($p < 0,05$).

Qua phân tích kết quả nghiên cứu đã ghi nhận giá trị trung bình VC và FVC đều giảm, trong đó FVC giảm nhiều hơn VC. Giá trị trung bình FEV1 giảm nhiều ($40,01 \pm 18,81$ % SLT), như vậy ở BN BPTNMT khi có tắc nghẽn đường thở nặng (FEV1 giảm) sẽ dẫn đến ứ khí phế nang nhiều (RV tăng lên) sẽ dẫn đến VC và FVC giảm, ngoài ra các BN BPTNMT điều trị nội trú tại bệnh viện thường tăng RV và TLC tăng cao. Ở BN BPTNMT có FEV1 giảm càng nặng thì RV, PaCO₂ càng tăng, đồng thời DLCO và PaO₂ càng giảm. Qua đánh giá và tìm hiểu mối liên quan giữa các thông số hô hấp thì cho thấy việc tiên đoán giá trị của các thông số RV, DLCO từ giá trị của FEV1 ở các cơ sở y tế chưa có điều kiện thực hiện đo thể tích ký thân, giúp cho chẩn

đoán, đánh giá mức độ, tiên lượng và chỉ định điều trị bệnh hợp lý hơn là đáng quan tâm và khả thi ứng dụng vào tình hình thực tế tại địa phương [18].

Điểm mới trong các nghiên cứu gần đây, các dấu ấn sinh học gây viêm đang trở nên quan trọng để phân loại bệnh nhân BPTNMT và dự đoán các kết quả khác nhau như đợt cấp và tiên triển của bệnh. Sự hiện diện của tỷ lệ cao tế bào bạch cầu ái toan trong đường dẫn khí nhỏ có liên quan đến việc tăng nguy cơ giảm nhanh FEV₁, đồng thời số lượng bạch cầu ái toan cao hơn có liên quan đến sự suy giảm chức năng phổi theo thời gian [28].

Chương 2

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Đối tượng nghiên cứu gồm các bệnh nhân đến khám và được đo hô hấp ký tại Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Cần Thơ trong thời gian từ 3/2021 đến 2/2023.

2.1.1 Tiêu chuẩn lựa chọn

Nhóm bệnh: Bệnh nhân được chẩn đoán mắc BPTNMT theo tiêu chuẩn GOLD 2019 và đồng ý tham gia nghiên cứu.

Chẩn đoán BPTNMT theo GOLD 2019 được xem xét và thực hiện đo hô hấp ký ở những trường hợp sau:

- + Khó thở tiến triển tăng dần theo thời gian, tăng khi gắng sức.
- + Ho mạn tính, có thể không thường xuyên hoặc chỉ ho khan
- + Khạc đàm mạn tính.
- + Tiền sử có liên quan yếu tố nguy cơ: hút thuốc lá, thuốc lào; tiếp xúc bụi khói (khói bếp, chất đốt, bụi nghề nghiệp, bụi hữu cơ, vô cơ); hơi, khí độc,...

Chẩn đoán xác định BPTNMT khi chỉ số $FEV_1/FVC < 70\%$ sau test dẫn phế quản.

Nhóm chứng: Bệnh nhân đến khám bệnh lý hô hấp được chẩn đoán không mắc BPTNMT theo GOLD 2019 và đồng ý tham gia nghiên cứu.

2.1.2 Tiêu chuẩn loại trừ

Bệnh nhân vào đợt cấp tính BPTNMT

Bệnh nhân đang mắc các bệnh lý cấp tính khác

2.1.3 Địa điểm và thời gian nghiên cứu

Địa điểm nghiên cứu: Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Cần Thơ và Trung tâm Y sinh học phân tử (Trường Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh)

Thời gian nghiên cứu: từ 3/2021 đến 2/2023

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu

Mục tiêu 1 và 2: Nghiên cứu được tiến hành theo phương pháp nghiên cứu mô tả cắt ngang có phân tích

Mục tiêu 3: Nghiên cứu được tiến hành theo phương pháp nghiên cứu bệnh chứng

2.2.2. Cỡ mẫu

Tính cỡ mẫu theo phương pháp pilot study (nghiên cứu sơ bộ)

Phân tích và xác định tỷ lệ kiểu gen dị hợp tử CT của rs17014601 trên 30 mẫu nhóm bệnh và 30 mẫu nhóm chứng để xác định cỡ mẫu nghiên cứu. Cụ thể kết quả giá trị $p_1 = 46,7\%$ (nhóm bệnh) và $p_2 = 26,7\%$ (nhóm chứng)

Khi có giá trị p_1 và p_2 từ nghiên cứu pilot, chúng tôi tiến hành áp dụng công thức cỡ mẫu sau:

$$n = \frac{\left\{ z_{1-\alpha/2} \sqrt{2P_2^*(1-P_2^*)} + z_{1-\beta} \sqrt{P_1^*(1-P_1^*) + P_2^*(1-P_2^*)} \right\}^2}{(P_1^* - P_2^*)^2}$$

Trong đó:

n là cỡ mẫu tối thiểu mỗi nhóm

α là xác suất của sai lầm loại 1, với $\alpha = 5\%$, độ tin cậy $1-\alpha = 95\%$

β là xác suất của sai lầm loại 2, với $\beta = 20\%$, lực mẫu $1-\beta = 80\%$

$p_1 = 46,7\%$ là tỷ lệ kiểu gen CT của rs17014601 ở nhóm bệnh

$p_2 = 26,7\%$ là tỷ lệ kiểu gen CT của rs17014601 ở nhóm chứng

Như vậy tính ra được $n = 80$

Từ đó chúng tôi tiến hành nghiên cứu ở cỡ mẫu 80 đối tượng nhóm bệnh và 80 đối tượng ở nhóm chứng.

Để đảm bảo tính đại diện của quần thể nghiên cứu, sau khi có kết quả kiểu gen các SNP, chúng tôi tiến hành kiểm tra cân bằng Hardy Wenberg để lấy mẫu đạt yêu cầu tính đại diện của quần thể nghiên cứu về đặc tính biến dị di truyền.

2.2.3 Phương pháp chọn mẫu

Lựa chọn thuận tiện đối tượng nghiên cứu là nhóm bệnh phù hợp với các tiêu chí chọn mẫu và đối sánh với tiêu chí loại trừ

Chọn nhóm chứng tương đồng với nhóm bệnh về tuổi, giới tính

2.2.4 Nội dung nghiên cứu

2.2.4.1 Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Tuổi: tuổi đối tượng nghiên cứu được tính bằng cách lấy mốc thời gian (năm) tại thời điểm nghiên cứu trừ đi năm sinh của đối tượng.

Giới tính: đối tượng nghiên cứu được chia 2 nhóm là nam và nữ

Cân nặng: đơn vị kilogram (kg)

Chiều cao: đơn vị mét (m)

Chỉ số khối cơ thể (BMI): được tính theo công thức

$$\text{BMI} = \frac{\text{Cân nặng}}{\text{Chiều cao}^2}$$

2.2.4.2 Đặc điểm lâm sàng và chức năng thông khí phổi ở bệnh nhân BPTNMT

Đặc điểm lâm sàng: mạch (lần/phút), huyết áp tâm thu (mmHg), huyết áp tâm trương (mmHg)

Triệu chứng cơ năng và thực thể: ho, khạc đàm, khò khè, khó thở, ran rít, ran ngáy, ran nổ, ran ẩm, giảm âm phế bào

Tiền sử liên quan nguy cơ BPTNMT: khối thuốc lá (có/không), tác động chất sinh khói (có/không), tiền sử lao phổi cũ (có/không),

Chức năng thông khí phổi: đánh giá chức năng thông khí phổi dựa kết quả đo hô hấp ký thông qua các chỉ số:

Dung tích sống (VC): đơn vị lít, % so với dự đoán

Dung tích sống gắng sức (FVC): đơn vị lít, % so với dự đoán

Thể tích khí thở ra gắng sức trong 1 giây đầu tiên (FEV1): đơn vị lít và giá trị % so với dự đoán

Lưu lượng đỉnh (PEF): đơn vị lít, % so với dự đoán

Chỉ số Tiffeneau (FEV1/FVC): đơn vị %

Lưu lượng khí thở ra trong khoảng 25-75% dung tích sống gắng sức (FEF25-75): đơn vị lít, % so với dự đoán.

Đồng thời các chỉ số hô hấp ký này được sử dụng để đánh giá tình trạng rối loạn thông khí (RLTK) bao gồm: RLTK hạn chế, RLTK tắc nghẽn, RLTK hỗn hợp, tình trạng tắc nghẽn đường dẫn khí nhỏ dựa vào bảng 2.1 và đánh giá mức độ tắc nghẽn đường dẫn khí trên đối tượng BPTNMT theo tiêu chuẩn của GOLD 2019 dựa vào bảng 2.2

Bảng 2.1. Tiêu chuẩn chẩn đoán các dạng rối loạn chức năng thông khí

Đặc điểm RLTK	Chỉ số hô hấp (% so với giá trị dự đoán)		
	(F)VC	FEV1/(F)VC	FEF25-75%
Không có RLTK	$\geq 80\%$	$\geq 70\%$	
RLTK hạn chế	$< 80\%$	$\geq 70\%$	
RLTK tắc nghẽn	$\geq 80\%$	$< 70\%$	
RLTK hỗn hợp	$< 80\%$	$< 70\%$	
Tắc nghẽn đường dẫn khí nhỏ	$\geq 80\%$	$\geq 70\%$	$< 80\%$

Bảng 2.2. Đánh giá mức độ RLTK tắc nghẽn ở BPTNMT theo GOLD 2019

Mức độ RLTK tắc nghẽn dựa theo % FEV1 sau nghiệm pháp hồi phục phế quản theo GOLD 2019	
Mức độ I (nhẹ)	$FEV1 \geq 80\%$
Mức độ II (trung bình)	$50\% \leq FEV1 < 80\%$
Mức độ III (nặng)	$30\% \leq FEV1 < 50\%$
Mức độ IV (rất nặng)	$FEV1 < 30\%$

2.2.4.3 Xác định và mô tả đặc điểm đa hình đơn nucleotide rs7671167, rs2869967, rs2869966 và rs17014601 của gen FAM13A

Xác định đối tượng nghiên cứu mang kiểu hình CC hoặc TT hoặc CT ở rs7671167, rs2869967, rs2869966 và rs17014601 của gen FAM13A

Xác định tần suất alen C, alen T của mỗi SNP trên từng nhóm nghiên cứu.

2.2.4.4 Môi liên quan đặc điểm đa hình các đơn nucleotide của gen FAM13A trong bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính và tình trạng rối loạn thông khí phổi

Phân tích nguy cơ mắc BPTNMT của các alen, kiểu gen trên mỗi SNP ở nhóm bệnh và nhóm chứng.

Phân tích môi liên quan từng alen, kiểu gen của các SNP với các nhóm RLTK tắc nghẽn ở bệnh nhân BPTNMT theo tiêu chuẩn GOLD 2019

Phân tích môi liên quan kiểu gen của các SNP với các dạng RLTK và các chỉ số hô hấp ký

2.2.5 Phương pháp thu thập số liệu

Khởi đầu các đối tượng nghiên cứu được khảo sát, phỏng vấn, hỏi bệnh sử, tiền sử và khám lâm sàng để thu thập các biến số về đặc điểm nhân trắc, lâm sàng: Tuổi (năm), giới tính (nam/nữ), chiều cao (cm), cân nặng (Kg), BMI, mạch (lần/phút), huyết áp tâm thu (mmHg), huyết áp tâm trương (mmHg), tiền sử liên quan khối thuốc lá (có/không), tác động chất sinh khối (có/không), tiền sử lao phổi cũ (có/không), triệu chứng lâm sàng (có/không): ho, khạc đàm, khò khè, khó thở, ran rít, ran ngáy, ran nổ, ran ẩm, giảm âm phế bào.

Tiếp theo đối tượng nghiên cứu tiếp tục được đo hô hấp ký tại Khoa Thăm dò chức năng của Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Cần Thơ bằng máy Ferraris Koko để thu thập giá trị các chỉ số hô hấp ký trước và sau nghiệm pháp hồi phục phế quản: các chỉ số VC (lít, %), FVC (lít, %), FEV1 (lít, %), PEF (lít, %), FEV1/F(VC) (%), FEF25-75 (lít, %). Sau khi có kết quả hô hấp ký sẽ tiến hành đánh giá tình trạng rối loạn chức năng thông khí phổi: RLTK hạn chế, RLTK tắc nghẽn, RLTK hỗn hợp, tình trạng tắc nghẽn đường dẫn khí nhỏ, mức độ tắc nghẽn đường dẫn khí ở đối tượng BPTNMT theo tiêu chuẩn của GOLD 2019 dựa vào bảng 2.2 và bảng 2.3

Cuối cùng, tất cả đối tượng nghiên cứu sẽ được thu thập 2-3 ml máu ngoại vi để xét nghiệm đa hình đơn nucleotide của gen FAM13A. Mẫu máu được bảo quản ở 4 độ C trong 1 tuần cho đến khi tách DNA và bảo quản ở -30 độ C để lưu trữ và tách DNA lại trong quá trình nghiên cứu nếu cần.

Dụng cụ, trang thiết bị, hoá chất sử dụng xác định đa hình đơn nucleotide của gen FAM13A

Thiết bị, dụng cụ

Bộ pipet: 0,5 – 10 μ L, 2 – 20 μ L, 20 – 200 μ L và 100 – 1000 μ L. Máy NanoDrop2000, máy luân nhiệt Eppendorf Mastercycler, máy điện di của

Takara Bio, máy ly tâm lạnh. Hệ thống phân tích và lưu giữ kết quả điện di GelDoc, máy giải trình tự tự động ABI 3500 Genetic Analyzer.

Hoá chất tách chiết DNA bộ gen từ mẫu máu

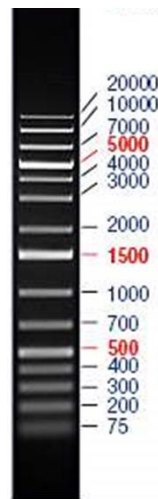
GeneJET Genomic DNA Purification Kit gồm proteinase K, dung dịch ly giải, dung dịch rửa và dung dịch thu nhận DNA.

Hoá chất PCR

Takara Taq™ Hot Start Polymerase, mỗi PCR cho từng vùng exon của gen FAM13A và H2O-DEPC

Hoá chất dùng trong điện di gel agarose

Agarose dạng bột, dung dịch TBE 0,5X; dung dịch Loading Dye. Thang DNA 1kb plus (0,1 µg/µL).



Hình 2.1: Thang DNA 1kb plus (Thermo Scientific)

Hoá chất dùng cho phản ứng tinh sạch sản phẩm PCR

ExoSAP-IT PCR Product Cleanup gồm Exonuclease I và Shrimp Alkaline Phosphatase.

Hoá chất dùng cho phản ứng giải trình tự

BigDye Terminators V3.1 Cycle Sequencing Kit. Sequencing buffer 5X, mỗi xuôi hoặc mỗi ngược.

Hoá chất dùng cho quá trình kết tủa sản phẩm giải trình tự

NH₄OAC 5M, pH 7, Ethanol 100%, Ethanol 70%, Hi-Di formamide

Quy trình kỹ thuật phân tích đa hình đơn nucleotide của gen FAM13A

Thiết kế môi cho phản ứng PCR và giải trình tự

Chúng tôi thu thập bộ dữ liệu trình tự nucleotide gen FAM13A với mã số NC_000004 trên cơ sở dữ liệu ngân hàng gen của NCBI

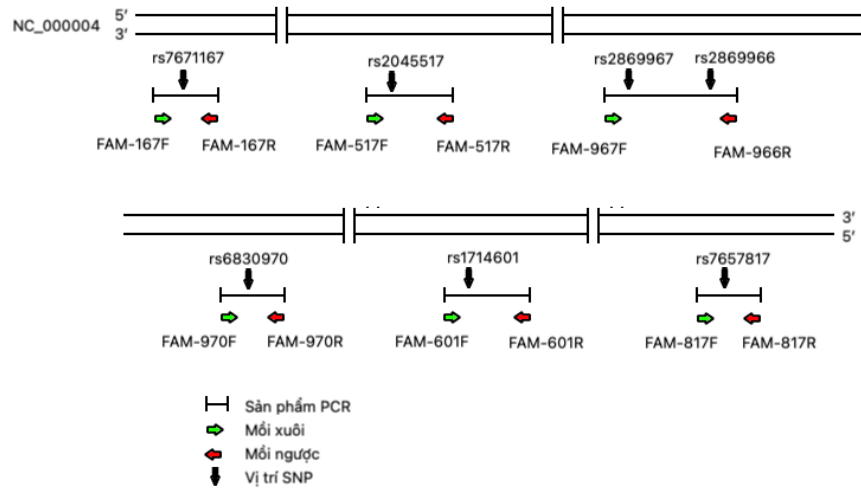
Sử dụng phần mềm CLC Main Workbench v5.5 thiết kế cặp môi đặc hiệu khuếch đại vùng có chứa các SNP của gen FAM13A. Đây là phần mềm chuyên dụng cho phép thiết kế môi của phản ứng PCR từ trình tự gen có sẵn. Các phần mềm Oligo Analyzer 3.1 được sử dụng để kiểm tra các thông số vật lý của môi. Cặp môi được thiết kế có nhiệt độ gắn môi xấp xỉ nhau đồng thời đạt các thông số lý thuyết yêu cầu.

Bộ môi sử dụng cho phản ứng PCR khuếch đại các gen mục tiêu được thiết kế và trình bày ở hình 2.2 Quy trình thiết kế các môi được thực hiện thủ công dựa vào các tiêu chí cố định:

- Độ dài tất cả các môi: 20 nucleotide.
- Đầu 3' ở các môi: G hoặc A.
- Chủ yếu %GC = %AT.
- Hạn chế các dạng poly trong môi.

Chiến lược thiết kế môi PCR: các trình tự tham khảo từ cơ sở dữ liệu NCBI được thêm vào phần mềm CLC Main Workbench v5.5. Dựa vào các tiêu chí kể trên, chọn ra các môi khuếch đại trên từng gen. Cụ thể:

Trên gen FAM13A (Hình 2.2), 4 cặp môi được thiết kế gồm FAM-167F/FAM-167R; FAM-967F/FAM-966R và FAM-601F/FAM-601 có kích thước lần lượt là: 181 bp; 408 bp và 231 bp.



Hình 2.2: Vị trí các mũi PCR trên gen *FAM13A*

Các mũi sau khi được thiết kế, nhiệt độ bắt cặp được tiến hành khảo sát nằm trong khoảng 58 - 62⁰C. Các phản ứng PCR được thực hiện cho toàn bộ các cặp mũi để chọn một nhiệt độ tối ưu nhất.

Thu nhận vật liệu nghiên cứu: Mẫu máu ngoại vi được xử lý bằng chất chống đông EDTA 1,5 mg/ml trong tube 2 ml. Bảo quản mẫu máu tại tủ mát 4⁰C và sau đó lưu trữ ở tủ lạnh sâu -80⁰C. Đối với những bệnh nhân đã khảo sát và ghi nhận đột biến ở dạng cắt nối intron và exon trên DNA, thu nhận máu ngoại vi để khảo sát ở mức độ mRNA. Mẫu máu được xử lý bằng chất chống đông EDTA 1,5 mg/ml có bổ sung puromycin trong tube 2 mL. Bảo quản mẫu máu ở 4⁰C và sau đó lưu trữ trong tủ lạnh sâu -80⁰C.

Tách chiết DNA từ máu: DNA từ máu được tách chiết bằng GeneJET Genomic DNA Purification Kit theo hướng dẫn của nhà sản xuất, thu được 200 μ L dung dịch chứa gDNA. Kiểm tra độ tinh sạch của gDNA bằng máy NanoDrop2000. Dung dịch gDNA sau khi tách chiết được bảo quản và lưu trữ ở -20⁰C.

Phản ứng PCR: Thiết lập phản ứng PCR để nhân bản các vùng chứa SNP của *FAM13A* với các cặp mũi được thiết kế, thành phần phản ứng như bảng 2.3, chương trình luân nhiệt được tối ưu.

Trong nghiên cứu, chúng tôi sử dụng Taq polymerase với nhiều hoạt tính như 5'→3' exonuclease có thể sửa lỗi bắt cặp sai trong quá trình PCR, “hot-start” nhờ gắn kháng thể đơn dòng vào Taq polymerase giúp ngăn sự bắt cặp không đặc hiệu và giảm hiện tượng môi tự bắt cặp. Kết quả PCR được đánh giá bằng phương pháp điện di, trong đó các sản phẩm đạt yêu cầu khi có băng rõ, đúng kích thước và không có băng ký sinh.

Bảng 2.3 Thành phần phản ứng PCR

Tên hóa chất	Nồng độ cuối	Thể tích
10X PCR Buffer	1X	1,5 µL
dNTP	0,2 mM/mỗi loại	1,5 µL
Mồi xuôi/ngược	0,1 µM	0,75 µL mỗi loại
Takara HS Taq Polymerase	0,5 U	0,1 µL
gDNA		1 µL
H ₂ O	Vừa đủ đạt 15 µL	9,4 µL

Điện di: Điện di kiểm tra sản phẩm PCR trên gel agarose 1% với dung dịch đệm TBE 0,5X. Mẫu được chạy kèm với thang DNA 1kb plus để so sánh kích thước. Thời gian điện di 30 phút với hiệu điện thế 100 volt.

Tinh sạch sản phẩm PCR: Sử dụng kit ExoSAP-IT PCR Product Cleanup. Sản phẩm PCR được tinh sạch bằng kit ExoSAP-IT PCR Product Cleanup với thành phần thể tích 1 µL ExoSAP-IT + 1 µL H₂O + 5 µL sản phẩm PCR. Chương trình luân nhiệt (37°C trong 15 phút và 80°C trong 15 phút).

Phản ứng giải trình tự: Sử dụng BigDye Terminators V3.1 Cycle Sequencing. Trong đó dùng một mồi xuôi hoặc mồi ngược, theo thành phần. Sử dụng chương trình luân nhiệt trong Bảng 2.4 và Bảng 2.5.

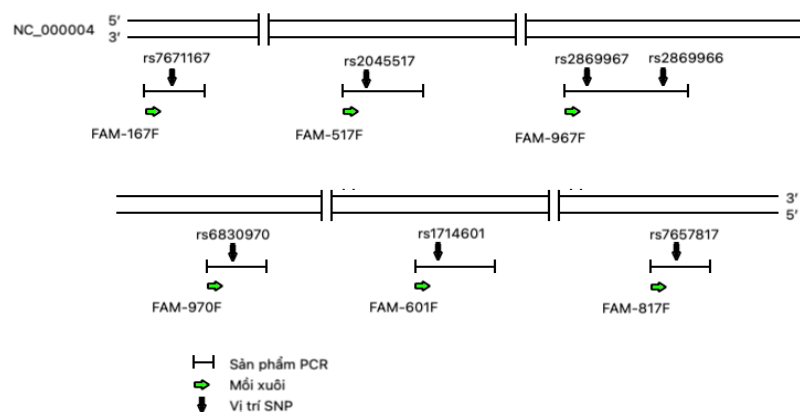
Bảng 2.4: Thành phần hóa chất PCR giải trình tự

Thành phần	Thể tích
BigDye Terminator V3.1 2,5X	0,5 μ L
Sequencing buffer 5X	1,5 μ L
Môi (1,6 μ M)	2 μ L
Sản phẩm PCR đã tinh sạch	1 μ L
Nước cất	4,5 μ L
Tổng	9,5 μ L

Bảng 2.5: Chương trình luân nhiệt PCR giải trình tự

Nhiệt độ	Thời gian	Chu kỳ
96 ⁰ C	1 phút	1
96 ⁰ C	10 giây	
50 ⁰ C	5 giây	30
60 ⁰ C	4 phút	
4 ⁰ C	∞	-

Thiết kế môi PCR: Môi giải trình tự cho toàn bộ sản phẩm PCR được thiết kế thủ công trên phần mềm CLC Main Workbench v5.5 dựa vào các đoạn sản phẩm PCR đã được thực hiện thành công.

**Hình 2.3: Vị trí các môi giải trình tự cho các SNP trên gen *FAM13A***

Bảng 2.6: Thông số thiết kế mỗi PCR

Tên mỗi	Trình tự (3' – 5')	Chiều dài (bp)	Kích thước PCR (bp)	Nhiệt độ bắt cặp (°C)
FAM-167F	TGTCATGAACATCTTCCATG	20	181	58
FAM-167R	AACACACATCAACCTTTCTG	20		
FAM-967F	CCTACACTATATGAGTTGTG	20	408	
FAM-966R	ATAGATATTCTCAGGCCTTG	20		
FAM-601F	GACCAAACCAAAAACCTAAG	20	231	
FAM-601R	ACTCAGGCATTTTCCACATG	20		

Kết tủa sản phẩm PCR giải trình tự

Sản phẩm sau PCR giải trình tự sẽ được kết tủa và pha loãng với Hi Di formamide trước khi cho vào đĩa 96 giếng giải trình tự. Quy trình tiến hành: Chuẩn bị tube 1,5 mL, ghi ký hiệu mẫu. Pha hỗn hợp: 12 μ L NH₄OAc 5M và 60 μ L EtOH 100%, cho toàn bộ số mẫu, Vortex trộn đều.

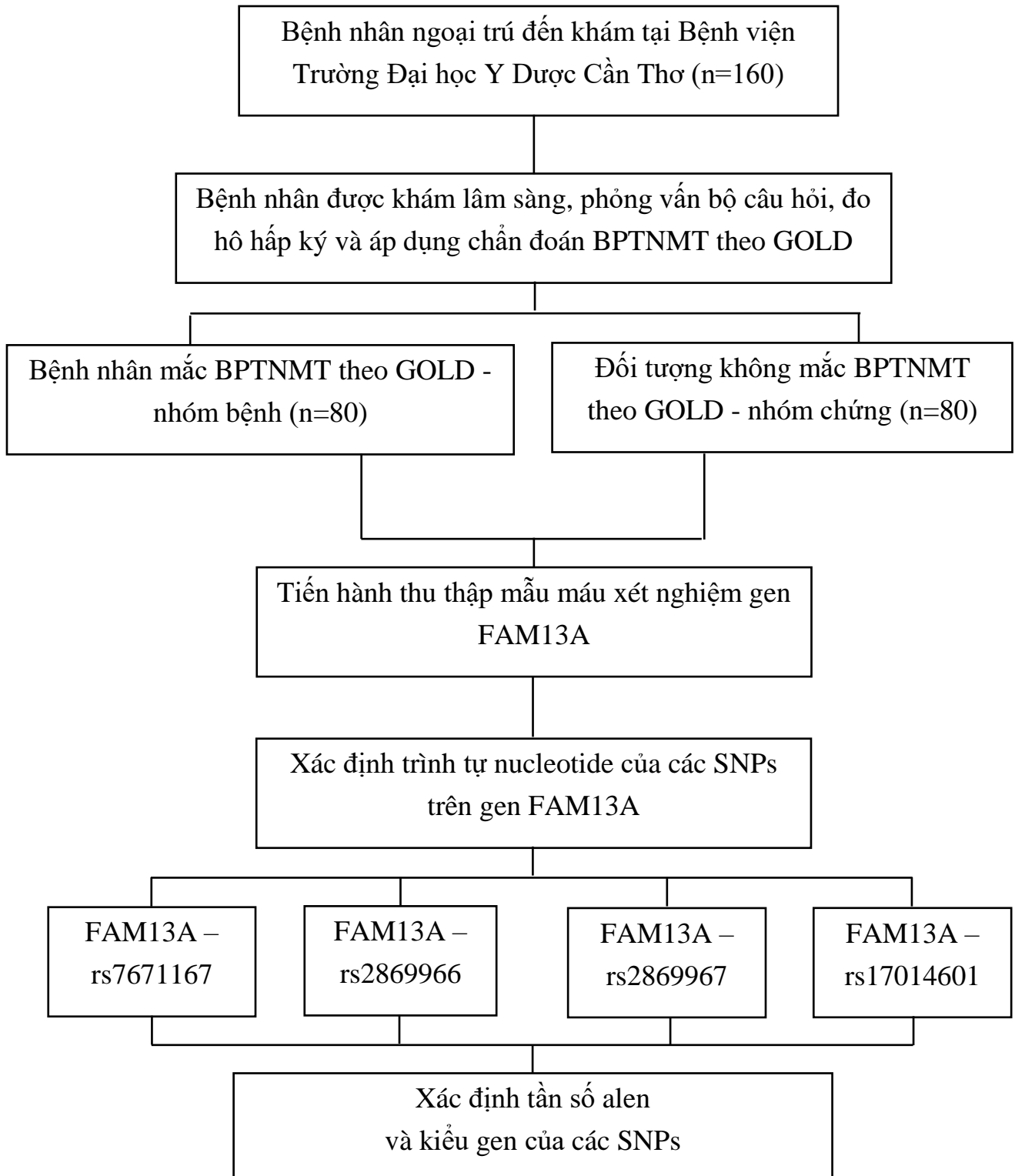
Cho 72 μ L hỗn hợp trên vào mỗi tube 1,5 mL đã chuẩn bị. Cho toàn bộ sản phẩm PCR giải trình tự vào tube, vortex kỹ. Ly tâm 14600 vòng/phút, 4°C trong 20 phút. Loại bỏ dịch nổi, thêm 400 μ L EtOH 70% vào tube. Ly tâm 14600 vòng/phút, 4°C trong 25 phút. Dùng máy hút chân không hút sạch dịch nổi, giữ tủa. Ủ tube ở 48°C (đến khi còn bay hơi hoàn toàn). Cho 17 μ L Hi-Di formamide vào tube, vortex kỹ, ly tâm nhanh. Ủ tube mẫu ở 96°C, 2 phút. Giữ lạnh -30°C trong 5 phút rồi nạp vào giếng giải trình tự (đĩa 96 giếng).

Giải trình tự và phân tích kết quả

Trình tự nucleotide của đoạn gen cần phân tích được xác định bằng máy giải trình tự tự động ABI 3500 Genetic Analyzer (Applied Biosystem). Kết quả được phân tích bằng phần mềm CLC Main Workbench v5.5. Chương

trình sẽ sắp giống cột các trình tự trong mẫu và trình tự gen FAM13A được thu thập trên cơ sở dữ liệu NCBI, từ đó phát hiện các SNP trên gen FAM13A nếu có.

Sơ đồ nghiên cứu



2.2.6 Phương pháp hạn chế sai số

Để hạn chế sai số hệ thống có thể xảy ra trong quá trình thực hiện đề tài, chúng tôi tiến hành một số biện pháp sau:

Bộ câu hỏi được thực hiện thử để rút kinh nghiệm và do một người thực hiện trong suốt quá trình thu thập.

Các dụng cụ thu thập số liệu được sử dụng một loại thống nhất và đều được chuẩn định trước mỗi lần nghiên cứu.

Các xét nghiệm được thực hiện bởi các bác sĩ, kỹ thuật viên chuyên ngành, thực hiện theo quy trình đã được nghiệm thu, có kiểm tra và đối chiếu đảm bảo giá trị xét nghiệm chính xác và thống nhất.

2.2.7 Phương pháp xử lý số liệu

Chúng tôi nhập số liệu và phân tích số liệu trên máy tính theo phương pháp thống kê y sinh học bằng phần mềm SPSS 18.0.

Các biến số định lượng liên tục được trình bày dưới dạng trung bình \pm độ lệch chuẩn nếu có phân phối chuẩn. Các biến số không liên tục được trình bày dưới dạng trung vị hoặc khoảng nếu không có phân phối chuẩn. Các biến số định tính được trình bày dưới dạng tần số và tỉ lệ phần trăm.

Phép kiểm t-test và ANOVA áp dụng để khảo sát sự khác biệt về giá trị trung bình của các nhóm có ý nghĩa hay không. Phép kiểm Chi bình phương để so sánh các tỉ lệ.

So sánh nguy cơ mắc BPTNMT giữa các kiểu gen, kiểu alen các SNP sử dụng tỉ số odd (OR) và khoảng tin cậy 95% (CI95%). Sử dụng hồi quy logistic đa biến phân tích mối liên quan giữa các SNP với các chỉ số hô hấp ký và các dạng rối loạn thông khí.

Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$

2.3 Đạo đức trong nghiên cứu

Đề tài đã được Hội đồng Đạo đức trong nghiên cứu y sinh học của Trường Đại học Y Dược Cần Thơ chấp thuận theo chứng nhận số 21.550/PCT-HĐĐĐ ngày 30/3/2021

Nghiên cứu này được thực hiện với sự đồng ý tham gia của các bệnh nhân. Các đối tượng được giải thích rõ ràng về mục đích, quy trình tiến hành nghiên cứu.

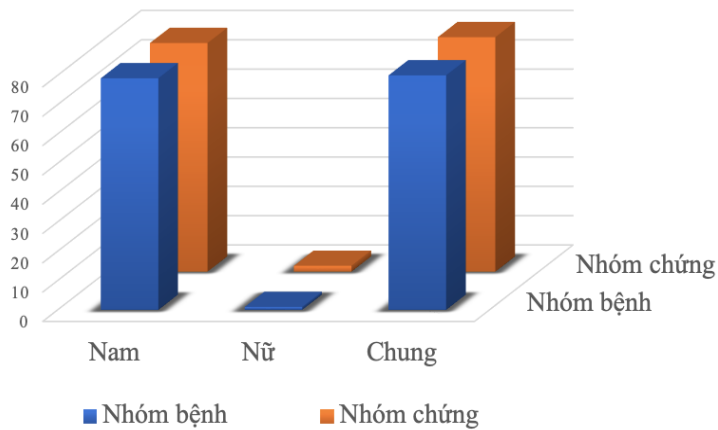
Các xét nghiệm được thực hiện là cần thiết trong quá trình chẩn đoán, điều trị và theo dõi bệnh nhân.

Thông tin riêng tư của bệnh nhân được đảm bảo bí mật, các số liệu thu thập từ bệnh nhân chỉ phục vụ cho công tác nghiên cứu. Bên cạnh đó hoàn toàn không có bất kỳ can thiệp nào ảnh hưởng đến sức khỏe, tâm lý điều trị của bệnh nhân, do đó không có sự vi phạm về y đức trong nghiên cứu này

Chương 3 KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Qua nghiên cứu trên 160 đối tượng, trong đó 80 đối tượng nhóm bệnh và 80 đối tượng nhóm chứng. Các đối tượng được khám lâm sàng, hỏi bệnh sử, tiền sử, xét nghiệm máu từ 2021 đến 2023, đạt được kết quả như sau:

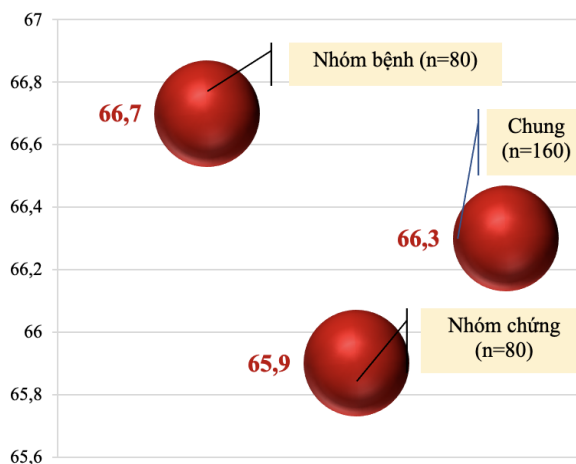
3.1 Đặc điểm chung đối tượng nghiên cứu



Hình 3.1: Biểu đồ đặc điểm quy mô cỡ mẫu và giới tính

Nhận xét:

Trong dân số nghiên cứu, có 80 đối tượng nhóm bệnh và 80 đối tượng nhóm chứng. Nhóm bệnh có 79 nam và 1 nữ, nhóm chứng có 78 nam và 2 nữ.



Hình 3.2: Biểu đồ tuổi trung bình các nhóm đối tượng nghiên cứu

Nhận xét:

Giá trị trung bình chung của 160 đối tượng nghiên cứu là $66,3 \pm 7,9$, trong đó nhóm bệnh và nhóm chứng lần lượt là $66,7 \pm 7,9$ và $65,9 \pm 7,9$.

Bảng 3.1: Đặc điểm về chiều cao, cân nặng, BMI và huyết áp

Đặc điểm	Nhóm bệnh (n = 80)	Nhóm chứng (n = 80)	Chung (n=160)	p
Chiều cao (cm)	$162,7 \pm 6,2$	$161,9 \pm 5,3$	$162,3 \pm 5,8$	0,393
Cân nặng (Kg)	$58,9 \pm 9,8$	$59,6 \pm 9,5$	$59,3 \pm 9,6$	0,613
BMI (Kg/m ²)	$22,2 \pm 3,6$	$22,7 \pm 3,4$	$22,5 \pm 3,5$	0,379
HATT (mmHg)	$138,2 \pm 14,4$	$136,3 \pm 11,5$	$137,2 \pm 13,0$	0,362
HATr (mmHg)	$88,4 \pm 9,4$	$88,1 \pm 7,0$	$88,2 \pm 8,2$	0,864

Nhận xét:

Chiều cao trung bình chung của 2 nhóm nghiên cứu lần lượt là $162,3 \pm 5,8$, trong đó giá trị của nhóm bệnh cao hơn nhóm chứng.

Giá trị trung bình chung của cân nặng và BMI của 2 nhóm nghiên cứu lần lượt là $59,3 \pm 9,6$ và $22,5 \pm 3,5$; trong đó giá trị của nhóm bệnh thấp hơn nhóm chứng.

Giá trị trung bình chung của HATT và HATr lần lượt là $86,2 \pm 10,9$; $137,2 \pm 13,0$ và $88,2 \pm 8,2$. Giá trị trung bình HATT, HATr của nhóm bệnh cao hơn nhóm chứng và sự khác biệt này không mang ý nghĩa thống kê.

3.2 Đặc điểm lâm sàng và chức năng thông khí phổi ở BN BPTNMT**3.2.1 Đặc điểm triệu chứng lâm sàng và một số yếu tố nguy cơ của bệnh nhân BPTNMT**

Chúng tôi tiến hành khám lâm sàng, phỏng vấn theo bộ câu hỏi và ghi nhận được các kết quả về triệu chứng cơ năng, thực thể và một số yếu tố nguy cơ liên quan BPTNMT như sau:

Bảng 3.2: Một số triệu chứng lâm sàng của nhóm BPTNMT

Triệu chứng lâm sàng (n=80)	Có		Không	
	Số lượng	Tỷ lệ %	Số lượng	Tỷ lệ %
Ho	69	86,3%	11	13,8%
Khạc đàm	61	76,3%	19	23,8%
Khò khè	53	66,3%	27	33,8%
Khó thở	63	78,8%	17	21,3%
Ran phổi/giảm phế âm	67	83,8%	13	16,3%
Ran rít	16	20%	64	80%
Ran ngáy	17	21,3%	63	78,8%
Ran ẩm	11	13,8%	69	86,3%
Ran nổ	16	20%	64	80%
Giảm phế âm	57	71,3%	23	28,8%

Nhận xét:

Ở nhóm BPTNMT tỷ lệ có triệu chứng ho, khạc đàm, khò khè, khó thở lần lượt là 86,3%; 76,3%; 66,3% và 78,8%.

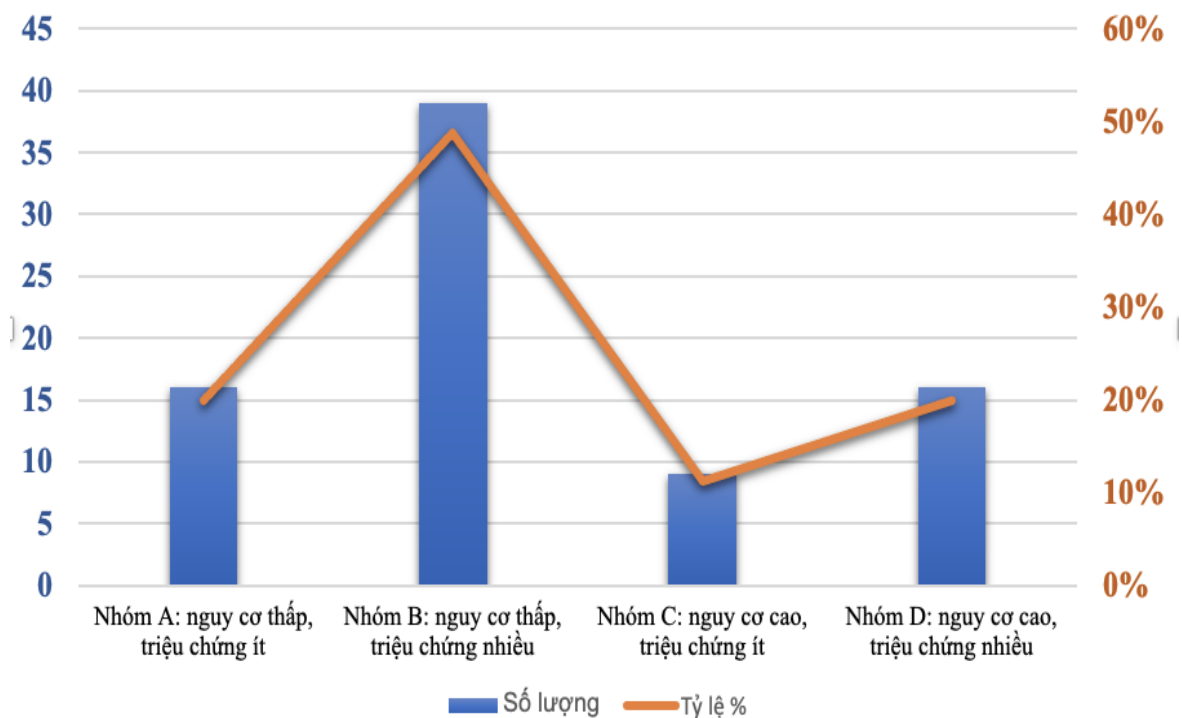
Bảng 3.3: Đặc điểm một số yếu tố nguy cơ của nhóm BPTNMT

Đặc điểm	Có		Không	
	Số lượng	Tỷ lệ %	Số lượng	Tỷ lệ %
Hút thuốc lá	77	96,3%	3	3,8%
Tác động của chất đốt sinh khối	5	6,3%	75	93,8%
Tác động bụi khói nghề nghiệp	9	11,3%	71	88,8%
Tiền sử lao phổi cũ	17	21,3%	63	78,8%

Nhận xét:

Trong nhóm BPTNMT có 77 bệnh nhân có liên quan đến tình trạng hút thuốc lá, chiếm tỷ lệ 96,3%.

Tỷ lệ bệnh nhân trong nhóm BPTNMT có tiền sử chịu tác động của chất đốt sinh khói, bụi khói nghề nghiệp và lao phổi cũ lần lượt là 6,3%; 11,3% và 21,3%.



Hình 3.3: Phân loại BPTNMT theo GOLD 2019

Nhận xét:

Tỷ lệ bệnh nhân BPTNMT được phân loại theo GOLD 2019 thuộc nhóm A, B, C, D lần lượt là 20%; 48,8%; 11,3% và 20%

Nhóm B thuộc nguy cơ thấp, triệu chứng nhiều chiếm tỷ lệ cao nhất

Nhóm C thuộc nguy cơ cao, triệu chứng ít chiếm tỷ lệ thấp nhất

3.2.2 Giá trị trung bình các chỉ số hô hấp ký

Các đối tượng nghiên cứu được đo chức năng hô hấp bằng phương pháp hô hấp ký, kết quả cụ thể như sau:

Bảng 3.4: Giá trị trung bình các chỉ số hô hấp ký

Chỉ số	Nhóm bệnh (n=80)	Nhóm chứng (n=80)	Chung (n=160)	p
VC (lít)	2,6 ± 0,5	2,9 ± 0,4	2,8 ± 0,5	<0,001
VC (%)	78,3 ± 12,8	91,5 ± 9,6	84,9 ± 13,1	<0,001
FVC (lít)	2,6 ± 0,5	3,0 ± 0,4	2,8 ± 0,5	<0,001
FVC (%)	78,3 ± 13,1	94,0 ± 9,3	86,2 ± 13,8	<0,001
FEV1 (lít)	1,6 ± 0,5	2,2 ± 0,4	1,9 ± 0,5	<0,001
FEV1 (%)	64,4 ± 17,2	92,5 ± 10,5	78,5 ± 20,0	<0,001
FEF25-75 (lít)	1,0 ± 0,5	1,8 ± 0,6	1,4 ± 0,7	<0,001
FEF25-75 (%)	47,0 ± 21,5	81,3 ± 18,0	64,2 ± 26,2	<0,001
PEF (lít)	3,5 ± 1,3	4,9 ± 1,2	4,2 ± 1,5	<0,001
PEF (%)	48,4 ± 17,8	68,5 ± 15,5	58,5 ± 19,5	<0,001
Chỉ số Tifeneau (%)	60,2 ± 11,7	73,3 ± 7,2	66,7 ± 11,7	<0,001

Nhận xét:

Giá trị trung bình (lít) chung của VC, FVC, FEV1, FEF25-75, PEF lần lượt là 2,8 ± 0,5; 2,8 ± 0,5; 1,9 ± 0,5; 1,4 ± 0,7 và 4,2 ± 1,5

Giá trị trung bình (%) chung của VC, FVC, FEV1, FEF25-75, PEF, chỉ số Tifeneau lần lượt là 84,9 ± 13,1; 86,2 ± 13,8; 78,5 ± 20,0; 64,2 ± 26,2; 58,5 ± 19,5 và 66,7 ± 11,7

Các giá trị trung bình ở tất cả các chỉ số hô hấp ký ở bảng 3.6 của nhóm bệnh đều thấp hơn nhóm chứng và có ý nghĩa thống kê

3.2.3 Đặc điểm rối loạn thông khí phổi ở đối tượng nghiên cứu

Bảng 3.5: Các dạng rối loạn thông khí phổi ở đối tượng nghiên cứu

Các dạng rối loạn thông khí	Nhóm bệnh (n=80)		Nhóm chứng (n=80)	
	Có n (%)	Không n (%)	Có n (%)	Không n (%)
RLTK hạn chế đơn thuần	35 (43,8)	45 (56,2)	4 (5,0)	76 (95,0)
RLTK tắc nghẽn đơn thuần	61 (76,3)	19 (23,7)	12 (15,0)	68 (85,00)
RLTK hỗn hợp	19 (23,7)	61 (76,3)	1 (1,3)	79 (98,7)
Tắc nghẽn đường dẫn khí nhỏ	80 (100,0)	0 (0,0)	35 (43,8)	45 (56,2)

Nhận xét:

Ở bệnh nhân BPTNMT có RLTK hạn chế, RLTK tắc nghẽn, RLTK hỗn hợp lần lượt là 43,8%; 76,3% và 23,7%.

Tình trạng tắc nghẽn dẫn khí nhỏ chiếm tỷ lệ cao nhất ở nhóm chứng.

Bảng 3.6: Mức độ RLTK tắc nghẽn ở nhóm bệnh nhân BPTNMT theo GOLD 2019

Mức độ RLTK tắc nghẽn dựa theo % FEV1 sau nghiệm pháp hồi phục phế quản	RLTK tắc nghẽn	
	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
Mức độ I (nhẹ) $FEV1 \geq 80\%$	16	20,0%
Mức độ II (trung bình) $50\% \leq FEV1 < 80\%$	49	61,2%
Mức độ III (nặng) $30\% \leq FEV1 < 50\%$	12	15,0%
Mức độ IV (rất nặng) $FEV1 < 30\%$	3	3,8%
Chung	80	100%

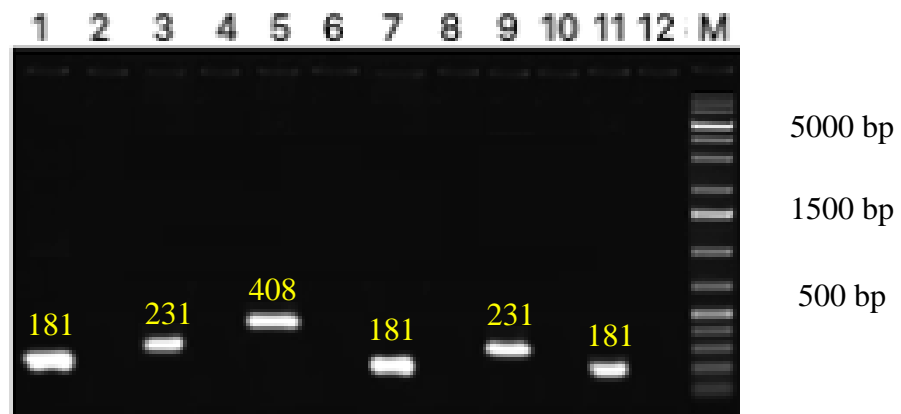
Nhận xét:

Tình trạng RLTK tác nghẽn mức độ trung bình chiếm tỷ lệ cao nhất (61,2%), tiếp đến là mức độ nhẹ (20,0%) và mức độ rất nặng chiếm tỷ lệ thấp nhất (3,8%).

3.3 Đặc điểm đa hình đơn nucleotide (SNP) của gen FAM13A**3.3.1 Kết quả điện di và phản ứng giải trình tự sản phẩm**

Sau khi khảo sát về nhiệt độ bắt cặp, chọn các môi bắt cặp cho sản phẩm PCR đạt yêu cầu, chúng tôi sử dụng các cặp môi này để khuếch đại toàn bộ các SNP quan tâm trong nghiên cứu này.

Kết quả điện di ở hình 3.4 mô tả đại diện cho 1 mẫu trong nghiên cứu, các cặp môi thiết kế được tối ưu và khuếch đại thành công với cùng một chu trình nhiệt

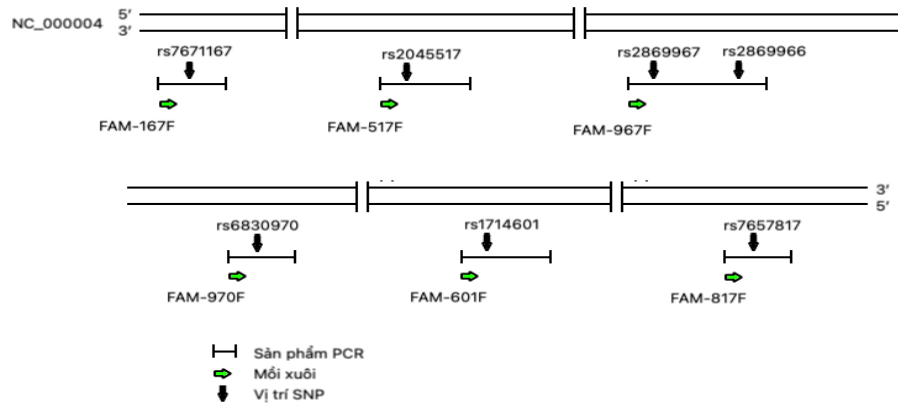


Hình 3.4: Kết quả điện di sản phẩm PCR

(Chú thích: các giếng 1, 3, 5, 7, 9 có 6 cặp môi khuếch đại các SNP trên mẫu nghiên cứu, các giếng 2, 4, 6, 8, 10, 12 chứng âm cho từng cặp môi (H₂O), giếng M: Thang 1 kb plus)

Sau phản ứng PCR, các sản phẩm có kích thước khác nhau từ 164 - 408 bp. Phương pháp Sanger có giới hạn sản phẩm trong khoảng < 900 bp để cho kết quả tốt nhất, đạt chất lượng cho bước phân tích kết quả.

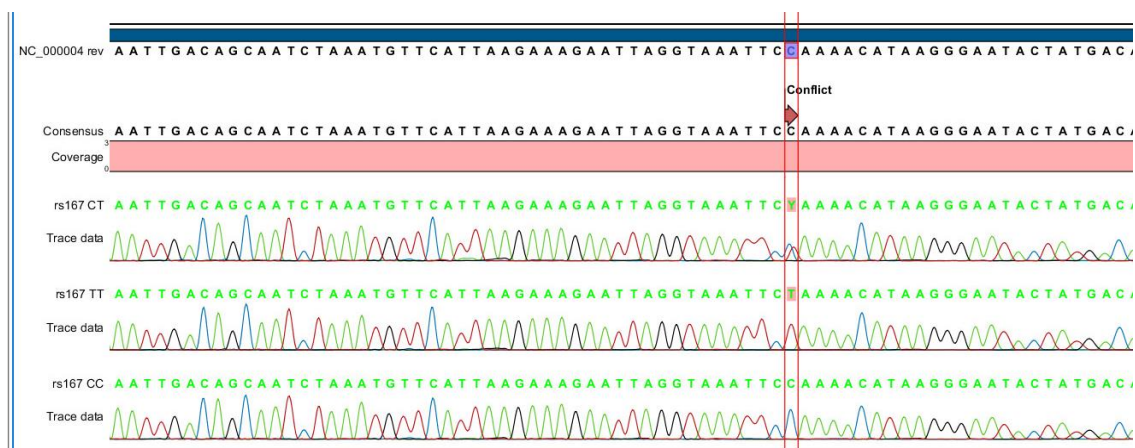
Môi sử dụng trong phản ứng giải trình tự được thiết kế, dựa theo kích thước dài/ngắn của sản phẩm PCR, số lượng môi giải trình tự khác nhau sao cho các đoạn sản phẩm giải trình tự phủ toàn bộ vùng mục tiêu. Chiến lược thiết kế các môi được thể hiện trong hình 3.5, các môi sau khi thiết kế được tiến hành phản ứng giải trình tự để khảo sát hoạt động của môi.



Hình 3.5: Môi giải trình tự trên gen FAM13A

3.3.2 Xác định rs7671167, rs2869967, rs2869966 và rs17014601 ở gen FAM13A

Phản ứng giải trình tự theo phương pháp Sanger được sử dụng để khảo sát đột biến và điện di mao quản trên hệ thống ABI 3500 Genetic Analyzer. Sản phẩm PCR sử dụng được cho kỹ thuật PCR tiếp theo để xác định trình tự các nucleotide tại các SNP trên FAM13A

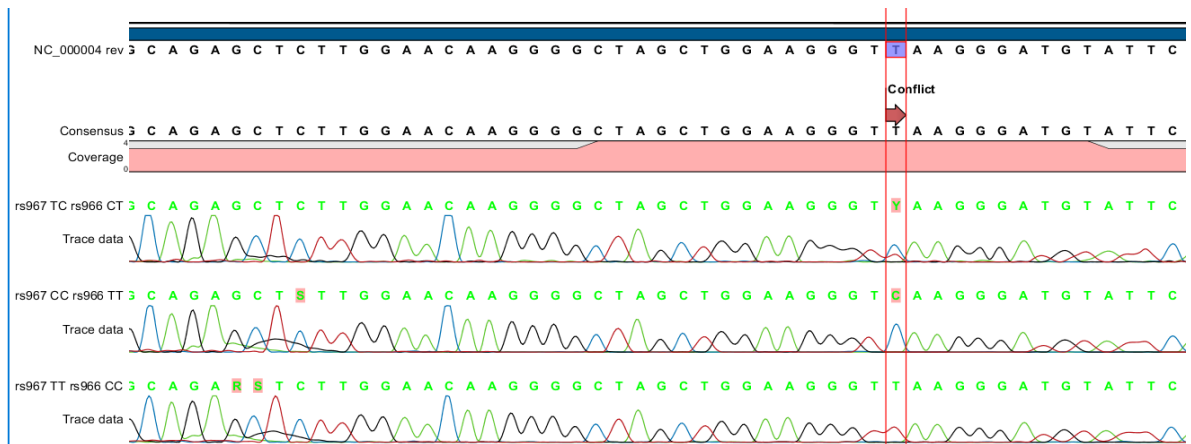


Hình 3.6: Giải trình tự sản phẩm PCR chứa SNP FAM13A-rs7671167

Nhận xét:

Tín hiệu giải trình tự với các đỉnh nucleotide rõ ràng.

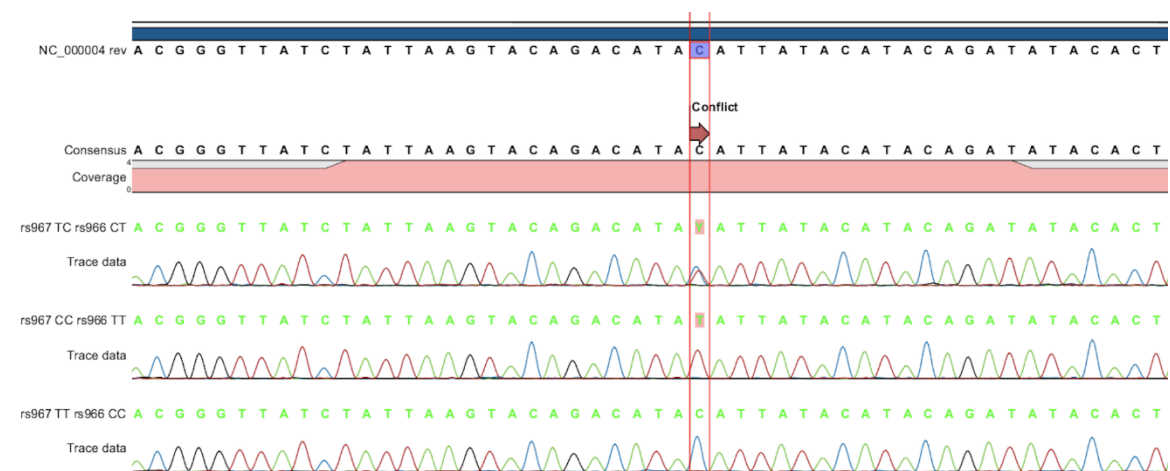
Mẫu PCR của kiểu gen CC có một đỉnh nucleotide C duy nhất, kiểu gen CT có hai đỉnh nucleotide C và nucleotide T, kiểu gen TT có một đỉnh nucleotide T duy nhất.



Hình 3.7: Giải trình tự sản phẩm PCR chứa SNP FAM13A- rs2869967

Nhận xét:

Tín hiệu giải trình tự với các đỉnh nucleotide rõ ràng. Mẫu PCR của kiểu gen CC có một đỉnh nucleotide C duy nhất, kiểu gen CT có hai đỉnh nucleotide C và nucleotide T, kiểu gen TT có một đỉnh nucleotide T duy nhất.

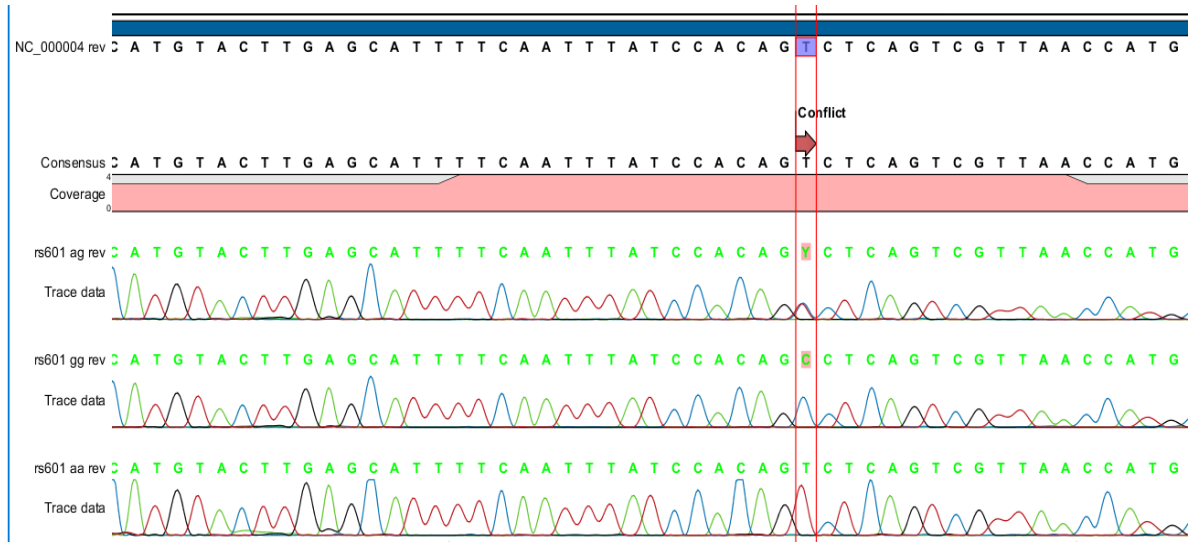


Hình 3.8: Giải trình tự sản phẩm PCR chứa SNP FAM13A- rs2869966

Nhận xét:

Tín hiệu giải trình tự với các đỉnh nucleotide rõ ràng.

Mẫu PCR của kiểu gen CC có một đỉnh nucleotide C duy nhất, kiểu gen CT có hai đỉnh nucleotide C và nucleotide T, kiểu gen TT có một đỉnh nucleotide T duy nhất.



Hình 3.9: Giải trình tự sản phẩm PCR chứa SNP FAM13A- rs17014601

Nhận xét:

Tín hiệu giải trình tự với các đỉnh nucleotide rõ ràng.

Mẫu PCR của kiểu gen CC có một đỉnh nucleotide C duy nhất, kiểu gen CT có hai đỉnh nucleotide C và nucleotide T, kiểu gen TT có một đỉnh nucleotide T duy nhất.

3.3.3 Tần số alen rs7671167, rs2869967, rs2869966 và rs17014601 ở gen FAM13A

Tần số alen rs7671167, rs2869967, rs2869966 và rs17014601 ở gen FAM13A được xác định, tính tỷ lệ % ở nhóm bệnh và nhóm chứng.

Kết quả thu được ở các bảng sau:

Bảng 3.7: Tần số alen các SNP ở gen FAM13A

Alen		Nhóm bệnh		Nhóm chứng		p
		n	%	n	%	
FAM13A- rs7671167	C	72	45,0%	76	47,5%	0,654
	T	88	55,0%	84	52,5%	
FAM13A- rs2869967	C	81	50,6%	76	47,5%	0,576
	T	79	49,4%	84	52,5%	
FAM13A- rs2869966	C	79	49,4%	84	52,5%	0,576
	T	81	50,6%	76	47,5%	
FAM13A- rs17014601	C	51	31,9%	34	21,3%	0,031
	T	109	68,1%	126	78,8%	

Nhận xét:

Tỷ lệ alen C của rs7671167, rs2869967, rs2869966, rs17014601 ở nhóm bệnh và nhóm chứng tương ứng lần lượt là 45%; 50,6%; 49,4%; 31,9% và 47,5%; 47,5%; 52,5%; 21,3%.

Tỷ lệ alen T của rs7671167, rs2869967, rs2869966, rs17014601 ở nhóm bệnh và nhóm chứng tương ứng lần lượt là 55%; 49,4%; 50,6%; 68,1% và 52,5%; 52,5%; 47,5%; 78,8%

Ở SNP rs17014601, đặc điểm phân bố alen T và C ở nhóm bệnh và nhóm chứng khác biệt có ý nghĩa thống kê.

3.4 Mỗi liên quan giữa đa hình đơn nucleotide của gen FAM13A trong BPTNMT và tình trạng RLTK phổi

3.4.1 Mỗi liên quan giữa đa hình đơn nucleotide của gen FAM13A trong BPTNMT

3.4.1.1 Tần suất kiểu gen và mối liên quan giữa FAM13A-rs7671167 với nguy cơ BPTNMT

Bảng 3.8. Liên quan giữa SNP FAM13A-rs7671167 với nguy cơ mắc BPTNMT

FAM13A-rs7671167		Nhóm bệnh		Nhóm chứng		p	OR 95% CI
		n	%	n	%		
Kiểu gen	TT	23	28,8%	19	23,8%	1	1
	CT	46	57,5%	44	55,0%	0,696	0,864 (0,414-1,801)
	CC	11	13,8%	17	21,3%	0,206	0,535 (0,202-1,414)
Di truyền lặn	CC	11	13,8%	17	21,3%	0,215	0,591 (0,257-1,357)
	TT+CT	69	86,3%	63	78,8%		1
Di truyền trội	TT	23	28,8%	19	23,8%	0,473	1,295 (0,639-2,627)
	CT+CC	57	71,3%	61	76,3%		1

Nhận xét:

Kiểu gen dị hợp CT có tỷ lệ cao nhất ở nhóm bệnh và nhóm chứng

Kiểu gen đồng hợp CC có nguy cơ mắc BPTNMT thấp hơn so với các kiểu gen còn lại ở mô hình di truyền lặn ($OR_{CC/(TT+CT)}=0,215$; $CI_{95\%}=0,257-1,357$).

Kiểu gen đồng hợp TT có nguy cơ mắc BPTNMT cao hơn so với các kiểu gen còn lại ở mô hình di truyền trội ($OR_{TT/(CC+CT)}=1,295$; $CI_{95\%}=0,639-2,627$).

3.4.1.2 Tần suất kiểu gen và mối liên quan giữa FAM13A-rs2869967 với nguy cơ BPTNMT

Bảng 3.9: Liên quan giữa SNP FAM13A- rs2869967 với nguy cơ mắc BPTNMT

FAM13A- rs2869967		Nhóm bệnh		Nhóm chứng		p	OR 95% CI
		n	%	n	%		
Kiểu gen	TT	18	22,5%	19	23,8%	1	1
	CT	43	53,8%	46	57,5%	0,973	0,987 (0,458-2,125)
	CC	19	23,8%	15	18,8%	0,543	1,337 (0,525-3,405)
Di truyền lặn	CC	19	23,8%	15	18,8%	0,440	1,350 (0,630-2,891)
	TT+CT	61	76,2%	65	81,3%		1
Di truyền trội	TT	18	22,5%	19	23,8%	0,851	0,932 (0,447-1,944)
	CT+CC	62	77,5%	61	76,3%		1

Nhận xét:

Kiểu gen dị hợp CT có tỷ lệ cao nhất ở nhóm bệnh và nhóm chứng

Kiểu gen đồng hợp CC có nguy cơ mắc BPTNMT cao hơn so với các kiểu gen còn lại ở mô hình di truyền lặn ($OR_{CC/(TT+CT)}=1,350$; $CI_{95\%}=0,630-2,891$)

Kiểu gen đồng hợp TT có nguy cơ mắc BPTNMT thấp hơn so với các kiểu gen còn lại ở mô hình di truyền trội ($OR_{TT/(CC+CT)}=0,932$; $CI_{95\%}=0,446-1,944$)

3.4.1.3 Tần suất kiểu gen và mối liên quan giữa FAM13A-rs2869966 với nguy cơ BPTNMT

Bảng 3.10: Liên quan giữa SNP FAM13A- rs2869966 với nguy cơ mắc BPTNMT

FAM13A-rs2869966		Nhóm bệnh		Nhóm chứng		p	OR 95% CI
		n	%	n	%		
Kiểu gen	TT	19	23,8%	15	18,8%	1	1
	CT	43	53,8%	46	57,5%	0,454	0,738 (0,333-1,633)
	CC	18	22,5%	19	23,8%	0,543	0,748 (0,294-1,905)
Di truyền lặn	CC	18	22,5%	19	23,8%	0,851	0,932 (0,447-1,944)
	TT+CT	62	77,5%	61	76,3%		1
Di truyền trội	TT	15	18,8%	19	23,8%	0,440	1,350 (0,630-2,891)
	CT+CC	65	81,3%	61	76,3%		1

Nhận xét:

Kiểu gen dị hợp CT có tỷ lệ cao nhất ở nhóm bệnh và nhóm chứng

Kiểu gen đồng hợp CC có nguy cơ mắc BPTNMT thấp hơn so với các kiểu gen còn lại ở mô hình di truyền lặn ($OR_{CC/(TT+CT)}=0,932$; $CI_{95\%}=0,447-1,944$)

Kiểu gen đồng hợp TT có nguy cơ mắc BPTNMT cao hơn so với các kiểu gen còn lại ở mô hình di truyền trội ($OR_{TT/(CC+CT)}=1,350$; $CI_{95\%}=0,630-2,891$)

3.4.1.4 Tần suất kiểu gen và mối liên quan giữa FAM13A-rs17014601 với nguy cơ BPTNMT

Bảng 3.11: Liên quan giữa SNP FAM13A- rs17014601 với nguy cơ mắc BPTNMT

FAM13A-rs17014601		Nhóm bệnh		Nhóm chứng		p	OR 95% CI
		n	%	n	%		
Kiểu gen	TT	36	45,0%	52	65,0%	1	1
	CT	37	46,3%	22	27,5%	0,010	2,429 (1,234-4,783)
	CC	7	8,8%	6	7,5%	0,382	1,685 (0,523-5,431)
Di truyền lặn	CC	7	8,8%	6	7,5%	0,773	1,183 (0,379-3,688)
	TT+CT	73	91,3%	74	92,5%		1
Di truyền trội	TT	36	45,0%	52	65,0%	0,012	0,441 (0,233-0,833)
	CT+CC	44	55,0%	28	35,0%		1

Nhận xét:

Kiểu gen CT chiếm tỷ lệ cao nhất ở nhóm bệnh (46,3%), kiểu gen TT chiếm tỷ lệ cao nhất ở nhóm chứng (65%)

Kiểu gen dị hợp CT có tỷ lệ cao nhất ở nhóm bệnh và khác biệt có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng ($p=0,010$), ($OR=2,429$; $CI_{95\%}=1,234-4,783$)

Kiểu gen đồng hợp CC có nguy cơ mắc BPTNMT cao hơn so với các kiểu gen còn lại ở mô hình di truyền lặn ($OR_{CC/(TT+CT)}=1,183$; $CI_{95\%}=0,379-3,688$)

Kiểu gen đồng hợp TT có nguy cơ mắc BPTNMT thấp hơn so với các kiểu gen còn lại ở mô hình di truyền trội ($OR_{TT/(CC+CT)}=0,441$; $CI_{95\%}=0,233-0,833$), sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê ($p=0,012$)

3.4.2 Môi liên quan giữa đa hình đơn nucleotide của gen FAM13A với tình trạng rối loạn thông khí phổi và một số chỉ số hô hấp kỹ

3.4.2.1 Liên quan giữa đa hình đơn nucleotide với tình trạng rối loạn thông khí phổi:

Bảng 3.12: Tần số alen với tình trạng RLTK hạn chế

RLTK hạn chế		Nhóm bệnh (n=80)			Nhóm chứng (n=80)		
		Có n (%)	Không n (%)	p	Có n (%)	Không n (%)	p
FAM13A- rs7671167	C	30 (42,9)	42 (46,7)	0,631	4 (50,0)	72 (47,4)	1,000
	T	40 (57,1)	48 (53,3)		4 (50,0)	80 (52,6)	
FAM13A- rs2869967	C	37 (52,9)	44 (48,9)	0,618	4 (50,0)	72 (47,4)	1,000
	T	33 (47,1)	46 (51,1)		4 (50,0)	80 (52,6)	
FAM13A- rs2869966	C	33 (47,1)	46 (51,1)	0,618	4 (50,0)	72 (47,4)	1,000
	T	37 (52,9)	44 (48,1)		4 (50,0)	80 (52,6)	
FAM13A- rs17014601	C	22 (31,4)	29 (32,2)	0,915	2 (25,0)	32 (21,3)	0,678
	T	48 (68,6)	61 (67,8)		6 (75,0)	120 (78,7)	

Nhận xét:

Ở đối tượng có RLTK hạn chế, alen T có tần suất thường gặp hơn alen C, ngoại trừ rs2869967.

Tương tự ở đối tượng không có RLTK hạn chế, alen C có tần suất ít gặp hơn alen T, ngoại trừ rs2869966.

Chưa tìm được sự khác biệt mang ý nghĩa thống kê về tình trạng RLTK hạn chế với tần số alen C và T ở các SNP trên đối tượng nghiên cứu

Bảng 3.13: Tỷ lệ các kiểu gen với tình trạng RLTK hạn chế

RLTK hạn chế		Nhóm bệnh (n=80)			Nhóm chứng (n=80)		
		Có n (%)	Không n (%)	p	Có n (%)	Không n (%)	p (Fisher test)
FAM13A- rs7671167	TT	12 (34,3)	11 (24,4)	0,584	0 (0,0)	19 (25,0)	0,315
	CT	18 (51,4)	28 (62,2)		2 (50,0)	42 (55,3)	
	CC	5 (14,3)	6 (13,3)		2 (50,0)	15 (19,7)	
FAM13A- rs2869967	TT	7 (20,0)	11 (24,4)	0,871	1 (25,0)	18 (23,7)	1,000
	CT	19 (54,3)	24 (53,3)		2 (50,0)	44 (57,9)	
	CC	9 (25,7)	10 (22,2)		1 (25,0)	14 (18,4)	
FAM13A- rs2869966	TT	9 (25,7)	10 (22,2)	0,871	1 (25,0)	14 (18,4)	1,000
	CT	19 (54,3)	24 (53,3)		2 (50,0)	44 (57,9)	
	CC	7 (20,0)	11 (24,4)		1 (25,0)	18 (23,7)	
FAM13A- rs17014601	TT	16 (45,7)	20 (44,4)	0,993	2 (50,0)	50 (65,8)	0,694
	CT	16 (45,7)	21 (46,7)		2 (50,0)	20 (26,3)	
	CC	3 (8,6)	4 (8,9)		0 (0,0)	6 (7,9)	

Nhận xét:

Ở nhóm có RLTK hạn chế và nhóm không có RLTK hạn chế đều có đặc điểm kiểu gen dị hợp CT chiếm tỷ lệ cao nhất, ngoại trừ rs17014601 ở nhóm chứng không có RLTK hạn chế.

Chưa tìm thấy có mối liên quan về phân bố các kiểu gen ở các SNP gen FAM13A với tình trạng RLTK hạn chế ở 2 nhóm nghiên cứu

Bảng 3.14: Tần số alen ở mỗi nhóm tác nhân theo GOLD 2019

RLTK tác nhân ở BPTNMT (n=80)		RLTK tác nhân theo GOLD ở nhóm BPTNMT				
		Nhóm 1 n=16	Nhóm 2 n=49	Nhóm 3 n =12	Nhóm 4 n=3	p
FAM13A- rs7671167	C	11 (34,4%)	44 (44,9%)	14 (58,3%)	3 (50%)	0,355
	T	21 (65,6%)	54 (55,1%)	10 (41,7%)	3 (50%)	
FAM13A- rs2869967	C	17 (53,1%)	52 (53,1%)	9 (37,5%)	3 (50%)	0,577
	T	15 (46,9%)	46 (46,1%)	15 (62,5%)	3 (50%)	
FAM13A- rs2869966	C	15 (46,9%)	46 (46,1%)	15 (62,5%)	3 (50%)	0,577
	T	17 (53,1%)	52 (53,1%)	9 (37,5%)	3 (50%)	
FAM13A- rs17014601	C	12 (37,5%)	31 (31,6%)	7 (29,2%)	1 (16,7%)	0,828
	T	20 (62,5%)	67 (68,4%)	17 (70,8%)	5 (83,3)	

Nhận xét:

Ở rs7671167, rs 2869966 và rs17014601, tại đối tượng BPTNMT mức độ nhẹ và trung bình có đặc điểm tần suất alen T xuất hiện nhiều hơn alen C.

Sự phân bố tần suất alen ở các SNP tại các nhóm đối tượng BPTNMT chưa ghi nhận khác biệt mang ý nghĩa thống kê.

Bảng 3.15: Tỷ lệ kiểu gen ở các nhóm tắc nghẽn theo tiêu chuẩn GOLD trên nhóm BPTNMT

RLTK tắc nghẽn (n=80)		RLTK tắc nghẽn ở nhóm bệnh theo GOLD (n=80)				
		Nhóm 1 n=16	Nhóm 2 n=49	Nhóm 3 n =12	Nhóm 4 n=3	p
FAM13A- rs7671167	TT	7 (43,7%)	13 (26,4%)	2 (16,7%)	1 (33,3%)	0,543
	CT	7 (43,7%)	30 (61,2%)	8 (66,6%)	1 (33,4%)	
	CC	2 (12,6%)	6 (29,4%)	2 (16,7%)	1 (33,3%)	
FAM13A- rs2869967	TT	4 (25,0%)	9 (18,4%)	4 (33,3%)	1 (33,3%)	0,612
	CT	7 (43,7%)	28 (57,1%)	7 (58,3%)	1 (33,4%)	
	CC	5 (31,3%)	12 (24,5%)	1 (8,4%)	1 (33,3%)	
FAM13A- rs2869966	TT	5 (31,3%)	12 (24,5%)	1 (8,4%)	1 (33,3%)	0,612
	CT	7 (43,7%)	28 (57,1%)	7 (58,3%)	1 (33,4%)	
	CC	4 (25,0%)	9 (18,4%)	4 (33,3%)	1 (33,3%)	
FAM13A- rs17014601	TT	6 (37,4%)	23 (46,9%)	5 (41,6%)	2 (66,6%)	0,873
	CT	8 (50,0%)	21 (42,9%)	7 (58,4%)	1 (33,4%)	
	CC	2 (12,6%)	5 (10,2%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	

Nhận xét:

Ở các nhóm mức độ tắc nghẽn của bệnh nhân BPTNMT có đặc điểm % kiểu gen CT chiếm tỷ lệ cao nhất ở các SNP nghiên cứu, ngoại trừ rs17014601 có kiểu gen TT cao nhất ở nhóm mức độ trung bình và rất nặng.

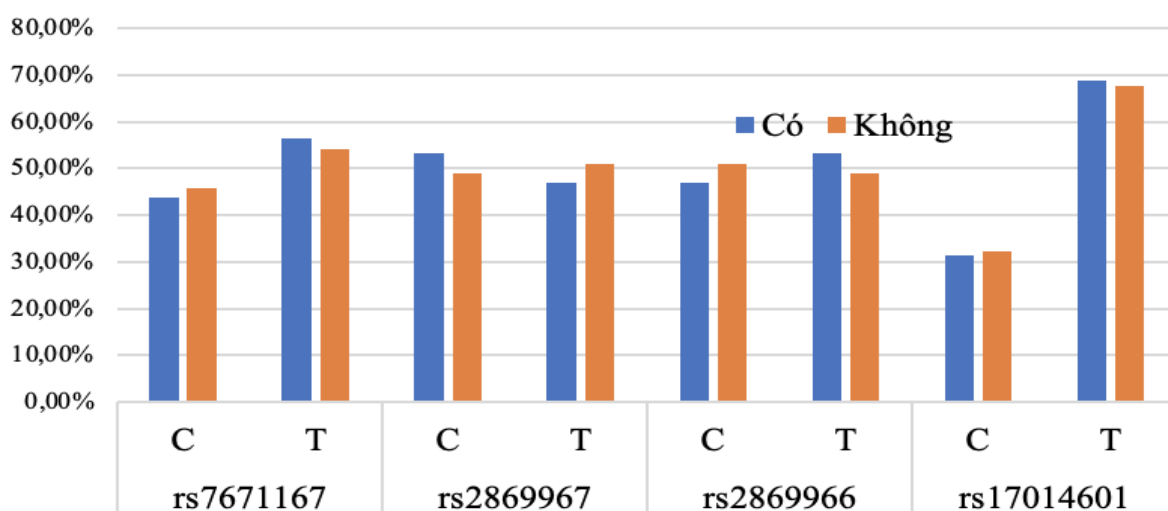
Chưa ghi nhận mang ý nghĩa thống kê về đặc điểm phân bố kiểu gen của các SNP trên gen FAM13A của bệnh nhân BPTNMT

Bảng 3.16: Tần số các alen với tình trạng RLTK hỗn hợp

RLTK hỗn hợp (n=80)		RLTK hỗn hợp ở nhóm bệnh (n=80)			RLTK hỗn hợp ở nhóm chứng (n=80)		
		Có n (%)	Không n (%)	p	Có n (%)	Không n (%)	p
FAM13A- rs7671167	C	17 (43,8)	56 (45,9)	0,795	1 (50,0)	75 (47,5)	1,000
	T	21 (56,3)	66 (54,1)		1 (50,0)	83 (52,5)	
FAM13A- rs2869967	C	20 (52,7)	60 (49,1)	0,606	1 (50,0)	75 (47,5)	1,000
	T	18 (47,3)	62 (50,9)		1 (50,0)	83 (52,5)	
FAM13A- rs2869966	C	18 (47,3)	62 (50,9)	0,606	1 (50,0)	75 (47,5)	1,000
	T	20 (52,7)	60 (49,1)		1 (50,0)	83 (52,5)	
FAM13A- rs17014601	C	12 (31,5)	40 (32,8)	0,890	1 (50,0)	33 (20,9)	0,381
	T	26 (68,5)	82 (67,2)		1 (50,0)	125 (79,1)	

Nhận xét:

Chưa tìm thấy mối liên quan về tình trạng RLTK hỗn hợp với đặc điểm phân bố tần số alen C và T của các SNP ở 2 nhóm nghiên cứu.

**Hình 3.10: Biểu đồ tần số alen C, T với tình trạng RLTK hỗn hợp**

Nhận xét:

Phân bố alen C và T ở rs7671167, rs2869966 và rs17014601 tương tự nhau

Bảng 3.17: Tỷ lệ các kiểu gen với tình trạng RLTK hỗn hợp

RLTK hỗn hợp (n=80)		RLTK hỗn hợp ở nhóm bệnh (n=80)			RLTK hỗn hợp ở nhóm chứng (n=80)		
		Có n (%)	Không n (%)	p	Có n (%)	Không n (%)	p
FAM13A- rs7671167	TT	6 (31,6)	16 (26,3)	0,909	0 (0,0)	19 (24,1)	1,000
	CT	10 (52,6)	36 (59,0)		1 (100,0)	43 (54,4)	
	CC	3 (15,8)	9 (14,7)		0 (0,0)	17 (21,5)	
FAM13A- rs2869967	TT	4 (21,1)	15 (24,6)	0,806	0 (0,0)	19 (24,1)	1,000
	CT	10 (52,6)	32 (52,5)		1 (100,0)	45 (57,0)	
	CC	5 (26,3)	14 (22,9)		0 (0,0)	15 (19,0)	
FAM13A- rs2869966	TT	5 (26,3)	14 (22,9)	0,806	0 (0,0)	19 (24,1)	1,000
	CT	10 (52,6)	32 (52,5)		1 (100,0)	45 (57,0)	
	CC	4 (21,1)	15 (24,6)		0 (0,0)	15 (19,0)	
FAM13A- rs17014601	TT	7 (36,9)	28 (45,9)	0,755	0 (0,0)	52 (65,8)	0,357
	CT	11 (57,8)	27 (44,3)		1 (100,0)	6 (26,6)	
	CC	1 (5,3)	6 (9,8)		0 (0,0)	15 (7,6)	

Nhận xét:

Kiểu gen dị hợp tử CT chiếm tỷ lệ cao nhất trong các kiểu hình gen ở các nhóm đối tượng nghiên cứu, ngoại trừ rs17014601.

Chưa tìm thấy có mối liên quan về phân bố các kiểu gen ở các SNP gen FAM13A với tình trạng RLTK hạn chế ở 2 nhóm nghiên cứu

3.4.2.2 Mối liên quan giữa kiểu gen các SNP với một số chỉ số hô hấp ký:

Bảng 3.18: Liên quan kiểu gen các SNP với giá trị trung bình của VC

		Nhóm bệnh (n=80)		Nhóm chứng (n=80)		p
		VC (%)	p	VC (%)	p	
FAM13A- rs7671167	TT	77,2 ± 13,4	0,889	91,9 ± 7,7	0,134	0,006
	CT	78,8 ± 13,3		92,9 ± 10,2		0,232
	CC	78,6 ± 10,0		87,4 ± 9,3		0,684
FAM13A- rs2869967	TT	79,6 ± 10,4	0,883	89,2 ± 10,0	0,420	0,592
	CT	78,1 ± 13,5		92,6 ± 9,8		0,104
	CC	77,5 ± 13,7		91,1 ± 8,6		0,021
FAM13A- rs2869966	TT	77,5 ± 13,7	0,883	91,1 ± 8,6	0,420	0,021
	CT	78,1 ± 13,5		92,6 ± 9,8		0,104
	CC	79,6 ± 10,4		89,2 ± 10,0		0,592
FAM13A- rs17014601	TT	78,4 ± 11,1	0,845	91,7 ± 9,4	0,780	0,157
	CT	77,7 ± 14,6		90,5 ± 10,0		0,132
	CC	80,8 ± 12,8		93,5 ± 11,4		0,544

Nhận xét:

Trong mỗi nhóm nghiên cứu, đặc điểm phân bố kiểu gen của mỗi SNP với giá trị trung bình VC chưa có khác biệt có ý nghĩa thống kê.

Giá trị trung bình của VC ở nhóm bệnh thấp hơn nhóm chứng ở tất cả các kiểu gen của FAM13A.

Ở đối tượng có kiểu gen TT của rs7671167, rs2869966 và kiểu gen CC của rs2869967 có đặc điểm giá trị trung bình VC của nhóm bệnh thấp hơn nhóm chứng có ý nghĩa thống kê với p lần lượt là 0,006; 0,021 và 0,021.

Bảng 3.19: Liên quan kiểu gen các SNP với giá trị trung bình của FVC

		Nhóm bệnh (n=80)		Nhóm chứng (n=80)		p
		FVC (%)	p	FVC (%)	p	
FAM13A- rs7671167	TT	76,7 ± 12,9	0,706	94,8 ± 7,5	0,145	0,036
	CT	78,6 ± 13,7		95,1 ± 9,7		0,006
	CC	80,7 ± 11,5		90,0 ± 9,6		0,449
FAM13A- rs2869967	TT	80,1 ± 11,5	0,789	92,1 ± 10,2	0,600	0,390
	CT	78,2 ± 14,0		94,4 ± 9,2		0,003
	CC	77,1 ± 12,8		95,1 ± 8,8		0,165
FAM13A- rs2869966	TT	77,1 ± 12,8	0,789	95,1 ± 8,8	0,600	0,165
	CT	78,2 ± 14,0		94,4 ± 9,2		0,003
	CC	80,1 ± 11,5		92,1 ± 10,2		0,390
FAM13A- rs17014601	TT	78,9 ± 11,9	0,380	94,6 ± 9,2	0,628	0,027
	CT	76,7 ± 13,9		92,3 ± 9,7		0,065
	CC	84,1 ± 14,4		95,0 ± 10,3		0,508

Nhận xét:

Giá trị trung bình FVC giữa các kiểu gen trong mỗi SNP ở mỗi nhóm nghiên cứu chưa khác biệt có ý nghĩa thống kê.

Có sự khác biệt mang ý nghĩa thống kê giữa 2 nhóm nghiên cứu khi phân tích về giá trị trung bình FVC ở nhóm có kiểu gen TT tại SNP rs7671167 và rs17014601

Tương tự, khi phân tích kiểu gen dị hợp tử CT ở SNP rs7671167, rs2869967 và rs2869966 cũng tìm được mối liên quan có ý nghĩa thống kê về giá trị trung bình FEV1 ở nhóm bệnh và nhóm chứng.

Bảng 3.20: Liên quan kiểu gen các SNP với giá trị trung bình của FEV1

		Nhóm bệnh (n=80)		Nhóm chứng (n=80)		p
		FEV1 (%)	p	FEV1 (%)	p	
FAM13A- rs7671167	TT	67,5 ± 18,1	0,465	90,3 ± 9,7	0,347	0,031
	CT	62,3 ± 15,8		94,1 ± 10,5		0,001
	CC	66,5 ± 21,0		91,0 ± 11,3		0,036
FAM13A- rs2869967	TT	65,9 ± 19,0	0,485	93,2 ± 12,4	0,548	0,081
	CT	62,3 ± 16,3		93,2 ± 9,5		<0,001
	CC	67,7 ± 17,6		89,8 ± 11,2		0,329
FAM13A- rs2869966	TT	67,7 ± 17,6	0,485	89,8 ± 11,2	0,548	0,329
	CT	62,3 ± 16,3		93,2 ± 9,5		<0,001
	CC	65,9 ± 19,0		93,2 ± 12,4		0,081
FAM13A- rs17014601	TT	64,2 ± 17,0	0,237	93,3 ± 10,8	0,600	0,004
	CT	62,6 ± 17,3		90,6 ± 9,8		0,002
	CC	74,7 ± 15,8		93,0 ± 11,7		0,471

Nhận xét:

Giá trị trung bình FEV1 giữa các kiểu gen trong mỗi SNP ở mỗi nhóm nghiên cứu chưa có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê

Ở rs7671167, tại mỗi kiểu gen đều có sự khác biệt mang ý nghĩa thống kê về giá trị trung bình FEV1 của nhóm bệnh và nhóm chứng.

Tương tự kiểu gen CT của rs2869967 và rs2869966 có đặc điểm giá trị trung bình FEV1 nhóm bệnh thấp hơn nhóm chứng có ý nghĩa thống kê.

Ở rs17014601, có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về giá trị trung bình FEV1 của 2 nhóm nghiên cứu tại kiểu gen TT và CT với p lần lượt là 0,004 và 0,002

Bảng 3.21: Liên quan kiểu gen các SNP với giá trị trung bình của FEF25-75

		Nhóm bệnh (n=80)		Nhóm chứng (n=80)		p
		FEF25-75 (%)	p	FEF25-75 (%)	p	
FAM13A- rs7671167	TT	52,2 ± 21,9	0,345	75,3 ± 18,5	0,248	0,172
	CT	44,2 ± 20,3		83,4 ± 17,8		0,539
	CC	48,1 ± 25,4		82,8 ± 17,4		0,182
FAM13A- rs2869967	TT	46,5 ± 22,6	0,519	84,3 ± 17,8	0,148	0,412
	CT	45,1 ± 21,7		82,7 ± 17,3		0,135
	CC	51,9 ± 20,3		73,2 ± 19,3		0,670
FAM13A- rs2869966	TT	51,9 ± 20,3	0,519	73,2 ± 19,3	0,148	0,670
	CT	45,1 ± 21,7		82,7 ± 17,3		0,135
	CC	46,5 ± 22,6		84,3 ± 17,8		0,412
FAM13A- rs17014601	TT	46,9 ± 20,9	0,604	82,0 ± 18,3	0,855	0,375
	CT	45,7 ± 22,7		80,7 ± 17,3		0,115
	CC	54,7 ± 19,1		77,8 ± 20,9		0,741

Nhận xét:

Chưa tìm thấy mối liên quan mang ý nghĩa thống kê về kiểu gen các SNP với giá trị trung bình của FEF25-75

Bảng 3.22: Liên quan kiểu gen các SNP với giá trị trung bình của PEF

		Nhóm bệnh (n=80)		Nhóm chứng (n=80)		p
		PEF (%)	p	PEF (%)	p	
FAM13A- rs7671167	TT	46,0 ± 16,8	0,729	69,0 ± 15,9	0,399	0,947
	CT	49,1 ± 19,4		66,7 ± 16,3		0,211
	CC	50,7 ± 13,0		72,7 ± 12,8		0,745
FAM13A- rs2869967	TT	50,1 ± 15,3	0,901	72,2 ± 13,1	0,414	0,425
	CT	48,0 ± 19,2		66,7 ± 16,1		0,183
	CC	47,8 ± 17,3		69,5 ± 16,6		0,965
FAM13A- rs2869966	TT	47,8 ± 17,3	0,901	69,5 ± 16,6	0,414	0,965
	CT	48,0 ± 19,2		66,7 ± 16,1		0,183
	CC	50,1 ± 15,3		72,2 ± 13,1		0,425
FAM13A- rs17014601	TT	47,5 ± 16,1	0,445	67,8 ± 16,8	0,697	0,279
	CT	47,7 ± 19,5		68,9 ± 14,1		0,050
	CC	56,7 ± 17,1		73,5 ± 8,2		0,061

Nhận xét:

Giá trị trung bình PEF giữa các kiểu gen trong mỗi SNP ở mỗi nhóm nghiên cứu chưa có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê

Ở SNP rs17014601 kiểu gen CT có giá trị trung bình PEF của nhóm bệnh thấp hơn nhóm chứng có ý nghĩa thống kê với $p=0,050$

Bảng 3.23: Liên quan kiểu gen các SNP với giá trị trung bình của chỉ số Tiffeneau

		Nhóm bệnh (n=80)		Nhóm chứng (n=80)		p
		Tiffeneau (%)	p	Tiffeneau (%)	p	
FAM13A- rs7671167	TT	63,7 ± 12,4	0,184	72,5 ± 9,7	0,468	0,016
	CT	58,2 ± 10,5		73,0 ± 6,6		<0,001
	CC	60,9 ± 14,0		75,2 ± 5,7		0,007
FAM13A- rs2869967	TT	60,2 ± 12,2	0,279	75,6 ± 6,0	0,309	<0,001
	CT	58,6 ± 11,0		72,7 ± 6,5		<0,001
	CC	63,7 ± 12,4		72,5 ± 10,2		0,035
FAM13A- rs2869966	TT	63,7 ± 12,4	0,279	72,5 ± 10,2	0,309	0,035
	CT	58,6 ± 11,0		72,7 ± 6,5		<0,001
	CC	60,2 ± 12,2		75,6 ± 6,0		<0,001
FAM13A- rs17014601	TT	60,6 ± 12,7	0,136	72,6 ± 7,3	0,432	<0,001
	CT	58,3 ± 11,0		74,9 ± 6,2		<0,001
	CC	67,8 ± 5,9		74,3 ± 9,8		0,196

Nhận xét:

Giá trị trung bình chỉ số Tiffeneau giữa các kiểu gen trong mỗi SNP ở mỗi nhóm nghiên cứu chưa có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê

Giá trị trung bình chỉ số Tiffeneau ở nhóm bệnh thấp hơn nhóm chứng có ý nghĩa thống kê ở hầu hết các kiểu gen của các SNP ngoại trừ kiểu gen CC của rs17014601.

Chương 4

BÀN LUẬN

4.1 Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

4.1.1 Tuổi

Độ tuổi trung bình chung của các đối tượng ($n = 160$) trong nghiên cứu là $66,34 \pm 7,90$, trong đó cao nhất là 84 tuổi và thấp nhất là 49 tuổi. Tuổi trung bình của nhóm bệnh cao hơn nhóm chứng, tuy nhiên sự khác biệt ở 2 nhóm là không có ý nghĩa thống kê.

Ở nhóm BPTNMT ($n=80$) có tuổi trung bình chung là $66,71 \pm 7,93$; giá trị này tương đồng với các nghiên cứu trong và ngoài nước. Năm 2021, Nguyễn Công Trung đã công bố kết quả nghiên cứu trên 173 đối tượng BPTNMT, trong đó tuổi trung bình của các đối tượng nghiên cứu là $65,1 \pm 8,6$ [24]. Các nghiên cứu trong nước trước đây của các tác giả như Lê Nhật Huy (2023), Lê Thị Huyền Trang (2012), Trần Thiện Luân (2008), Nguyễn Thị Lệ (2012), Thái Thị Thuỳ Linh (2012) cũng cho các kết quả tương tự về độ tuổi trung bình chung của bệnh nhân BPTNMT dao động trong khoảng từ 66,4 đến 68,9 tuổi [4], [7], [9], [12].

Nhóm tác giả Yanan Zhang và cộng sự đã nghiên cứu 491 bệnh nhân BPTNMT sống tại vùng nông thôn Trung Quốc để xác định biến thể di truyền FAM13A, kết quả nhân trắc về độ tuổi trung bình của bệnh nhân BPTNMT là $69 \pm 7,4$, giá trị này cao hơn so với kết quả nghiên cứu của chúng tôi [109]. Tương tự nghiên cứu của nhóm tác giả Jungang Xie trên 409 đối tượng BPTNMT có tuổi trung bình là $67,5 \pm 7,12$ [65], tuy nhiên nghiên cứu của tác giả Kraen (2019) cho thấy nhóm BPTNMT có tuổi trung bình là $66,0 \pm 6,2$ [76]. Như vậy hầu hết các nghiên cứu trong và ngoài nước cho thấy độ tuổi trung bình của bệnh nhân BPTNMT khá tương đồng với nghiên cứu chúng tôi và thường dao động xoay quanh mức trên 60 tuổi. Kết quả này phù hợp với

đặc trưng của BPTNMT là tình trạng viêm mạn tính đường thở, tiến triển từ từ cùng quá trình lão hoá và tiền sử tiếp xúc các yếu tố nguy cơ dẫn đến xu hướng nguy cơ mắc BPTNMT sẽ tỷ lệ thuận với độ tuổi [74], [66].

4.1.2 Giới tính

Đặc điểm phân bố giới tính trong nghiên cứu của chúng tôi ở cả hai nhóm đều có sự phân hoá, chênh lệch giữa nam và nữ. Ở nhóm bệnh nhân BPTNMT mặc dù triển khai thực hiện tiếp nhận và chọn mẫu ngẫu nhiên tại Phòng khám hô hấp của Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Cần Thơ, tuy nhiên số lượng nam giới được chẩn đoán xác định BPTNMT chiếm đến 98,7% trong tổng số đối tượng nhóm bệnh và nữ giới chiếm tỉ lệ là 1,2%, kết quả trên cho thấy đối tượng mắc bệnh BPTNMT hầu hết là nam giới và tỷ lệ nam giới trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn so với các nghiên cứu khác trong nước. Tuy nhiên phù hợp các kết quả nghiên cứu khác đã thực hiện tại Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Cần Thơ như nghiên cứu của Võ Phạm Minh Thu [22], Dương Thị Thanh Vân [34].

Tác giả Nguyễn Công Trung nghiên cứu trên 173 đối tượng mắc BPTNMT thì có 88,4% đối tượng trong cỡ mẫu nghiên cứu là nam giới, tuy nhiên kết quả của chúng tôi cũng tương đồng với một số tác giả đã thực hiện trước đây và đa số có tỷ lệ nam giới trên 90%, như nghiên cứu của tác giả Lê Khắc Bảo (2012) [1] ở 153 bệnh nhân BPTNMT, cho thấy có số bệnh nhân nam chiếm tỉ lệ 92,8% và tỉ lệ nam /nữ là 13/1; đặc biệt nghiên cứu của tác giả Thái Thị Thùy Linh (2012) [9] trên 100 bệnh nhân BPTNMT, cho thấy có số 100% bệnh nhân nam và không có đối tượng bệnh nhân nữ.

Các nghiên cứu về đặc điểm nhân trắc giới tính ở bệnh nhân BPTNMT tại Việt Nam đều có kết quả tỷ lệ nam giới mắc BPTNMT cao hơn so với nữ và chiếm tỷ lệ khá cao so với các nghiên cứu trên thế giới. Các nghiên cứu của các tác giả như tác giả Barbara (2013) [30], Frederik (2015) [50], Ana

Maria (2005) [27], Schirnhofner (2007) [71] có tỷ lệ nam giới trong nhóm BPTNMT lần lượt là 50,7%; 70,5%; 52,3% và 54,5%. Có sự khác biệt về tỷ lệ nam giới mắc BPTNMT tại Việt Nam cao hơn so với thế giới, điều này có thể liên quan đến nguyên nhân hút thuốc lá là yếu tố nguy cơ hàng đầu dẫn đến BPTNMT, trong đó nổi bật nhất là đặc điểm dân số nước ta đa số nam giới hút thuốc lá cao hơn khá nhiều so với nữ giới.

4.1.3 Chiều cao, cân nặng, BMI và huyết áp

Giá trị trung bình chung chiều cao và cân nặng của 2 nhóm nghiên cứu lần lượt là $162,3 \pm 5,8$ và $59,3 \pm 9,6$, trong đó giá trị chiều cao của nhóm bệnh cao hơn nhóm chứng và cân nặng thì ngược lại. Riêng giá trị BMI ở 2 nhóm thì tương đồng nhau ở ngưỡng chung là $22,5 \pm 3,5$; tuy nhiên các sự khác biệt này chưa ghi nhận có ý nghĩa thống kê.

Đối với nhóm bệnh, giá trị trung bình chiều cao, cân nặng và BMI lần lượt là $162,7 \pm 6,2$; $58,9 \pm 9,8$ và $22,2 \pm 3,6$. Các giá trị nhân trắc này khá tương đồng với các nghiên cứu trên người Việt Nam, đặc biệt là giá trị BMI.

Năm 2023, nhóm tác giả Lê Thị Tuyết Lan, Nguyễn Văn Thọ và cộng sự đã công bố kết quả nghiên cứu một số đặc điểm về bệnh nhân BPTNMT trên người Việt Nam, trong quá trình nghiên cứu thì nhóm tác giả đã xác định giá trị trung bình chiều cao, cân nặng và BMI của 218 bệnh nhân BPTNMT lần lượt là $160,2 \pm 6,6$; $55,2 \pm 10$ và $21,5 \pm 3,6$. Kết quả nghiên cứu này khá tương đồng với nghiên cứu của chúng tôi, đặc biệt giá trị BMI bởi vì đối tượng nghiên cứu của chúng tôi và nhóm tác giả Lê Thị Tuyết Lan là cùng có đặc điểm đơn thuần bệnh nhân BPTNMT [82].

Kraen và cộng sự đã nghiên cứu trên 417 bệnh nhân BPTNMT để tìm hiểu về Matrix Metalloproteinases và tình trạng xơ vữa động mạch trên các đối tượng có liên quan tình trạng với hút thuốc lá, dữ liệu nhân trắc giá trị BMI trong nghiên cứu là $27 \pm 5,1$; giá trị này cao hơn nhiều so với nghiên cứu

của chúng tôi ($22,2 \pm 3,6$), sự khác biệt và chênh lệch này là do đặc điểm nguồn gốc dân cư ở hai nghiên cứu có khác biệt giữa dân số nghiên cứu Châu Âu và Châu Á [76].

Giá trị trung bình chung của mạch, HATT và HATr của 160 đối tượng nghiên cứu của chúng tôi lần lượt là $86,2 \pm 10,9$; $137,2 \pm 13,0$ và $88,2 \pm 8,2$. Khi so sánh theo từng nhóm thì cho thấy giá trị trung bình mạch, HATT, HATr của nhóm bệnh cao hơn nhóm chứng và sự khác biệt này không mang ý nghĩa thống kê.

Ở nhóm bệnh nhân BPTNMT, giá trị trung bình của HATT là $138,2 \pm 14,4$ mmHg, giá trị này tương đương với nghiên cứu của Frantz, Nihle và cộng sự là 138 ± 18 mmHg, điều này là phù hợp vì cả hai nghiên cứu đều thực hiện trên đối tượng BPTNMT và có sự tương đồng về giới tính ở hai nghiên cứu [76].

Ngoài ra, hầu hết đối tượng nghiên cứu của chúng tôi có độ tuổi trung bình trên 60 tuổi, do đó các giá trị HATT và HATr phù hợp với tình trạng lão hoá ở người cao tuổi.

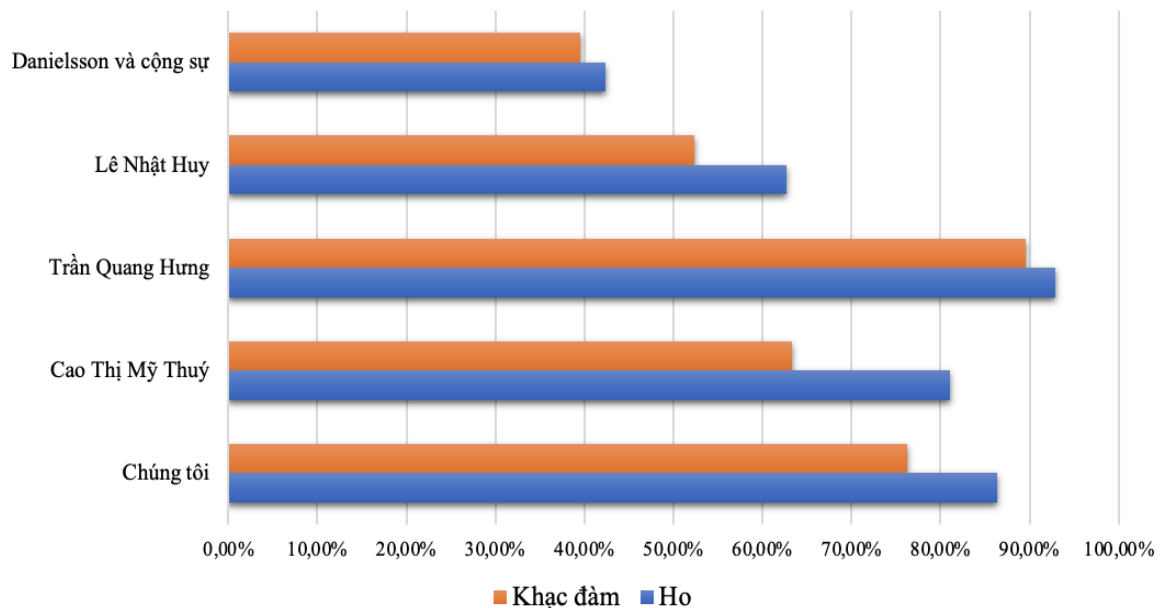
4.2 Đặc điểm lâm sàng và chức năng thông khí phổi ở BN BPTNMT

4.2.1 Đặc điểm triệu chứng lâm sàng và một số yếu tố nguy cơ của bệnh nhân BPTNMT

4.2.1.1 Đặc điểm triệu chứng lâm sàng và phân nhóm theo GOLD ở đối tượng BPTNMT

Ho, khạc đàm mạn tính là một trong các triệu chứng đặc trưng của BPTNMT, biểu hiện của các triệu chứng này phụ thuộc vào tình trạng của bệnh tương ứng với mức độ tắc nghẽn và khả năng đáp ứng đường thở, do đó các triệu chứng này có khả năng thay đổi hàng ngày ở bệnh nhân BPTNMT, triệu chứng ho, khạc đàm này nhiều nghiên cứu đã chứng minh thường xuất hiện ở đối tượng nam giới, cao tuổi, tiền sử liên quan tình trạng hút thuốc lá

[67], [102], [111]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, bệnh nhân BPTNMT được phỏng vấn theo bộ câu hỏi và thu thập các thông tin về triệu chứng cơ năng hô hấp thường gặp như ho, khạc đàm, khò khè và khó thở. Kết quả nghiên cứu chúng tôi đã ghi nhận tỷ lệ bệnh nhân BPTNMT có triệu chứng ho, khạc đàm, khò khè, khó thở lần lượt là 86,3%; 76,3%; 66,3% và 78,8%.



Biểu đồ 4.1: Biểu đồ so sánh tỷ lệ % triệu chứng ho, khạc đàm với nghiên cứu của các tác giả Cao Thị Mỹ Thuý [34], Trần Quang Hưng [5], Lê Nhật Huy [4], Danielsson và cộng sự [84]

Theo kết quả ở biểu đồ 4.1 về so sánh triệu chứng cơ năng thường gặp của BPTNMT với một số tác giả trong và ngoài nước cho thấy nghiên cứu của chúng tôi và các tác giả có đặc điểm chung đó là triệu chứng ho và khạc đàm là hai triệu chứng thường gặp nhất, trong đó triệu chứng ho luôn luôn có tỷ lệ % cao hơn các triệu chứng còn lại.

Khi tiến hành phân tích từng triệu chứng với mỗi tác giả thì có sự khác biệt số liệu giữa các nghiên cứu, có nhiều nguyên nhân dẫn đến sự khác biệt này mặc dù tất cả cùng nghiên cứu trên đối tượng bệnh nhân BPTNMT. Ví dụ, tần suất xuất hiện triệu chứng của đối tượng nghiên cứu tại cộng đồng sẽ

có tỷ lệ % không tương đồng giống như nghiên cứu trên bệnh nhân ngoại trú ổn định hay bệnh nhân có chỉ định nằm điều trị nội trú, diễn hình kết quả của chúng tôi cao hơn của Lê Nhật Huy vì đa số bệnh nhân BPTNMT của chúng tôi có nhiều triệu chứng hơn nên đến Bệnh viện khám dẫn đến tỷ lệ này cao hơn ở cộng đồng. Chúng tôi cũng ghi nhận một số triệu chứng khác như khò khè, khó thở ở bệnh nhân BPTNMT tương tự các nghiên cứu khác như Cao Thị Mỹ Thuý 26,6%; Trần Quang Hưng 24,2% hay của Danielsson là 46,5%.

Tỷ lệ bệnh nhân BPTNMT có xuất hiện ran rít, ran ngáy, ran ẩm và ran nổ lần lượt là 20%; 21,3%; 13,8% và 20%. Các tỷ lệ này khá tương đồng với Lê Nhật Huy đã nghiên cứu (25,9%) tuy nhiên thấp hơn so với kết quả 32,7% trong nghiên cứu của Trần Quang Hưng, điều này có thể chúng tôi đánh giá riêng lẻ triệu chứng ran rít, ran ngáy riêng, còn Trần Quang Hưng gộp chung tỷ lệ ran rít và ran ngáy là 32,7% [5].

Qua nghiên cứu chúng tôi đã ghi nhận triệu chứng thực thể thường gặp ở bệnh nhân BPTNMT bao gồm ran rít, ran ngáy, ran ẩm, ran nổ, tình trạng giảm phế âm lần lượt là 20%; 21,3%; 13,8%; 20% và 71,3%, trong đó có 83,8% bệnh nhân BPTNMT có triệu chứng ran phổi hoặc giảm phế âm, điều này cho thấy hầu hết bệnh nhân đến với chúng tôi đã có biểu hiện suy giảm chức năng thông khí phổi, và kết quả này thấp hơn của tác giả Lê Nhật Huy (60,8%) là phù hợp vì đối tượng nghiên cứu của Lê Nhật Huy là bệnh nhân BPTNMT tại cộng đồng và chưa đến khám tại bệnh viện do nhiều lý do khác nhau như kinh tế, khả năng chịu đựng hay tập quán, thói quen nhận thức mức độ đi khám bệnh tại bệnh viện, ngoài ra tỷ lệ phổi có ran trong nghiên cứu của chúng tôi khá tương đồng với tác giả Phan Thu Phương (12,5%) đã nghiên cứu [4], [13].

Một trong những vấn đề quan trọng giúp đánh giá, chẩn đoán BPTNMT để hướng đến quản lý và điều trị hiệu quả là cần phải chẩn đoán

bệnh nhân BPTNMT theo phân nhóm của GOLD. Kết quả của chúng tôi cho thấy tỷ lệ bệnh nhân BPTNMT được phân loại theo GOLD 2019 thuộc nhóm A, B, C, D lần lượt là 20%; 48,8%; 11,3% và 20%; như vậy nhóm B thuộc nguy cơ thấp, triệu chứng nhiều chiếm tỷ lệ cao nhất và nhóm C thuộc nguy cơ cao, triệu chứng ít chiếm tỷ lệ thấp nhất.

Bảng 4.1 So sánh tỷ lệ % nhóm BPTNMT theo GOLD

Phân nhóm BPTNMT theo GOLD	Chúng tôi	Cao Thị Mỹ Thuý và cộng sự [34]	Nguyễn Thị Thu Thảo [16]	Lê Nhật Huy [4]	Nguyễn Công Trung [24]
Nhóm A (nguy cơ thấp, triệu chứng ít)	20,0%	19%	50,9%	45,2%	15,6%
Nhóm B (nguy cơ thấp, triệu chứng nhiều)	48,8%	34,8%	26,3%	37,3%	16,8%
Nhóm C (nguy cơ cao, triệu chứng ít)	11,2%	10,1%	8,8%	3,5%	29,5%
Nhóm D (nguy cơ cao, triệu chứng nhiều)	20,0%	36,1%	14%	3,0%	38,1%

Nghiên cứu của chúng tôi có kết quả tương đồng với Cao Thị Mỹ Thuý, nhóm B và D là nhóm có triệu chứng hô hấp nhiều chiếm tỷ lệ cao hơn nhóm A và C, đặc điểm này cũng phù hợp với nghiên cứu của Lê Minh Thắng đã công bố với giá trị nhóm B và nhóm D chiếm trên 90% [17].

Khi so sánh với các tác giả khác đã thực hiện nghiên cứu trên bệnh nhân BPTNMT đã cho thấy có một số điểm chưa đồng nhất về kết quả nghiên cứu (Bảng 4.1). Theo Lê Nhật Huy đối tượng mắc BPTNMT chiếm tỷ lệ cao

nhất thuộc về nhóm A và nhóm B, còn nhóm C và nhóm D là chiếm tỷ lệ rất thấp, sự khác biệt này có thể do chúng tôi nghiên cứu trên 80 bệnh nhân BPTNMT chủ động đến khám ngoại trú tại Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Cần Thơ, còn tác giả Lê Nhật Huy nghiên cứu điều tra dịch tễ và xác định chẩn đoán được 166 bệnh nhân BPTNMT trên cộng đồng, ngoài ra các bệnh nhân BPTNMT ngoài cộng đồng đa số ít triệu chứng về hô hấp nên chưa có nhu cầu khám tại cơ sở y tế [4].

Nguyễn Công Trung đã ghi nhận bệnh nhân BPTNMT nhóm C và D chiếm tỷ lệ cao hơn nhóm A và nhóm B, điều này cũng phù hợp vì các đối tượng bệnh nhân BPTNMT trong nghiên cứu của Nguyễn Công Trung đều là bệnh nhân BPTNMT đến khám tại Bệnh viện Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh, đây là một trong những cơ sở y tế uy tín, được xem là tuyến cuối về chuyên môn nên đa số tâm lý người bệnh ở các nơi khác đến khi tình trạng triệu chứng nhiều lên hoặc nguy cơ cao thì sẽ ưu tiên đến khám tại đây và các nguyên nhân này là phù hợp khi so sánh với nghiên cứu của chúng tôi đa số tập trung nhóm bệnh nhân nguy cơ thấp thuộc nhóm B [24].

4.2.1.2 Một số yếu tố nguy cơ của bệnh nhân BPTNMT

Trong nghiên cứu chúng tôi đã tìm hiểu một số yếu tố nguy cơ liên quan đến tình trạng BPTNMT, một trong những yếu tố nguy cơ liên quan thường gặp là tình trạng hút thuốc lá, ảnh hưởng khối bếp, phơi nhiễm bệnh bụi khói và tiền sử lao cũ của các đối tượng nghiên cứu.

Kết quả của chúng tôi có đến 96,3% bệnh nhân BPTNMT có liên quan đến tình trạng hút lá, tỷ lệ này khá tương đồng với nghiên cứu của Lê Thị Tuyết Lan và cộng sự (2023) đã nghiên cứu trên 218 đối tượng bệnh nhân BPTNMT với tỷ lệ 91,3% đối tượng BPTNMT có liên quan đến tình trạng hút thuốc lá [82], tuy nhiên kết quả này cao hơn nhiều so với tác giả Lê Nhật Huy đã nghiên cứu trên 166 bệnh nhân BPTNMT (80,1%) [4] hay Phan Thanh

Thủy đã nghiên cứu ở 514 bệnh nhân BPTNMT thì có đến 82,7% liên quan tình trạng hút thuốc lá hay theo tác giả Vũ Quang Hưng thì có đến 82,2% bệnh nhân BPTNMT có liên quan tình trạng hút thuốc lá [6]; các kết quả này phù hợp với nhận định của GOLD vì bệnh nhân mắc BPTNMT có nguyên nhân liên quan hút thuốc lá chiếm đến 85-90%, đồng thời có khoảng 50% người lớn tuổi hút thuốc lá sẽ mắc BPTNMT [35], [73], [75], [96].

Năm 2022 tại Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Cần Thơ, nhóm tác giả Võ Thị Kim Hoàng đã nghiên cứu trong số 36 bệnh nhân BPTNMT khởi trị bằng LAMA đơn trị có đến 83,3% đối tượng hút thuốc lá trên 20 gói-năm [22], còn tác giả Nguyễn Thị Thu Thảo thì tỷ lệ này lên đến 98,9% [15] và giá trị này gần như tương đương với nghiên cứu của chúng tôi, tuy nhiên hạn chế của chúng tôi chưa đánh giá chi tiết về đặc điểm hút thuốc lá của các đối tượng nghiên cứu.

Giai đoạn 1990 đến 2010, theo tổ chức nghiên cứu về gánh nặng bệnh tật toàn cầu thì một trong 5 yếu tố nguy cơ hàng đầu đối với gánh nặng bệnh tật toàn cầu là tình trạng tiếp xúc với chất đốt sinh khói trong các hộ gia đình. Đối với BPTNMT, ngoài yếu tố nguy cơ khói thuốc lá thì thành phần hoạt chất từ chất đốt sinh khói là một trong những yếu tố nguy cơ gây bệnh được Hội lồng ngực Mỹ (ATS) ghi nhận từ 2010 [77], [83], [97], [98].

Tỷ lệ bệnh nhân trong nhóm BPTNMT có tiền sử chịu tác động của chất đốt sinh khói, bụi khói nghề nghiệp và lao phổi cũ trong nghiên cứu của chúng tôi lần lượt là 6,3%; 11,3% và 21,3%; các kết quả này đều thấp hơn nhiều so với các tác giả khác trong nước đã ghi nhận. Lê Nhật Huy đã ghi nhận trong 166 bệnh nhân BPTNMT có đến 96% đối tượng có tiền sử tiếp xúc khói bếp trên 30 năm và có 9,6% đối tượng chịu ảnh hưởng của phơi nhiễm bụi khói nghề nghiệp trên 20 năm [4].

Cùng với đặc điểm chức năng phổi giảm dần theo quá trình lão hoá, việc có thêm tiền sử mắc các bệnh lý hô hấp mạn tính, nhiễm trùng hô hấp sẽ làm gia tăng nguy cơ mắc BPTNMT, trong đó tiền sử lao phổi cũ là một trong những bệnh lý hô hấp mạn tính thường gặp và có nguy cơ liên quan đến BPTNMT, đặc biệt đối tượng bị ảnh hưởng bởi di chứng lao. Theo nghiên cứu của chúng tôi đã ghi nhận có 21,3% đối tượng BPTNMT có tiền sử lao, so sánh với một số tác giả khác thì đa số các nghiên cứu xác định chung tình trạng và tỷ lệ mắc các bệnh lý hô hấp mạn tính trên bệnh nhân BPTNMT, gần đây nhất là công trình nghiên cứu của Lê Nhật Huy đã ghi nhận có 21,6% đối tượng BPTNMT có tiền sử bệnh hô hấp mạn tính, kết quả này góp phần ghi nhận thêm tầm quan trọng của yếu tố nguy cơ mắc BPTNMT đối với tiền sử bệnh lý hô hấp mạn tính, trong đó có tiền sử mắc lao phổi cũ ở nước ta [4].

4.2.2 Giá trị trung bình các chỉ số hô hấp ký

BPTNMT thường được đánh giá ở những đối tượng có các triệu chứng liên quan vấn đề hô hấp và các yếu tố nguy cơ, trong đó chẩn đoán cận lâm sàng được xác nhận bằng phương pháp đo hô hấp ký. Tiêu chuẩn vàng trong cận lâm sàng để chẩn đoán BPTNMT là đánh giá tình trạng rối loạn thông khí và tiêu chí này được đánh giá dựa vào giá trị FEV1/FVC sau nghiệm pháp hồi phục phế quản [1], [40].

Theo kết quả nghiên cứu của chúng tôi trên 160 bệnh nhân (80 nhóm bệnh và 80 nhóm chứng), các giá trị trung bình của các thông số hô hấp của kết quả hô hấp ký đã được ghi nhận đầy đủ ở các chỉ số VC, FVC, FEV1, FEF25-75, PEF, chỉ số Tifeneau. Giá trị trung bình (lít) chung ở 2 nhóm của VC, FVC, FEV1, FEF25-75, PEF lần lượt là $22,8 \pm 0,5$; $2,8 \pm 0,5$; $1,9 \pm 0,5$; $1,4 \pm 0,7$ và $4,2 \pm 1,5$. Giá trị trung bình (%) chung ở 2 nhóm của VC, FVC, FEV1, FEF25-75, PEF, chỉ số Tifeneau lần lượt là $84,9 \pm 13,1$; $86,2 \pm 13,8$; $78,5 \pm 20,0$; $64,2 \pm 26,2$; $58,5 \pm 19,5$ và $66,7 \pm 11,7$. Các giá trị trung bình ở

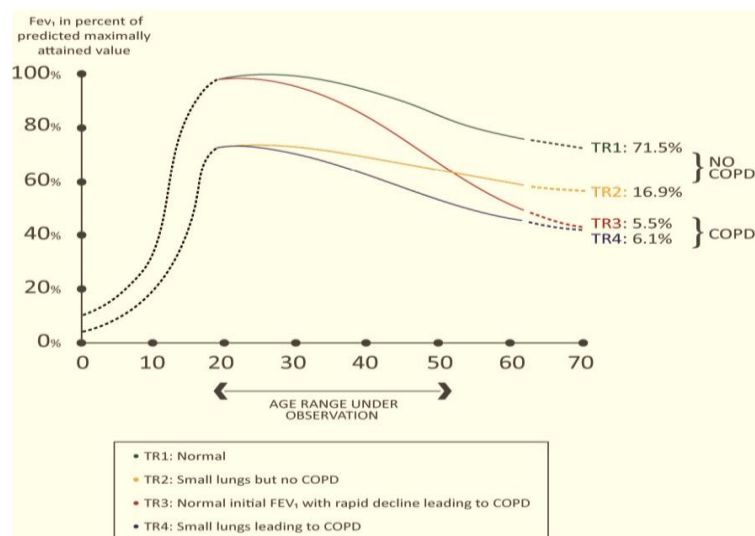
tất cả các chỉ số hô hấp ký của nhóm bệnh đều thấp hơn nhóm chứng và có ý nghĩa thống kê.

Tiến hành phân tích nhóm bệnh nhân BPTNMT, % giá trị trung bình các chỉ số hô hấp ký được ghi nhận ở VC, FVC, FEV1, FEF25-75, PEF và chỉ số Tifeneau lần lượt là $78,3 \pm 12,8$; $78,3 \pm 13,1$; $64,4 \pm 17,2$; $47,0 \pm 21,5$; $48,4 \pm 17,8$ và $60,2 \pm 11,7$. Như vậy giá trị VC và FVC tương đương nhau và đều giảm nhẹ dưới 80% so với trị số dự đoán, ngoài ra chỉ số FEV1 trung bình giảm (64,4%) và tỷ số Tifeneau cũng dưới ngưỡng 70%, các đặc điểm giá trị trung bình của chức năng thông khí phổi ở các chỉ số hô hấp ký này hoàn toàn phù hợp với nhận định của GOLD về tiêu chuẩn chẩn đoán BPTNMT.

Tác giả Trần Quang Hưng cùng cộng sự (2022) đã nghiên cứu trên 211 bệnh nhân mắc BPTNMT điều trị ngoại trú tại Trung tâm hô hấp Bệnh viện Bạch Mai, chỉ số FVC ghi nhận được là $75,25 \pm 21,67\%$ [5], và kết quả này khá tương đồng với nghiên cứu của chúng tôi, tương tự trong nghiên cứu của Tạ Bá Thắng (2017), chỉ số FVC trung bình ở các bệnh nhân ghi nhận là $71,91 \pm 23,33\%$ [18], như vậy nghiên cứu của chúng tôi đã cho kết quả giá trị trung bình FVC tương tự như các nghiên cứu trong nước. So với các nghiên cứu ngoài nước, Xiaopei Yan cùng cộng sự [105], FVC ở nhóm bệnh và nhóm chứng khá giống nhau, kết quả này cũng tương đồng với nghiên cứu của chúng tôi. Theo Jiejang và cộng sự [62], ở bệnh nhân BPTNMT cho kết quả giá trị trung bình VC và FVC đều giảm, trong đó FVC giảm còn dưới 80% và giảm nhiều hơn VC. Để giải thích vấn đề này qua các nghiên cứu trước cho thấy ở bệnh nhân BPTNMT khi có tắc nghẽn đường thở nặng sẽ dẫn đến ứ khí phế nang nhiều nghĩa là thể tích khí cặn (RV) sẽ tăng lên và dẫn đến VC và FVC giảm xuống dưới 80% [3].

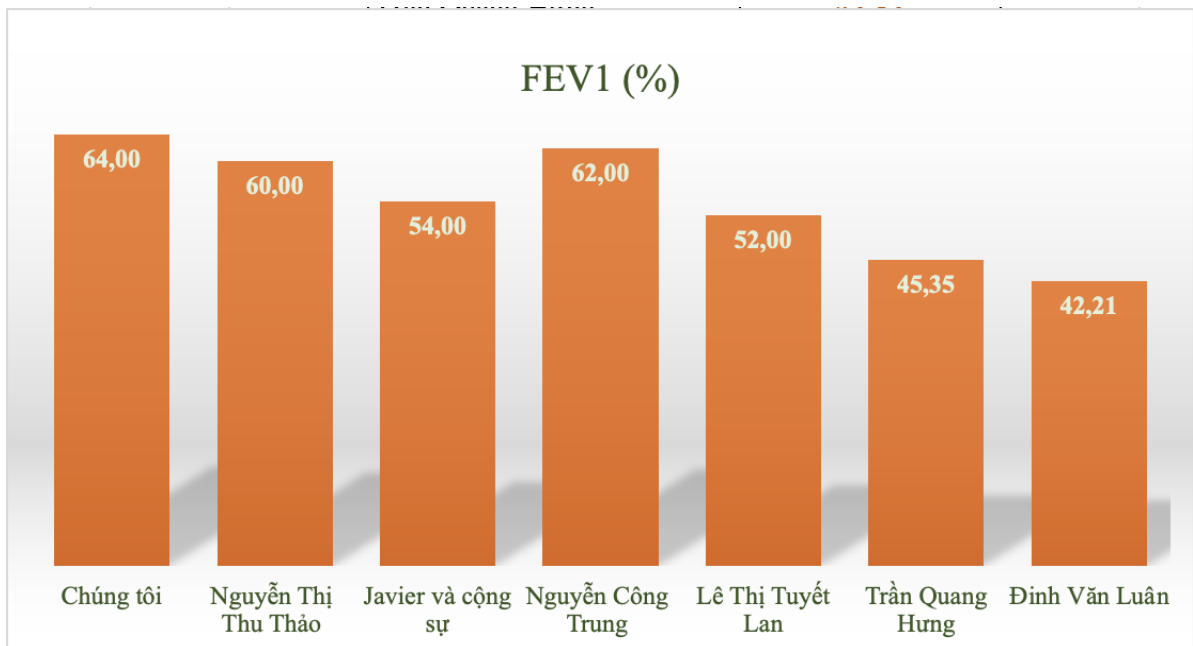
Thể tích khí thở ra tối đa trong 1 giây đầu tiên (FEV1) có tính đến kháng lực của đường hô hấp và đánh giá mức độ thông thoáng đường dẫn khí

và khả năng dẫn nở của phổi [8]. Theo quá trình lão hoá FEV1 sẽ giảm 30 ml/năm đối với nam giới bình thường và không hút thuốc lá, mức độ suy giảm này sẽ tăng lên đối với người có liên quan tình trạng hút thuốc lá, đặc biệt là bệnh nhân BPTNBMT. Diễn tiến của thể tích thở ra gắng sức trong một giây đầu tiên hình 4.2 cho thấy FEV1 hầu như đều giảm ở nhóm bệnh nhân mắc BPTNMT không giới hạn tuổi, tuy nhiên, chỉ số FEV1 ở BN BPTNMT tỉ lệ nghịch với độ tuổi khi xét từ 20 tuổi đến 70 tuổi [25], [40].



Hình 4.2 Diễn tiến thể tích thở ra gắng sức trong 1s đầu tiên [25]

Kết quả giá trị FEV1 của nhóm BPTNMT trong nghiên cứu của chúng tôi là 64,4%, giá trị này giảm mạnh so với $92,59 \pm 10,56\%$ ở nhóm không bệnh. Các nghiên cứu cho thấy ở bệnh nhân BPTNMT khi có tắc nghẽn đường thở nặng giá trị FEV1 giảm sẽ dẫn đến ứ khí phế nang nhiều, khi đó RV tăng lên sẽ dẫn đến VC và FVC giảm. và ở các bệnh nhân có thể giải thích là do mức độ thông thoáng của đường dẫn khí và khả năng giãn nở ở phổi đã giảm khi bệnh mắc BPTNMT [3]. Tuy nhiên, giá trị kết quả giá trị FEV1 nghiên cứu của chúng tôi cũng có điểm tương đồng và khác biệt với một số nghiên cứu trong và ngoài nước (biểu đồ 4.3)



Hình 4.3: Biểu đồ so sánh giá trị FEV1 với nghiên cứu của Nguyễn Thị Thu Thảo [16], Javier và cộng sự [61], Nguyễn Công Trung [24], Lê Thị Tuyết Lan [82], Trần Quang Hưng [5], Đinh Văn Luân [11]

Có sự khác biệt về giá trị % FEV1 ở các nghiên cứu trong và ngoài nước so với kết quả của chúng tôi, thậm chí giữa các tác giả khác cũng khác nhau khi nghiên cứu về FEV1 mặc dù có đặc điểm chung giống nhau đều chứng minh được sự suy giảm FEV1 được xem là đặc trưng của tắc nghẽn đường dẫn khí trong BPTNMT [56]. Nhóm tác giả Đinh Văn Luân, Trần Quang Hưng có kết quả tương đồng xoay quanh ngưỡng 42-45%, tương tự nghiên cứu của Lê Thị Tuyết Lan và Javier có giá trị gần bằng nhau khoảng 52-54%, nhóm còn lại là các nghiên cứu của Nguyễn Thị Thu Thảo, Nguyễn Công Trung và chúng tôi là tương đương gần nhau ngưỡng 60-64%, có sự khác biệt nhau giữa các nhóm nghiên cứu là do phương pháp xác định giá trị FEV1 có thể khác nhau, nhóm chúng tôi sử dụng phương pháp đo hô hấp ký còn nhóm tác giả Trần Quang Hưng thì sử dụng phương pháp đo phế thân ký.

Các nghiên cứu của chúng tôi, Nguyễn Công Trung và Nguyễn Thị Thu Thảo đều sử dụng phương pháp đo hô hấp ký trên bệnh nhân ngoại trú để xác

định FEV1, do đó các kết quả tương đồng nhau là hoàn toàn phù hợp. Mặc dù kết quả % FEV1 của chúng tôi cao hơn so với nghiên cứu Javier và cộng sự, tuy nhiên giá trị thu được này vẫn thấp hơn kết quả tác giả Jieyang Ju cùng cộng sự nghiên cứu về ảnh hưởng của khí phế thũng lên chức năng phổi [62]. Như vậy, FEV1 là chỉ số rất quan trọng và không thể thiếu khi đánh giá tình trạng tắc nghẽn đường dẫn khí mạn tính đường thở ở bệnh nhân BPTNMT.

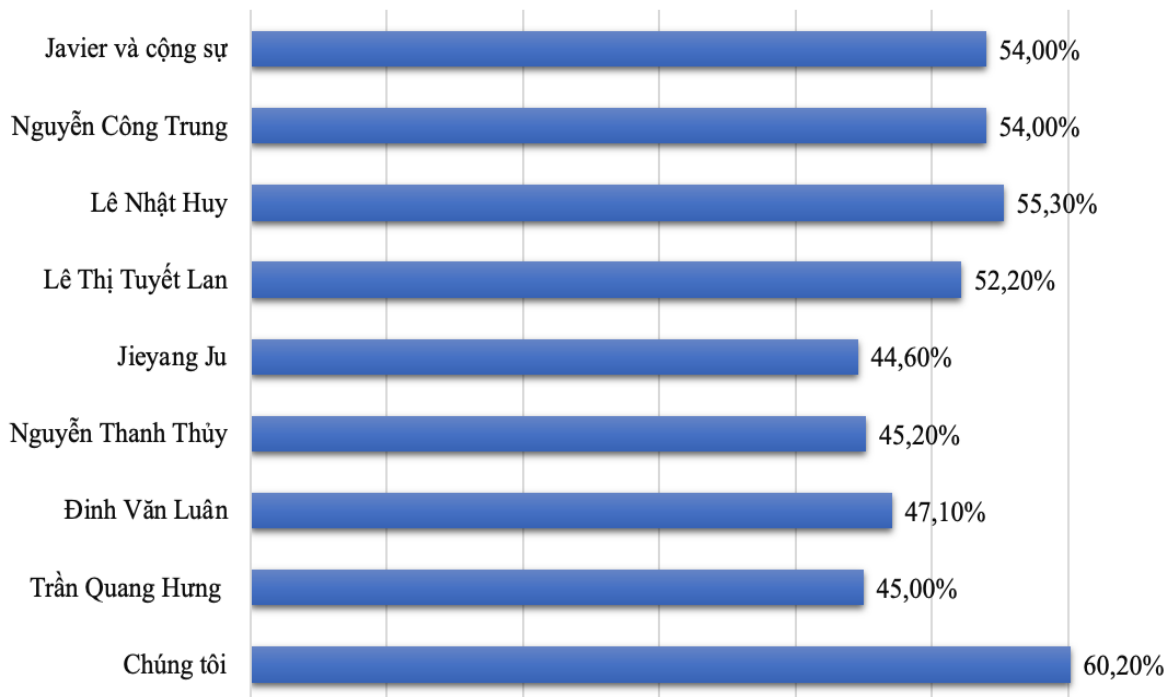
Lưu lượng thở ra trong khoảng 25% đến 75% của dung tích sống gắng sức (FEF25-75%): thông số này rất nhạy và giúp phát hiện sớm rối loạn thông khí tắc nghẽn ở giai đoạn đầu nhất là ở các đường dẫn khí nhỏ [8]. Trong nghiên cứu về chỉ số lưu lượng ở nửa giữa của dung tích sống thở mạnh (FEF25-75), nhóm bệnh nhân BPTNMT còn $47,06 \pm 21,53\%$ so với $81,36 \pm 18,05\%$ ở nhóm người bình thường, sự khác biệt ở hai nhóm này là có ý nghĩa thống kê.

Nguyễn Công Trung đã ghi nhận giá trị trung bình FEF25-75 có sự khác biệt giữa nhóm BPTBNMT có hút thuốc lá (22%) và nhóm BPTNMT không hút thuốc lá (32%), trong khi đó đối tượng nghiên cứu của Lê Nhật Huy thì FEF25-75 có kết quả trung bình là 28%. Theo DeMeo và cộng sự ghi nhận chỉ số FEF25-75 là 54,70%, kết quả này cao hơn so với nghiên cứu của chúng tôi. Sự khác biệt này có thể do đối tượng nghiên cứu của tác giả DeMeo 100% bệnh nhân BPTNMT có hút thuốc lá, còn chúng tôi thì có 96,3% đối tượng BPTNMT có liên quan tình trạng hút thuốc lá. Như vậy có thể thấy hút thuốc lá là một trong những yếu tố nguy cơ hàng đầu dẫn tới BPTNMT chúng tôi [4], [24], [38].

Lưu lượng đỉnh thở ra (PEF): lưu lượng đỉnh là lưu lượng ở điểm có trị số cao nhất đạt được trong toàn bộ quá trình thở mạnh ra của FVC [8]. Hiện nay, lưu lượng đỉnh được ưu tiên sử dụng hơn FEV1 trong khía cạnh chẩn đoán, điều trị và theo dõi BPTNMT [103]. Trên nghiên cứu của chúng tôi, trị

số trung bình lưu lượng đỉnh ở bệnh nhân BPTNMT là $47,06 \pm 21,53\%$, chỉ số này giảm khá mạnh ở nhóm bệnh nhân mắc BPTNMT so với $81,36 \pm 18,05\%$ ở người bình thường và sự khác biệt này hoàn toàn có ý nghĩa thống kê. Trị số PEF nếu thay đổi hơn 20% có giá trị chẩn đoán bệnh tắc nghẽn đường dẫn khí, có thể giải thích do BPTNMT là bệnh lý điển hình do rối loạn khuếch tán khí, do các tổ chức xơ phát triển dẫn tới mao mạch phổi xơ hóa, hẹp tắc làm máu không đến vùng phổi có thông khí dẫn tới mất cân đối giữa thông khí và tưới máu và rối loạn các hệ số khuếch tán [8], [9].

Chỉ số Tifeneau trung bình



Hình 4.4: Biểu đồ so sánh giá trị trung bình chỉ số Tifeneau với nghiên cứu của Trần Quang Hưng [5], Đình Văn Luân [11], Nguyễn Thanh Thủy [19], Jieyang Ju [62], Lê Thị Tuyết Lan [82], Lê Nhật Huy [4], Nguyễn Công Trung [24], Javier và cộng sự [61].

Chỉ số Tifeneau đánh giá mức độ chun giãn của phổi, lồng ngực, cơ hoành và mức độ thông thoáng của đường hô hấp, tuy nhiên chỉ số này phụ

thuộc nhiều yếu tố và suy giảm dần theo quá trình lão hoá, đặc biệt trong quá trình tiến triển của BPTNMT [8], [94].

Theo biểu đồ 4.4, chúng tôi ghi nhận chỉ số Tifeneau trung bình là $60,20 \pm 11,72\%$; kết quả nghiên cứu này khác so với nhiều nghiên cứu trong và ngoài nước. Các kết quả của Trần Quang Hưng, Nguyễn Thanh Thủy, Đinh Văn Luân, Jieyang Ju tương đương nhau và quanh giá trị 44-47%; còn các nghiên cứu của Lê Thị Tuyết Lan, Nguyễn Công Trung, Javier, Lê Nhật Huy thì chỉ số này đều trên 50%. Kết quả gần tương tự nhất với nghiên cứu của chúng tôi đó là của Lê Nhật Huy và Javier. Sự giống và khác nhau phần nào có thể lý giải được là do phương pháp xác định chỉ số Tifeneau là dựa vào kết quả đo FEV1, FVC hay VC từ hô hấp ký hay phế thân ký, đặc biệt giá trị của chúng tôi và Nguyễn Công Trung, Lê Nhật Huy, Lê Thị Tuyết Lan đều cùng đặc điểm này nên kết quả khá tương đồng và dao động từ 52 đến 60%. Tuy nhiên, cho dù khác biệt nhưng các nghiên cứu vẫn chứng minh giá trị trung bình của chỉ số Tifeneau đều dưới 70%, điều này phù hợp với chẩn đoán BPTNMT thì giá trị này sau nghiệm pháp hồi phục phế quản phải đạt $<70\%$.

4.2.3 Đặc điểm rối loạn thông khí phổi trên hô hấp ký ở BN BPTNMT

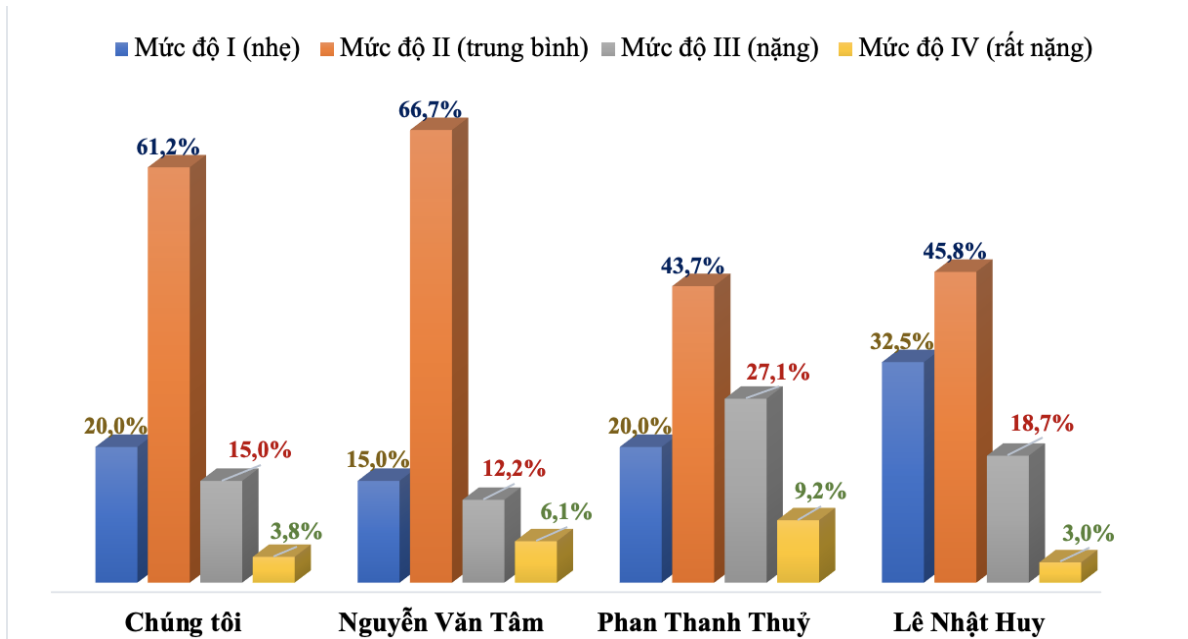
Tình trạng tắc nghẽn đường thở mạn tính là đặc trưng của BPTNMT, thông qua kết quả các chỉ số hô hấp ký các đối tượng nghiên cứu được xác định các kiểu hình rối loạn thông khí. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi đã ghi nhận có 93,8% bệnh nhân BPTNMT có biểu hiện rối loạn thông khí bao gồm ít nhất rối loạn thông khí tắc nghẽn hoặc RLTK hạn chế hoặc có biểu hiện tắc nghẽn đường dẫn khí nhỏ, kết quả này phù hợp với đặc điểm tính chất có ít nhất một dạng RLTK ở BPTNMT nhất là trong nhóm BPTNMT của chúng tôi có đến 96,3% đối tượng có liên quan tình trạng hút thuốc lá.

RLTK tắc nghẽn là một trong những dạng RLTK thường được ghi nhận và phân tích trong các nghiên cứu về chức năng thông khí phổi ở BPTNMT.

Trong 80 đối tượng BPTNMT nghiên cứu, chúng tôi ghi nhận có 61 đối tượng có RLTK tắc nghẽn, chiếm tỷ lệ 76,3% và 19 đối tượng có RLTK hỗn hợp, chiếm tỷ lệ 23,7%. Nghiên cứu của Võ Phạm Minh Thư đã tiến hành trên 120 bệnh nhân được chẩn đoán BPTNMT theo khuyến cáo của GOLD dựa trên kết quả thông khí phổi có FEV1/FVC <0,7, kết quả ghi nhận có 44% đối tượng có RLTK tắc nghẽn và 56% đối tượng có RLTK hỗn hợp, trong khi đó nhóm tác giả Võ Thị Kim Hoàng đã nghiên cứu đối tượng bệnh nhân BPTNMT đến khám tại Bệnh viện Trường đại học Y Dược Cần Thơ tương tự nghiên cứu của chúng tôi thì ghi nhận có 66,7% đối tượng có RLTK tắc nghẽn và 33,3% đối tượng có RLTK hỗn hợp.

Như vậy phân bố đặc điểm RLTK tắc nghẽn đơn thuần và RLTK tắc nghẽn hỗn hợp trong nghiên cứu của chúng tôi khác với một số nghiên cứu trong nước của Võ Phạm Minh Thư, Lê Nhật Huy, nhưng gần tương đồng với nghiên cứu Võ Thị Kim Hoàng, điều này có thể lý giải do đối tượng nghiên cứu của chúng tôi đa số là bệnh nhân BPTNMT giai đoạn quản lý, điều trị ổn định nên tỷ lệ RLTK hỗn hợp ít và chủ yếu còn RLTK tắc nghẽn [16], [21].

Dựa theo biểu đồ 4.5 so sánh tình trạng mức độ RLTK tắc nghẽn ở nhóm bệnh nhân BPTNMT với các nghiên cứu cho thấy kết quả của nhóm các nghiên cứu bao gồm của chúng tôi, Nguyễn Văn Tâm và Lê Nhật Huy có trình tự tỷ lệ % từ cao đến thấp theo trật tự giống nhau, trong đó mức độ trung bình là cao nhất, kế đến mức độ nhẹ, mức độ nặng và mức độ rất nặng là chiếm tỷ lệ thấp nhất, kết quả này là hoàn toàn phù hợp vì đối tượng nghiên cứu của chúng tôi đều là đối tượng không vào đợt cấp hay không phải đang điều trị nội trú BPTNMT, còn tác giả Phan Thanh Thủy nghiên cứu trên đối tượng điều trị nội trú tại Trung tâm hô hấp Bạch Mai và được chỉ định thực hiện nghiên cứu để xác định dự thảo quy trình điều trị BPTNMT bằng tế bào gốc tự thân bằng mô mỡ.



Hình 4.5: Biểu đồ so sánh mức độ tắc nghẽn với kết quả nghiên cứu của Nguyễn Văn Tâm [14], Phan Thanh Thủy [20], Lê Nhật Huy [4]

Tương tự nghiên cứu của chúng tôi cho thấy hầu hết bệnh nhân BPTBNMT đề thuộc nhóm mức độ nhẹ và trung bình giống với các nghiên cứu của Nguyễn Văn Tâm, Lê Nhật Huy, ngoài ra kết quả này có sự khác biệt với nghiên cứu của Tạ Bá Thắng khi bệnh nhân ở mức độ tắc nghẽn độ nặng và rất nặng chiếm tỷ lệ lần lượt là 52,4% và 32,04%; sự khác biệt này cũng có thể lý giải được là do bệnh nhân BPTNMT trong nghiên cứu của Tạ Bá Thắng tập trung ở đối tượng điều trị nội trú có nhiều triệu chứng và nguy cơ cao [18].

Các bệnh nhân ở giai đoạn này cần phải được áp dụng toàn diện các biện pháp điều trị BPTNMT. Kết quả bệnh nhân mắc rối loạn thông khí tắc nghẽn khá tương đồng với nghiên cứu của Phan Thanh Thủy với phần lớn BN mắc RLTK tắc nghẽn trung bình (43,6%) [20].

Tắc nghẽn đường dẫn khí nhỏ gặp ở 80 bệnh nhân BPTNMT, đều này hoàn toàn phù hợp so với kết quả nghiên cứu thực hiện trên đối tượng được

chẩn đoán mắc BPTNMT theo tiêu chuẩn của GOLD. Tuy nhiên, trong quá trình nghiên cứu có so sánh với nhóm chứng cho thấy có đến 35 đối tượng biểu hiện tắc nghẽn đường dẫn khí nhỏ chiếm tỷ lệ 43,8% mặc dù tỷ lệ có hội chứng nghẽn tắc ở nhóm chứng chỉ có 15% trong dân số nghiên cứu của nhóm chứng, điều này cảnh báo tình trạng tắc nghẽn sớm tiềm ẩn ở đường dẫn khí nhỏ đáng quan tâm và cần nghiên cứu thêm.

4.3 Đặc điểm đa hình đơn nucleotide (SNP) của gen FAM13A

4.3.1 Tần số alen các SNP ở gen FAM13A

Biến thể di truyền phổ biến nhất hiện nay là biến thể đa hình đơn nucleotide (SNP) bởi vì khả năng phát hiện với tần số >1% trong quần thể, sự thay đổi của một đơn nucleotide (A, T, C hoặc G) trong ở một đoạn DNA nhất định sẽ hình thành dạng SNP. Dựa vào bản đồ gen của mỗi cá thể và sự phát triển của y sinh học di truyền trong việc hướng đến cá thể hoá trong chẩn đoán và điều trị, từng bước các nhà khoa học đã xác định được đặc điểm di truyền và một số SNP ở người để ứng dụng vào y khoa. Từ đây, BPTNMT và gen FAM13A đã được đề cập và xác định từ các cơ sở khoa học này [57].

Xuất phát từ dữ liệu thông tin của NCBI và các nghiên cứu liên kết trên toàn bộ hệ gen (GWAS) đã phát hiện rất nhiều đa hình đơn nucleotide trên gen FAM13A. Nghiên cứu của chúng tôi đã tiến hành thực hiện trên 80 nhóm bệnh và 80 nhóm chứng, kết hợp các phương pháp y sinh học phân tử hiện đại, chúng tôi đã xác định được các biến thể di truyền trên gen FAM13A ở người Việt Nam đó là rs7671167, rs2869967, rs2869966, rs17014601. Việc xác định các SNP này phù hợp với dữ liệu từ NCBI mặc dù chưa có nghiên cứu tương tự như chúng tôi tại khu vực Đông Nam Á [47].

Ở nhóm bệnh nhân BPTNMT, chúng tôi đã ghi nhận tỷ lệ % alen C và T ở rs7671167, rs2869967, rs2869966, rs17014601 lần lượt là 45%; 50,6%; 49,4%; 31,9% và 55%; 49,4%; 50,6%; 68,1%. Như vậy, nhóm bệnh tần suất

alen C xuất hiện nhiều hơn alen T ở rs2869967 và rs17014601; còn alen T thì xuất hiện thường xuyên ở rs7671167 và rs2869966 so với alen C.

Tương tự ở nhóm chứng, tỷ lệ % alen C và T ở rs7671167, rs2869967, rs2869966, rs17014601 lần lượt là 47,5%; 47,5%; 52,5%; 21,3% và 52,5%; 52,5%; 47,5%; 78,8%. Qua các số liệu phân tích cho thấy alen T xuất hiện thường xuyên hơn alen C ở rs7671167, rs2869967, rs17014601, còn rs2869966 thì ngược lại.

Khi so sánh giữa nhóm bệnh và nhóm chứng ở mỗi SNP chúng tôi cũng ghi nhận được một số đặc điểm về phân bố alen C và T ở các đa hình đơn nucleotide trên gen FAM13A. Tỷ lệ alen T trong nhóm bệnh cao hơn nhóm chứng ở các SNP rs7671167, rs2869966 và rs17014601. Trong khi đó, tỷ lệ alen C trong nhóm bệnh cao hơn nhóm chứng ở rs2869967.

Xét theo tần số alen, đối với các SNP rs7671167 và rs2869966, alen C có tỷ lệ cao hơn trong nhóm bệnh so với nhóm chứng với tỷ lệ alen C trong nhóm bệnh/nhóm chứng của rs7671167 ghi nhận là 47,5%/36,8% và tỷ lệ tương tự đối với rs2869966 là 50,8%/44,7%. Tỷ lệ alen T trong nhóm bệnh cao hơn nhóm chứng đối với rs2869967 và rs17014601 với tỷ lệ bệnh/chứng lần lượt là 50,8%/44,7% và 69,7%/63,2%.

Chúng tôi nhận thấy rằng sự phân bố alen ở các SNP rs7671167, rs2869966 và rs17014601 cùng tương đồng ở đặc điểm là tần số alen T nhóm bệnh cao hơn nhóm chứng và tần số alen C thì nhóm chứng lại cao hơn nhóm bệnh.

Ở SNP rs17014601, có sự khác biệt về tần số alen C và T ở mỗi nhóm nghiên cứu, trong đó alen T chiếm tỷ lệ % lớn hơn nhiều so với alen C, cụ thể tần suất C/T ở nhóm bệnh là 68,1%/31,9% và nhóm chứng là 78,8%/21,3%. Ngoài ra, dựa theo số liệu chúng ta có thể ghi nhận được ở rs17014601 có sự khác biệt alen C/T ở nhóm chứng và nhóm bệnh theo kiểu nhóm bệnh gia

tăng tần suất alen C và giảm tần suất xuất hiện alen T so với nhóm chứng. Điều đặc biệt là đặc điểm phân bố tần suất alen C và T ở nhóm bệnh và nhóm chứng của rs17014601 trên gen FAM13A trong nghiên cứu này đã chứng minh mang lại sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p=0,031$) và mở ra cơ hội cho các nghiên cứu tiếp theo về SNP trên gen FAM13A, đặc biệt là rs17014601.

Năm 2015, công trình nghiên cứu của nhóm tác giả Ziolkowska Suchanek và cộng sự [60] đã công bố trên tạp chí khoa học Nature.com khá nhiều dữ liệu về rs7671167 và rs2869967 của gen FAM13A ở các nhóm đối tượng BPTNTM đơn thuần và có kèm ung thư phổi. Theo đó, kết quả so sánh nghiên cứu của chúng tôi và của tác giả Ziolkowska-Suchanek được trình bày trong bảng 4.2.

Ở rs2869967, tần suất alen T ở nhóm bệnh của nghiên cứu chúng tôi khác biệt so với tác giả Ziolkowska Suchanek, tuy nhiên vẫn cho thấy sự tương đồng ở đặc điểm tần suất alen T xuất hiện chiếm ưu thế so với alen C ở nhóm bệnh trong cả hai nghiên cứu. Đối với rs rs2869967, kết quả nghiên cứu của chúng tôi và Ziolkowska Suchanek có nhiều điểm tương đồng với nhau. Cụ thể, tần suất alen C trong nhóm bệnh của hai nghiên cứu gần tương nhau với giá trị lần lượt là 50,6% và 52%, tương tự tần suất alen T ở nhóm chứng ở hai nghiên cứu cũng ít có sự khác biệt với giá trị lần lượt là 52,5% và 58%; mặc dù vậy nghiên cứu của chúng tôi vẫn chưa mang ý nghĩa thống kê, trong khi đó nghiên cứu của tác giả Ziolkowska Suchanek lại có ý nghĩa thống kê với giá trị $p=0,0009$.

Như vậy mặc dù có một số điểm tương đồng, nhưng kết quả chúng tôi còn vẫn chưa có ý nghĩa thống kê so với kết quả nghiên cứu của tác giả Ziolkowska Suchanek, điều này có thể lý giải do cỡ mẫu của chúng tôi vẫn

còn khá ít so với cỡ mẫu của nghiên cứu của tác giả Ziolkowska Suchanek nghiên cứu trên 149 bệnh nhân BPTNMT.

Bảng 4.2 So sánh tần số alen C và T với nghiên cứu của Ziolkowska Suchanek và cộng sự [60]

Alen		Chúng tôi			Ziolkowska Suchanek và cộng sự [60]		
		Nhóm bệnh (n=80)	Nhóm chứng (n=80)	p	Nhóm bệnh (n=149)	Nhóm chứng (n=524)	p
FAM13A- rs7671167	C	45,0%	47,5%	0,654	39%	51%	0,0002
	T	55,0%	52,5%		61%	49%	
FAM13A- rs2869967	C	50,6%	47,5%	0,576	52%	42%	0,0009
	T	49,4%	52,5%		48%	58%	

4.3.2 Tỷ lệ kiểu gen các SNP ở FAM13A

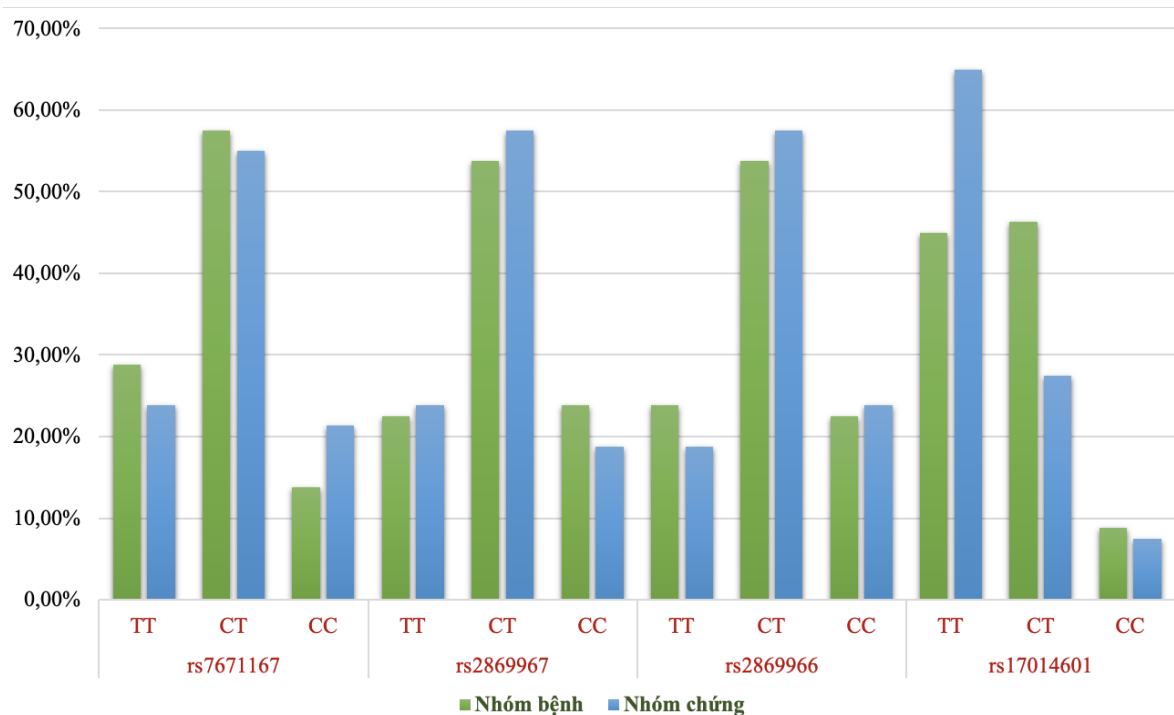
Tiến hành phân tích kiểu gen các đa hình đơn nucleotide của gen FAM13A, chúng tôi ghi nhận tỷ lệ phần trăm các kiểu hình từng SNP và so sánh giữa nhóm bệnh và nhóm chứng được kết quả như biểu đồ 4.6.

Chúng tôi ghi nhận ở rs7671167 có tỷ lệ % kiểu gen CC, CT, TT ở nhóm bệnh và nhóm chứng lần lượt là 28,8%; 57,5%; 13,8% và 23,8%; 55,0%; 21,3%. Theo kết quả này, tỷ lệ % kiểu gen CC và CT khá tương đồng ở hai nhóm nghiên cứu, trong đó kiểu gen dị hợp tử xuất hiện chiếm ưu thế trên 50%.

Ở rs17014601, kiểu gen TT, CT, CC ở nhóm bệnh và nhóm chứng có tỷ lệ % lần lượt là 45,0%; 46,3%; 8,8% và 65,0%; 27,5%; 7,5%. Từ dữ liệu này chứng minh có sự khác biệt về đặc điểm tỷ lệ các kiểu gen ở hai nhóm nghiên cứu. Ở nhóm bệnh tỷ lệ kiểu gen CC và CT gần như tương đương

nhau, trong khi đó ở nhóm chứng thì kiểu gen đồng hợp tử CC chiếm ưu thế với giá trị là 65%, tuy nhiên điều lý thú là kiểu gen TT ở hai nhóm nghiên cứu lại tương đồng với nhau và cùng chiếm tỷ lệ % thấp nhất trong các kiểu gen. Đặc điểm phân bố tỷ lệ kiểu gen rs17014601 trong nghiên cứu của chúng tôi ở hai nhóm nghiên cứu phân tích cho thấy có ý nghĩa thống kê với giá trị $p=0,010$.

Tương tự ở rs2869967, rs2869966 có tỷ lệ % kiểu gen CC, CT, TT ở nhóm bệnh và nhóm chứng thu được kết quả như bảng 3.9 và bảng 3.10. Theo đó, kiểu gen dị hợp tử chiếm tỷ lệ cao nhất là 53,8% và 57,5% ở nhóm bệnh và nhóm chứng, còn kiểu gen đồng hợp tử CC, TT ở hai nhóm nghiên cứu lần lượt là 23,7%; 13,8% và 22,5%; 23,7%. Tuy nhiên sự khác biệt về tỷ lệ % các kiểu gen ở các rs2869967, rs2869967 chưa ghi nhận có ý nghĩa thống kê.



Hình 4.6: Biểu đồ tỷ lệ các kiểu gen SNP FAM13A

ở nhóm bệnh và nhóm chứng trong nghiên cứu của chúng tôi

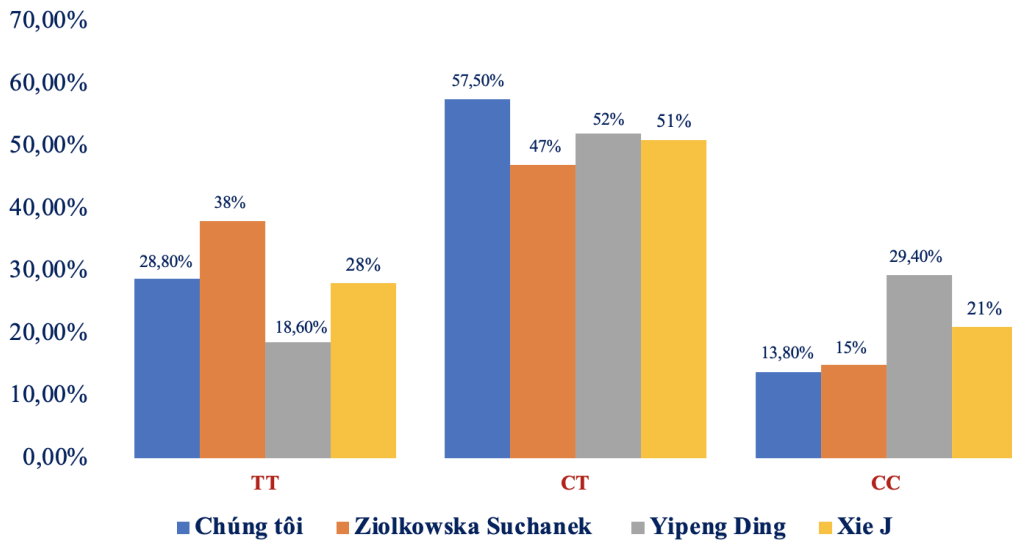
Dựa vào biểu đồ 4.6 cho kết quả kiểu gen dị hợp tử CT chiếm tỷ lệ cao nhất ở tất cả các SNP ở cả hai nhóm nghiên cứu, ngoại trừ rs17014601 ở

nhóm chứng có kiểu gen đồng hợp tử TT chiếm tỷ lệ cao nhất trong cùng nhóm. Tương tự kiểu gen CC có tỷ lệ % dao động xoay quanh trên dưới 20% ở rs7671167, rs2869967 và rs2869966 ở cả hai nhóm nghiên cứu. Một đặc điểm tương đồng tương tự ở nhóm bệnh và nhóm chứng được ghi nhận thêm đó là kiểu gen CC hầu hết chiếm tỷ lệ thấp nhất ở rs7671167 và rs17014601.

Tiến hành phân tích, so sánh kết quả nghiên cứu của chúng tôi với một số tác giả ngoài nước, chúng tôi ghi nhận đa số các tác giả nước ngoài đều nghiên cứu ở nhóm bệnh và nhóm chứng như chúng tôi, và nghiên cứu tập trung nhiều ở rs7671167 và rs17014601.

Theo biểu đồ 4.7, nghiên cứu của chúng tôi và các tác giả như Jungang Xie, Yipeng Ding và Ziolkowska Suchanek có chung điểm giống nhau đó là kiểu hình dị hợp tử CT chiếm tỷ lệ % cao nhất so với hai kiểu hình đồng hợp tử còn lại ở nhóm bệnh nhân BPTNMT. Tuy nhiên, nghiên cứu của chúng tôi và của Xie và Ziolkowska Suchanek lại có thêm điểm tương đồng ở trình tự ở tỷ lệ % kiểu hình đồng hợp tử TT đứng sau CT, trong khi đó tác giả Yipeng Ding lại có kết quả kiểu gen TT là thấp nhất trong các kiểu gen.

Ngoài ra, so sánh từng kiểu gen với các nghiên cứu, chúng tôi cũng nhận thấy tỷ lệ % kiểu gen TT của nghiên cứu của chúng tôi (28,8%) có kết quả tương đồng với Xie (28%), nhưng lại thấp hơn của Ziolkowska Suchanek và cao hơn của Yipeng Ding, còn đối với kiểu gen CC thì kết quả nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn nghiên cứu của các tác giả khác và chỉ tương đồng với kết quả của Ziolkowska Suchanek. Kiểu gen dị hợp tử CT mặc dù chiếm tỷ lệ cao nhất trong số các nghiên cứu so sánh ở biểu đồ 4.7, tuy nhiên giá trị % CT của chúng tôi khá cao so với các nghiên cứu còn lại, trong khi đó của tác giả Xie và Yipeng Ding lại gần tương nhau.

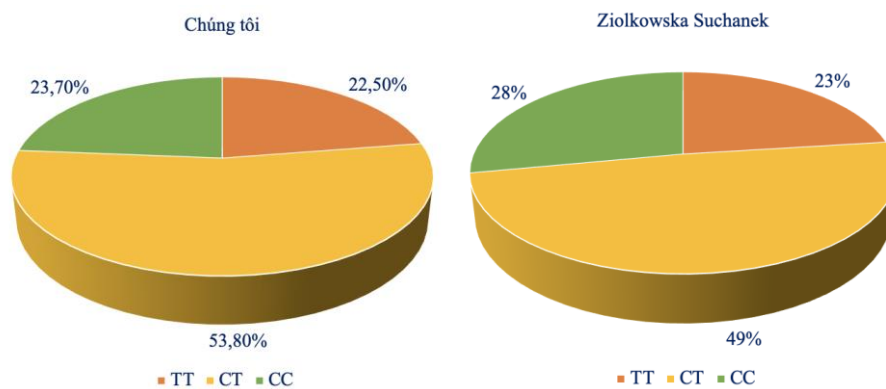


Hình 4.7: Biểu đồ so sánh kiểu gen rs7671167 với các nghiên cứu của Ziolkowska Suchanek [59], Yipeng Ding [110], Xie [65] ở nhóm bệnh nhân BPTNMT

Mặc dù có một số sự khác biệt khi phân tích từng kiểu gen, tuy nhiên nhìn chung kết quả chúng tôi so với các nghiên cứu khác vẫn tìm được một số điểm tương đồng, đặc biệt các điểm tương đồng này ở các nghiên cứu chúng tôi so sánh là có ý nghĩa thống kê, còn của chúng tôi thì giá trị p chưa đạt ngưỡng có ý nghĩa thống kê, điều này có thể liên quan đến cỡ mẫu nghiên cứu của chúng tôi thấp nhất so với các nghiên cứu ở biểu đồ 4.7, do đó cần thiết làm các nghiên cứu khác tương tự trên người Việt Nam để có thêm cơ sở luận cứ khoa học có giá trị.

Kiểu hình rs2869967 và rs2869966 thuộc hai vị trí. Theo biểu đồ 4.8, tác giả Ziolkowska Suchanek và cộng sự đã ghi nhận đặc điểm đa hình đơn nucleotide của rs2869967 trên gen FAM13A, dựa theo kết quả này tiến hành so sánh với nghiên cứu của chúng tôi cho thấy có hai điểm tương đồng với nhau: một là tỷ lệ kiểu hình dị hợp tử chiếm tỷ lệ cao nhất so với các kiểu hình còn lại, đồng thời giá trị này xoay quanh ngưỡng trên dưới 50%; hai là tỷ lệ phần trăm kiểu gen đồng hợp tử TT ở hai nghiên cứu là tương đương nhau.

Đặc biệt, sự phân bố tỷ lệ % các kiểu gen trong kết quả nghiên cứu của Ziolkowska Suchanek và cộng sự thì có ý nghĩa thống kê, còn chúng tôi thì chưa có ý nghĩa thống kê. Điều này có thể cũng là do cỡ mẫu của chúng tôi còn hạn chế, nhưng hơn hết bước đầu chúng tôi đã ghi nhận đặc điểm đa hình đơn nucleotide rs2869967 và rs2869966 đã mở ra hướng nghiên cứu mới để chứng minh loại biến dị di truyền này ở người Việt Nam.



Hình 4.8: Biểu đồ so sánh các kiểu gen rs2869967 với nghiên cứu của Ziolkowska Suchanek ở bệnh nhân BPTNMT [59]

Đa hình đơn nucleotide rs17014601 là một trong những biến dị di truyền được quan tâm và nghiên cứu nhiều nhất ở gen FAM13A trên bệnh nhân BPTNMT. Năm 2018, tại Trung Quốc, nhóm tác giả Zhang Y và cộng sự đã dùng phương pháp nghiên cứu bệnh chứng để xác định một số đặc điểm đa hình đơn nucleotide trên gen FAM13A, trong đó có rs17014601 được phân tích khá nhiều dữ liệu liên quan BPTNMT [108]. Từ đó, chúng tôi cũng xác định rs17014601 là một trong những biến dị hàng đầu sẽ tập trung trong nghiên cứu này.

Theo kết quả bảng 4.3, ở nhóm bệnh nhân BPTNMT trong nghiên cứu của chúng tôi và tác giả Zhang Y thì các giá trị tỷ lệ % các kiểu gen tương đồng với nhau, cụ thể kiểu gen dị hợp tử CT chiếm tỷ lệ cao nhất, kế đến là đồng hợp tử TT và CC. Tương tự, khi so sánh kết quả hai nhóm chúng ở cả hai nghiên cứu thì cũng có kết quả khá tương đồng với nhau về tỷ lệ % kiểu

hình TT chiếm tỷ lệ cao nhất và kiểu hình CC chiếm tỷ lệ thấp nhất và rất tương đồng nhau. Đặc biệt, trong mỗi nghiên cứu của chúng tôi và nhóm tác giả Zhang Y đều có đặc điểm chung rất quan trọng đó là đặc điểm phân bố tỷ lệ phần trăm kiểu gen khi so sánh nhóm bệnh và nhóm chứng đều chứng minh có ý nghĩa thống kê, đây là một trong điểm mới và có ý quan trọng trong nghiên cứu của chúng tôi.

Ngoài ra, chúng tôi đã phân tích và kiểm tra tỷ lệ các kiểu gen rs17014601 trong nghiên cứu của chúng tôi ở nhóm bệnh và nhóm chứng đều thoả điều kiện mang tính chất đại diện quần thể nghiên cứu trên cơ sở đạt cân bằng Hardy Weinberg.

Như vậy có thể khẳng định biến dị di truyền rs17014601 là có ở người Việt Nam và có sự khác biệt giữa người bệnh BPTNMT và người bình thường không mắc BPTBNMT.

Bảng 4.3 So sánh đặc điểm rs17014601 với kết quả nghiên cứu của nhóm tác giả Zhang và cộng sự [108]

Kiểu gen rs17014601	Chúng tôi			Zhang và cộng sự [108]		
	Nhóm bệnh n=80	Nhóm chứng n=80	p	Nhóm bệnh n=479	Nhóm chứng n=596	p
TT	45,0%	65,0%	0,034	42,4%	53,9%	<0,001
CT	46,3%	27,5%		48,4%	37,3%	
CC	8,8%	7,5%		9,2%	8,9%	

4.4 Môi liên quan giữa đa hình đơn nucleotide của gen FAM13A trong BPTNMT và tình trạng RLTK phổi

4.4.1 Môi liên quan đặc điểm đa hình đơn nucleotide gen FAM13A với nguy cơ BPTNMT

Dựa trên kết quả đặc điểm kiểu gen của các đa hình đơn nucleotide của gen FAM13A, chúng tôi tiến hành đã phân tích thống kê tìm hiểu mối liên quan của từng kiểu gen ở mỗi SNP với nguy cơ mắc BPTNMT, trong quá trình phân tích ngoài việc xét theo từng kiểu gen thì chúng tôi có tiến hành so sánh theo kiểu xây dựng mô hình di truyền trội và mô hình lặn ở nhóm bệnh và nhóm chứng ở các SNP.

Mối liên quan giữa rs7671167 với nguy cơ BPTNMT

Nhóm tác giả Ziolkowska Suchanek và cộng sự đã tìm được mối liên quan có ý nghĩa thống kê khi phân tích đặc điểm phân bố các kiểu gen của rs7671167 ở nhóm bệnh và nhóm chứng, kết quả tác giả đã cho thấy kiểu gen đồng hợp tử CC ít có nguy cơ mắc BPTNMT hơn với OR=0,19 (0,09-0,37) và giá trị $p < 0,0001$ [60]. Một nghiên cứu khác tương tự của Xie và cộng sự, tác giả cũng đã chứng minh kiểu gen CC cũng ít có nguy cơ mắc BPTNMT hơn với OR=0,58 (0,34-0,99) với giá trị $p = 0,046$ [65]. Phân tích tương tự nghiên cứu của hai nhóm tác giả trên, nghiên cứu của chúng tôi cho thấy kiểu gen CC có giá trị OR=0,53 (0,2-1,4) và giá trị $p > 0,05$; như vậy mặc dù chúng tôi đã ghi nhận đặc tính ít nguy cơ mắc BPTNMT của kiểu gen CC, nhưng kết quả giá trị p của chúng tôi chưa đạt ngưỡng có ý nghĩa thống kê, tuy nhiên giá trị mức độ nguy cơ OR của nghiên cứu chúng tôi và nhóm tác giả Xie là tương đồng nhau.

Tiến hành xây dựng mô hình di truyền trội và mô hình di truyền lặn để phân tích tìm hiểu mối liên quan với BPTNMT. Theo nghiên cứu của chúng

tôi đối tượng có kiểu gen TT có nguy cơ mắc BPTNMT nhiều hơn đối tượng có kiểu hình theo mô hình trội với $OR_{TT/(CC+CT)}=1,295$; $CI_{95\%}=0,639-2,627$, tuy nhiên kết quả này chưa có ý nghĩa thống kê. Mặc dù vậy nhận định này tương đồng với kết quả nghiên cứu của Ziolkowska Suchanek, tác giả này đã chứng minh tương tự đối tượng có kiểu gen theo mô hình di truyền trội ít có nguy cơ mắc BPTNMT hơn với giá trị $OR_{CC/(TT+CT)}=0,54$; $CI_{95\%}=0,36-0,79$ với giá trị $p=0,0015$. Ngoài ra, trong nghiên cứu của chúng tôi đã xác định đặc điểm tần suất alen ở các nhóm nghiên cứu của rs7671167 và chưa ghi nhận mang ý nghĩa thống kê liên quan nguy cơ mắc BPTNMT, trong khi đó Yipeng Ding đã nghiên cứu trên 234 đối tượng BPTNMT, kết quả chứng minh alen T có liên quan đến việc tăng nguy cơ mắc BPTNMT với giá trị $OR=1,58$; $CI_{95\%}=1,05-2,38$ với $p=0,028$; điều này có thể do cỡ mẫu của chúng tôi còn hạn chế và đặc biệt yếu tố di truyền, dân tộc ở hai nghiên cứu chưa tương đồng với nhau [110].

Mối liên quan giữa rs2869967 và rs2869966 với nguy cơ BPTNMT

Ở rs2869967, kiểu gen dị hợp CT có tỷ lệ cao nhất ở nhóm bệnh và nhóm chứng. Tiến hành phân tích theo mô hình di truyền cho thấy kiểu gen đồng hợp CC có nguy cơ mắc BPTNMT cao hơn so với các kiểu gen còn lại ở mô hình di truyền lặn ($OR_{CC/(TT+CT)}=1,350$; $CI_{95\%}=0,630-2,891$), kiểu gen đồng hợp TT có nguy cơ mắc BPTNMT thấp hơn so với các kiểu gen còn lại ở mô hình di truyền trội ($OR_{TT/(CC+CT)}=0,932$; $CI_{95\%}=0,446-1,944$)

Tương tự, đối với rs2869966 có đặc điểm kiểu gen dị hợp CT có tỷ lệ cao nhất ở nhóm bệnh và nhóm chứng. Kiểu gen đồng hợp CC có nguy cơ mắc BPTNMT thấp hơn so với các kiểu gen còn lại, còn ở mô hình di truyền lặn ($OR_{CC/(TT+CT)}=0,932$; $CI_{95\%}=0,447-1,944$), kiểu gen đồng hợp TT có nguy cơ mắc BPTNMT cao hơn so với các kiểu gen còn lại ở mô hình di truyền trội ($OR_{TT/(CC+CT)}=1,350$; $CI_{95\%}=0,630-2,891$)

So sánh kết quả nghiên cứu của kiểu gen rs2869967 của chúng tôi với nhóm tác giả Ziolkowska Suchanek, chúng tôi ghi nhận có sự tương đồng về tỷ lệ % kiểu gen CC ở nhóm bệnh và nhóm chứng, đặc biệt Ziolkowska Suchanek và cộng sự đã chứng minh đối tượng có kiểu gen đồng hợp CC có nguy cơ mắc BPTNMT cao với $OR= 2,41$; $CI95\%=1,44-4,05$, trong khi đó nghiên cứu của chúng tôi mặc dù tương đồng đặc điểm phân bố kiểu gen CC ở hai nhóm nhưng chưa ghi nhận có ý nghĩa thống kê, điều này có thể do ảnh hưởng của cỡ mẫu và một số yếu tố nhân trắc trên đối tượng nghiên cứu của chúng tôi [59], [60].

Mối liên quan giữa rs17014601 với nguy cơ BPTNMT

Trong lĩnh vực nghiên cứu gen FAM13A của BPTNMT, ngoài đa hình đơn nucleotide rs7671167 được nghiên cứu nhiều thì bên cạnh đó còn có rs17014601, các nhà khoa học đã tiến hành tìm hiểu và phát hiện có giá trị liên quan kiểu gen của rs17014601 trong BPTNMT.

Kết quả ở bảng 3.13, kiểu gen TT, CT, CC ở nhóm bệnh và nhóm chứng trong nghiên cứu của chúng tôi lần lượt là 45,0%; 46,3%; 8,8% và 65,0%; 27,5%; 7,5%. Theo đó, tỷ lệ % kiểu gen CT chiếm tỷ lệ cao nhất ở nhóm bệnh, còn nhóm chứng thì kiểu gen TT chiếm ưu thế, sự khác biệt về đặc điểm phân bố kiểu gen TT và CT ở hai nhóm nghiên cứu là khác biệt. Tuy nhiên điều đáng ghi nhận là chúng tôi đã phân tích tương quan và thấy rằng đối tượng có kiểu gen dị hợp tử CT có nguy cơ mắc BPTNMT cao gấp 2,4 lần và với $p=0,010$; $OR=2,429$; $CI95\%=1,234-4,783$. Kết quả nghiên cứu này tương tự với kết quả của nhóm tác giả Zhang Y và cộng sự cũng đã chứng minh kiểu gen dị hợp tử CT có nguy cơ mắc BPTNMT cao gấp 1,65 lần và với $p=0,0001$; $OR=1,65$; $CI95\%=1,28-2,13$.

Ngoài ra, chúng tôi cũng tiến hành phân tích mối liên quan theo mô hình di truyền trội và di truyền lặn. Kết quả ghi nhận kiểu gen đồng hợp TT

có nguy cơ mắc BPTNMT thấp hơn so với các kiểu gen còn lại ở mô hình di truyền trội ($ORTT/(CC+CT)= 0,441$; $CI95\%=0,233-0,833$), sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê ($p=0,012$). Nghiên cứu của Zhang Y và cộng sự cũng có kết quả tương tự chúng tôi, tuy nhiên tác giả mô tả theo dạng đối tượng có kiểu gen theo mô hình di truyền trội như CT hoặc CC thì có nguy cơ mắc BPTNMT cao hơn gấp 1,59 lần với $p=0,0002$; $OR=1,59 (1,25-2,02)$ [108].

Như vậy việc xác định được có biến dị di truyền rs17014601 và đặc điểm nguy cơ mắc BPTNMT của kiểu gen CT, đồng thời tương quan trong mô hình di truyền trội cũng đã chứng minh có liên quan đối với nguy cơ mắc BPTNMT đã cho thấy hướng nghiên cứu mới quan trọng, khả thi trong việc tìm hiểu về yếu tố di truyền đối với BPTNMT.

4.4.2 Mối liên quan giữa đa hình đơn nucleotide (SNP) của gen FAM13A với đặc điểm thông khí phổi và một số chỉ số hô hấp ký

4.4.2.1 Liên quan với đặc điểm thông khí phổi

Suy giảm chức năng thông khí phổi là một trong những thay đổi quan trọng xuất phát từ tình trạng tắc nghẽn mạn tính đường thở và có thể phối hợp tình trạng rối loạn thông khí hạn chế ở bệnh nhân BPTNMT. Dựa vào xác định được tính đa hình đơn nucleotide trong nghiên cứu, chúng tôi đã tiếp tục phân tích tìm hiểu mối liên quan với tình trạng rối loạn thông khí và một số chỉ số hô hấp ký ở các đối tượng nghiên cứu để có thêm dữ liệu khoa học hoàn toàn mới về biến dị di truyền và chức năng thông khí phổi [79].

Chúng tôi tiến hành xác định và so sánh tần số alen C và T ở hai nhóm nghiên cứu đối với nhóm có và không có RLTK hạn chế. Kết quả thu được ở đối tượng có RLTK hạn chế, alen T có tần suất thường gặp hơn alen C, ngoại trừ rs2869967. Tương tự ở đối tượng không có RLTK hạn chế, alen C có tần suất ít gặp hơn alen T, ngoại trừ rs2869966, ngoài ra nghiên cứu của chúng tôi chưa tìm được sự khác biệt mang ý nghĩa thống kê về tình trạng RLTK hạn

chế với tần số alen C và T ở các SNP. Hiện chưa tìm được nghiên cứu có so sánh về tần số alen C và T tương tự chúng tôi, mà đa phần các nghiên cứu đánh giá về kiểu gen là chính và cùng với các chỉ số hô hấp ký, do đó hạn chế khi chúng tôi chưa có dữ liệu so sánh về vấn đề này.

Ở 35 bệnh nhân RLTK hạn chế thuộc nhóm BPTNMT có đặc điểm tỷ lệ kiểu gen dị hợp tử CT chiếm tỷ lệ cao nhất trong các kiểu gen ở hầu hết các SNP, tương tự ở nhóm 45 bệnh nhân không RLTK còn lại cùng nhóm BPTNMT cũng có đặc điểm tần số kiểu gen CT chiếm ưu thế so với kiểu gen đồng hợp CC và TT.

Ở nhóm có RLTK hạn chế và nhóm không có RLTK hạn chế đều có đặc điểm kiểu gen dị hợp CT chiếm tỷ lệ cao nhất, ngoại trừ rs17014601 ở nhóm chúng không có RLTK hạn chế. Trên 80 đối tượng nhóm chúng, sự phân bố kiểu gen ở nhóm có và không có RLTK hạn chế cũng không có khác biệt nhiều so với nhóm BPTNMT, ngoại trừ kiểu gen TT và CT của rs17014601 ở nhóm chúng không tương đồng với các SNP và kiểu gen khác. Do cỡ mẫu chung chưa lớn dẫn đến số lượng đối tượng có RLTK hạn chế ở mỗi nhóm nghiên cứu còn ít nên tương tự khi phân tích về alen với tình trạng RLTK hạn chế, chúng tôi cũng chưa tìm thấy có mối liên quan có ý nghĩa thống kê về phân bố các kiểu gen ở các SNP gen FAM13A với tình trạng RLTK hạn chế ở 2 nhóm nghiên cứu.

Theo GOLD, chẩn đoán xác định BPTNMT quan trọng cần đánh giá tình trạng tắc nghẽn mạn tính đường thở để đánh giá nguy cơ và có chiến lược quản lý, điều trị hiệu quả. Do đó, đặc trưng trên nhóm BPTNMT chúng tôi tiến hành phân tích alen và kiểu gen theo mức độ nghẽn tắc ở 4 nhóm: nhóm 1 (mức độ nhẹ), nhóm 2 (mức độ trung bình), nhóm 3 (mức độ nặng) và nhóm 4 (mức độ rất nặng). Theo kết quả bảng 3.15, tần số alen T luôn luôn chiếm tỷ lệ cao hơn alen C ở nhóm BPTNMT mức độ 1 và mức độ 2 ở tại rs7671167,

và rs17014601, ngoài ra nhóm BPTNMT mức độ 3, tần số alen C chiếm tỷ lệ cao hơn alen T ở rs7671167 và rs2869966. Như vậy có sự chênh lệch khá lớn về tỷ lệ alen C và T ở mỗi nhóm đối tượng theo mức độ tắc nghẽn của bệnh nhân BPTNMT, ngoại trừ mức độ 4 có quá ít đối tượng để phân tích. Sự phân bố tần suất alen ở các SNP tại các nhóm đối tượng BPTNMT chưa ghi nhận khác biệt mang ý nghĩa thống kê.

Chúng tôi tiến hành đánh giá tần số kiểu gen ở các mức độ nghẽn tắc của BPTNMT đã ghi nhận cả ba đa hình đơn nucleotide rs7671167, rs2869967 và rs2869966 đều có chung đặc điểm tỷ lệ % kiểu gen dị hợp tử CT chiếm tỷ cao hơn so với hai kiểu gen đồng hợp còn lại ở tất cả các mức độ nghẽn tắc đường dẫn khí. Tuy nhiên, nhóm BPTNMT mức độ 2 ở rs17014601 có tỷ lệ % kiểu gen TT và CT khá tương đồng nhau lần lượt là 46,9% và 42,9%, điều này khác biệt so với các SNP còn lại trong nghiên cứu ở cùng mức độ nghẽn tắc và điều này phù hợp với đặc điểm chung về tần số kiểu gen ở 80 bệnh nhân BPTNMT.

Như vậy, ở các nhóm mức độ tắc nghẽn của bệnh nhân BPTNMT có đặc điểm % kiểu gen CT chiếm tỷ lệ cao nhất ở các SNP nghiên cứu, ngoại trừ rs17014601 có kiểu gen TT cao nhất ở nhóm mức độ trung bình và rất nặng. Chưa ghi nhận mang ý nghĩa thống kê về đặc điểm phân bố kiểu gen của các SNP trên gen FAM13A của bệnh nhân BPTNMT.

4.4.2.2 Liên quan với một số chỉ số hô hấp ký

Dựa vào việc xác định được đặc điểm đa hình đơn nucleotide các SNP và dữ liệu giá trị trung bình của một số thông số hô hấp từ kết quả đo hô hấp ký, chúng tôi tiến hành phân tích tìm hiểu mối liên quan giữa các kiểu gen với một số chỉ số hô hấp ký như VC, FEV, FEV1, PEF, FEF25-75 và chỉ số Tiffeneau. Theo đó, giá trị trung bình % so với trị số dự đoán của hầu hết các chỉ số hô hấp ký ở tất cả các kiểu gen TT, CT và CC đều cho kết quả giá trị

trung bình của nhóm bệnh thấp hơn so với nhóm chứng, tuy nhiên mối liên quan có ý nghĩa thống kê chỉ có ở một số chỉ số ở vài kiểu gen của SNP.

Giá trị trung bình VC ở ở mỗi nhóm bệnh và nhóm chứng ở từng SNP chưa ghi nhận sự khác biệt có ý nghĩa thống kê. Tuy nhiên theo bảng 3.18, khi tiến hành so sánh từng kiểu gen giữa nhóm bệnh và nhóm chứng thì chúng tôi ghi nhận được ở đối tượng có kiểu gen TT của rs7671167, rs2869966 và kiểu gen CC của rs2869967 có đặc điểm giá trị trung bình VC của nhóm bệnh thấp hơn nhóm chứng có ý nghĩa thống kê với p lần lượt là 0,006; 0,021 và 0,021. Theo bảng 3.23, giá trị trung bình FVC giữa các kiểu gen trong mỗi SNP ở mỗi nhóm nghiên cứu chưa có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê. Có sự khác biệt mang ý nghĩa thống kê giữa 2 nhóm nghiên cứu khi phân tích về giá trị trung bình FVC ở nhóm có kiểu gen TT tại SNP rs7671167 và rs17014601. Đồng thời, khi phân tích kiểu gen dị hợp tử CT ở SNP rs7671167, rs2869967 và rs2869966 cũng tìm được mối liên quan có ý nghĩa thống kê về giá trị trung bình FVC ở nhóm bệnh và nhóm chứng. Như vậy, dung tích phổi có sự suy giảm ở nhóm bệnh so với nhóm chứng ở từng kiểu gen ở các đa hình đơn nucleotide là phù hợp với tác giả Robert Young đã nghiên cứu trước đó hay của Hancock và cộng sự đã chứng minh rs2869967 là một trong các SNP có liên quan đến chỉ số hô hấp ký của bệnh nhân BPTNMT [39], [89].

Theo báo cáo của Cho và cộng sự, các biến thể di truyền của gen FAM13A mặc dù không liên quan đến tình trạng hút thuốc lá nhưng có liên quan đến sự gia tăng của BPTNMT, đặc biệt là sự suy giảm chức năng phổi, ngoài ra GWAS cũng đã đề cập đến khả năng biến thể di truyền có liên quan đến sự suy giảm của giá trị FEV1 đối với BPTNMT [37], [80], [99]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, giá trị trung bình FEV1 giữa các kiểu gen trong mỗi SNP ở mỗi nhóm nghiên cứu chưa có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.

Xie và cộng sự đã tiến hành nghiên cứu dọc kéo dài 18 năm ở các đối tượng BPTNMT để tìm hiểu về sự suy giảm chức năng phổi trong đó có giá trị FEV1 và phân tích mối liên quan với SNP [65], theo Xie có sự suy giảm FEV1 ở mọi đối tượng trong 18 năm và sự suy giảm này phụ thuộc vào nhóm đối tượng và kiểu gen SNP, ở rs7671167, việc giảm FEV1 xảy ra thường xuyên hơn ở các đối tượng BPTNMT có kiểu gen CC so với CT và TT, điều này hoàn toàn trùng khớp với kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng đã ghi nhận sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ở cả ba kiểu gen ở rs7671167. Tương tự kiểu gen CT của rs2869967 và rs2869966 có đặc điểm giá trị trung bình FEV1 nhóm bệnh thấp hơn nhóm chứng có ý nghĩa thống kê, nhóm tác giả Ziolkowska Suchanek và cộng sự cũng ghi nhận giá trị trung bình FEV1 ở nhóm bệnh thấp hơn nhóm chứng ở cả ba kiểu gen CC, CT và TT. Như vậy sự suy giảm chức năng FEV1 ở nhóm bệnh trên từng kiểu gen đã có ở một số đa hình đơn nucleotide của gen FAM13A [59]. Đa hình đơn nucleotide rs17014601 là một trong những SNP được quan tâm nhiều trong BPTNMT, chúng tôi ghi nhận có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về giá trị trung bình FEV1 của 2 nhóm nghiên cứu tại kiểu gen TT và CT với p lần lượt là 0,004 và 0,002; đặc điểm này phù hợp với mối liên quan của rs17014601 với nguy cơ mắc BPTNMT.

Tiến hành phân tích tương tự giá trị FEF25-75 và PEF như kết quả ở bảng 3.21 và bảng 3.22, chúng tôi chưa tìm thấy mối liên quan mang ý nghĩa thống kê về kiểu gen các SNP với giá trị trung bình của FEF25-75 và PEF, ngoại trừ ở rs17014601 kiểu gen CT có giá trị trung bình PEF của nhóm bệnh thấp hơn nhóm chứng có ý nghĩa thống kê với $p=0,050$;

FEV1/FVC là một trong những chỉ số quan trọng trong chẩn đoán BPTNMT. Kết quả chúng tôi ghi nhận giá trị trung bình chỉ số FEV1/FVC ở

các kiểu gen trong mỗi SNP tại mỗi nhóm nghiên cứu chưa có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.

Ở rs2869967, giá trị trung bình FEV1/FVC ở nhóm bệnh dao động trong khoảng 58-63% ở các kiểu gen, kết quả này khá tương đồng với nghiên cứu của Ziolkowska Suchanek và cộng sự. Ngoài ra, kết quả chúng tôi đáng khích lệ khi ghi nhận được giá trị trung bình chỉ số FEV1/FVC ở nhóm bệnh thấp hơn nhóm chứng có ý nghĩa thống kê ở hầu hết các kiểu gen của các SNP ngoại trừ kiểu gen CC của rs17014601, tính chất này cũng tương tự Ziolkowska Suchanek đã nghiên cứu [59]. Bên cạnh đó, chúng tôi cũng đã ghi nhận đặc điểm tương tự trong nghiên cứu của chúng tôi với nhóm tác giả Wang B và cộng sự về đặc điểm đa hình đơn nucleotide của rs2869967 và rs2869966 với giá trị trung bình của chỉ số FEV1/FVC.

Như vậy, qua phân tích mối liên quan các kiểu gen ở mỗi đa hình đơn nucleotide với một số giá trị trung bình của các chỉ số hô hấp ký, chúng tôi đã ghi nhận có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ở nhóm bệnh và nhóm chứng ở một số kiểu gen đối với đặc điểm của SNP, đây là một trong những gợi ý quan trọng để tiếp tục nghiên cứu về liên quan về biến dị di truyền và chức năng phổi, đặc biệt là ở bệnh nhân BPTBMT tại Việt Nam.

KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu trên 160 đối tượng ở nhóm bệnh và nhóm chứng. Chúng tôi rút ra một số kết luận như sau:

1. Đặc điểm lâm sàng, chức năng thông khí phổi ở bệnh nhân BPTNMT

Tỷ lệ bệnh nhân BPTNMT có triệu chứng ho, khạc đàm, khò khè, khó thở, ran rít, ran ngáy, ran ẩm, ran nổ, giảm âm phế bào, chịu tác động của chất đốt sinh khói, bụi khói nghề nghiệp và lao phổi cũ lần lượt là 86,3%; 76,3%; 66,3%; 78,8%; 20%; 21,3%; 13,8%; 20%; 83,8%; 6,3%; 11,3% và 21,3%.

Tỷ lệ bệnh nhân BPTNMT được phân loại theo GOLD thuộc nhóm A, B, C, D lần lượt là 20%; 48,8%; 11,3% và 20%

Giá trị trung bình (%) của VC, FVC, FEV1, FEF25-75, PEF, chỉ số Tifeneau ở bệnh nhân BPTNMT lần lượt là $78,3 \pm 12,8$; $78,3 \pm 13,1$; $64,4 \pm 17,2$; $47,0 \pm 21,5$; $48,4 \pm 17,8$ và $60,2 \pm 11,7$. Giá trị trung bình của nhóm bệnh đều thấp hơn nhóm chứng và có ý nghĩa thống kê.

2. Đặc điểm đa hình đơn nucleotide rs7671167, rs2869967, rs2869966 và rs17014601 của gen FAM13A trong BPTNMT

Tỷ lệ alen C của rs7671167, rs2869967, rs2869966, rs17014601 ở nhóm bệnh và nhóm chứng tương ứng lần lượt là 45%; 50,6%; 49,4%; 31,9% và 47,5%; 47,5%; 52,5%; 21,3%.

Tỷ lệ alen T của rs7671167, rs2869967, rs2869966, rs17014601 ở nhóm bệnh và nhóm chứng tương ứng lần lượt là 55%; 49,4%; 50,6%; 68,1% và 52,5%; 52,5%; 47,5%; 78,8%

Ở SNP rs17014601, đặc điểm phân bố alen T và C ở nhóm bệnh và nhóm chứng khác biệt có ý nghĩa thống kê.

Tỷ lệ kiểu gen TT, CT, CC của rs7671167, rs2869967, rs2869966, rs17014601 ở nhóm BPTNMT lần lượt là 28,8%; 57,5%; 13,8% và 22,5%; 53,8%; 23,8% và 23,8%; 53,8%; 22,5% và 45,0%; 46,3%; 8,8%.

Ở rs17014601, kiểu gen CT có tỷ lệ cao nhất ở nhóm bệnh và khác biệt có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng ($p=0,010$), ($OR=2,429$; $CI_{95\%}=1,234-4,783$).

3. Mối liên quan đặc điểm đa hình các SNP của gen FAM13A với nguy cơ BPTNMT và tình trạng RLTK phổi

Ở FAM13A-rs17014601, kiểu gen đồng hợp TT có nguy cơ mắc BPTNMT thấp hơn so với các kiểu gen còn lại ở mô hình di truyền trội ($OR_{TT/(CC+CT)}=0,441$; $CI_{95\%}=0,233-0,833$), sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê ($p=0,012$).

Kiểu gen TT của rs7671167, rs2869966 và kiểu gen CC của rs2869967 có đặc điểm giá trị trung bình VC của nhóm bệnh thấp hơn nhóm chứng có ý nghĩa thống kê với p lần lượt là 0,006; 0,021 và 0,021.

Có sự khác biệt mang ý nghĩa thống kê giữa 2 nhóm nghiên cứu khi phân tích về giá trị trung bình FVC ở nhóm có kiểu gen TT tại SNP rs7671167 và rs17014601. Kiểu gen dị hợp tử CT ở rs7671167, rs2869967 và rs2869966 cũng tìm được mối liên quan có ý nghĩa thống kê về giá trị trung bình FVC ở nhóm bệnh và nhóm chứng.

Ở rs7671167, tại mỗi kiểu gen đều có sự khác biệt mang ý nghĩa thống kê về giá trị trung bình FEV1 của nhóm bệnh và nhóm chứng. Kiểu gen CT của rs2869967 và rs2869966 có đặc điểm giá trị trung bình FEV1 nhóm bệnh thấp hơn nhóm chứng có ý nghĩa thống kê. Ở rs17014601, có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về giá trị trung bình FEV1 của 2 nhóm nghiên cứu tại kiểu gen TT và CT với p lần lượt là 0,004 và 0,002.

Giá trị trung bình chỉ số Tiffeneau ở nhóm bệnh thấp hơn nhóm chứng có ý nghĩa thống kê ở hầu hết các kiểu gen của các SNP ngoại trừ kiểu gen CC của rs17014601.

KIẾN NGHỊ VÀ ĐỀ XUẤT

1. Ở bệnh nhân BPTNMT, cần thường xuyên theo dõi, đánh giá suy giảm các chỉ số VC trên đôi tượng có kiểu gen TT của rs7671167, rs2869966 và kiểu gen CC của rs2869967; và chỉ số FEV1 trên người có kiểu gen CT của rs2869967 và rs2869966 vì các chỉ số này có giá trị trung bình ở nhóm BPTNMT thấp hơn nhóm chứng.

2. Nghiên cứu xây dựng mô hình tầm soát, phát hiện sớm bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính dựa vào đặc điểm alen và kiểu gen, đặc biệt là kiểu gen CT ở rs17014601 của gen FAM13A có nguy cơ mắc BPTNMT cao hơn so với người bình thường

3. Một số SNP chưa tìm được ý nghĩa thống kê, do đó chúng tôi cần xem xét nghiên cứu thêm với cỡ mẫu lớn hơn.

CÁC CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN

1. Đã công bố bài báo tên “*Đặc điểm đa hình rs7671167 gen FAM13A với một số chỉ số hô hấp ký ở bệnh nhân bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính*” trên tạp chí Y học Việt Nam, tập 527, số 1B, 06/2023.

2. Đã công bố bài báo tên “*Single Nucleotide Polymorphisms of FAM13A Gene in Chronic Obstructive Pulmonary Disease - A Case Control Study in Vietnam*” trên tạp chí Advances in Respiratory Medicine được xếp Q3 trong Scopus, 91(3), 268-277; <https://doi.org/10.3390/arm91030021>

TÀI LIỆU THAM KHẢO**TIẾNG VIỆT**

1. Lê Khắc Bảo (2012), "Giá trị bảng điểm đánh giá lâm sàng COPD trong đánh giá bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính", *Tạp chí Y học Thành phố Hồ Chí Minh*. 16(1), pp. 58-63.
2. Ngô Quý Châu, Lương Ngọc Khuê (2023), *Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính*, Cục Quản lý khám chữa bệnh, Editor^Editors, Bộ Y tế, Hà Nội.
3. Trần Ngọc Dung, Đỗ Hoàng Long (2021), *Giáo trình Sinh lý bệnh - Miễn dịch*, Trường Đại học Y Dược Cần Thơ.
4. Lê Nhật Huy (2023), *Nghiên cứu đặc điểm dịch tễ học lâm sàng và đánh giá kết quả can thiệp điều trị bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính tại tỉnh Nghệ An*, Luận án tiến sỹ y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
5. Trần Quang Hưng, Đoàn Thị Phương Lan (2022), "Nhận xét dung tích toàn phổi ở bệnh nhân bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính điều trị ngoại trú tại trung tâm hô hấp bệnh viện Bạch Mai", *Tạp chí y học Việt Nam*. 521(1), pp. 306-310.
6. Vũ Quang Hưng, Cáp Minh Đức, Phan Thị Hoài Thu, Nguyễn Thế Anh, Phạm Văn Thức, Chu Khắc Tân (2022), "Thực trạng quản lý điều trị bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính ngoại trú tại bệnh viện phổi Hải Dương năm 2021", *Tạp chí Y dược học Hải Phòng*.
7. Phạm Hoàng Khánh, Nguyễn Thị Lệ (2012), "Đánh giá chức năng hô hấp ở bệnh nhân bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính, điều trị theo GOLD", *Y học Thành Phố Hồ Chí Minh*. 16(1), pp. 64-68.
8. Nguyễn Trung Kiên, Trần Thái Thanh Tâm (2022), *Giáo trình Sinh lý học*, Nhà xuất bản Y học.
9. Thái Thị Thùy Linh, Lê Thị Tuyết Lan (2012), "Ứng dụng bộ câu hỏi CAT phiên bản tiếng việt để đánh giá chất lượng cuộc sống ở bệnh nhân bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính", *Y học Thành Phố Hồ Chí Minh*. 16(1), pp. 33-38.

10. Đỗ Hoàng Long, Trịnh Thị Hồng Cùa (2021), *Giáo trình Y sinh học phân tử*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
11. Đinh Văn Luân (2019), *Đặc điểm rối loạn thông khí của bệnh nhân bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính có giãn phế nang*, Luận văn tốt nghiệp bác sỹ đa khoa, Trường Đại học Y Hà Nội.
12. Trần Thiện Luân, Lê Thị Tuyết Lan (2008), "Đặc điểm về dữ liệu bệnh nhân bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính", *Y học Thành Phố Hồ Chí Minh*. 12(1), pp. 85-89.
13. Phan Thu Phương (2010), *Nghiên cứu dịch tễ học bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính trong dân cư ngoại thành thành phố Hà Nội và tỉnh Bắc Giang*, Luận án tiến sĩ y học, Trường Đại Học Y Hà Nội.
14. Nguyễn Văn Tâm (2021), "Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng và chức năng thông khí phổi của bệnh nhân bị bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính điều trị tại viện y học biển", *Tạp chí y học Việt Nam*. 509.
15. Nguyễn Thị Thu Thảo (2021), *Nghiên cứu đặc điểm một số kiểu hình và kết quả điều trị bệnh nhân bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính ngoài đợt cấp có chỉ định kháng viêm đường hít tại Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Cần Thơ và Bệnh viện Hoàn Mỹ Cửu Long năm 2020-2021*, Luận văn chuyên khoa cấp II, Trường Đại học Y Dược Cần Thơ.
16. Nguyễn Thị Thu Thảo, Võ Thị Kim Hoàng, Võ Phạm Minh Thư, Đỗ Thị Thanh Trà (2021), "Tình hình, đặc điểm một số kiểu hình bệnh nhân bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính ngoài đợt cấp tại Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Cần Thơ", *Tạp chí y dược học Cần Thơ*. 39, pp. 192-198.
17. Lê Minh Thắng (2021), *Nghiên cứu tình hình, chất lượng cuộc sống và kết quả quản lý điều trị bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính ngoài đợt cấp tại Bệnh viện 30 tháng 4 tỉnh Sóc Trăng năm 2020-2021*, Luận văn Tiến sĩ, Trường Đại học Y Dược Cần Thơ.
18. Tạ Bá Thắng, Đào Ngọc Bằng, Đồng Khắc Hưng, (2017), "Thay đổi các thông số chức năng hô hấp đo bằng phương pháp thể tích ký thân ở bệnh

- nhân bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính ngoài đợt cấp", *Thời sự y học*. 03, pp. 72-76.
19. Nguyễn Thanh Thủy, Nguyễn Huy Bình, Phan Thu Phương, Phạm Cẩm Phương, Ngô Trường Sơn, Lê Việt Nam, Nguyễn Đức Nghĩa, Đặng Thành Đô, Đào Ngọc Phú, Ngô Quý Châu, (2021), "Nhận xét kết quả lâm sàng và chức năng thông khí sau điều trị bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính bằng tế bào gốc tự thân từ mô mỡ", *Tạp chí Nghiên cứu y học*. 137(1), pp. 146-157.
 20. Phan Thanh Thủy, Vũ Văn Giáp, Lê Thị Tuyết Lan, Nguyễn Việt Nhung, Ngô Quý Châu, (2023), "Đặc điểm lâm sàng và tỷ lệ đợt cấp bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính của người bệnh tại một số đơn vị quản lý ngoại trú", *Tạp chí Nghiên cứu y học*. 160(12V1), pp. 228-236.
 21. Võ Phạm Minh Thư (2016), *Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, tác nhân vi sinh và một số dấu ấn sinh học trong đợt cấp bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính*, Luận án tiến sĩ y học, Học viện quân y.
 22. Võ Phạm Minh Thư (2022), "Nghiên cứu đặc điểm bệnh nhân bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính giai đoạn ổn định được điều trị với thuốc kháng muscarinic tác dụng kéo dài đơn trị tại Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Cần Thơ", *Tạp chí y dược học Cần Thơ*. 52.
 23. Võ Phạm Minh Thư, Nguyễn Thị Diễm (2022), *Giáo trình nội bệnh lý*, , ed. Trường Đại học Y Dược Cần Thơ, Nhà xuất bản y học.
 24. Nguyễn Công Trung (2021), *Nghiên cứu Matrix metalloproteinase-12 (MMP-12) trong bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính*, Luận án tiến sĩ y học, Đại Học Y Dược TP. Hồ Chí Minh, Hồ Chí Minh.
 25. Alberto Papi, Bianca Beghe, Leonardo Fabbri (2021), "Rate of Decline of FEV1 as a Biomarker of Survival", *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, pp. 663-665.
 26. Ali Altalag, Jeremy Road, Pearce Wilcox (2009), *Pulmonary Function Tests in Clinical Practice, Spirometry*, Springer Nature.

27. Ana Maria B Menezes, Rogelio Perez-Padilla, José Roberto B Jardim, Adriana Muiño, Maria Victorina Lopez, et al (2005), "Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (the PLATINO study): a prevalence study", *Lancet*. 366(9500), pp. 1875-81.
28. Anees Ur Rehman, Shahid Shah, Ghulam Abbas, Sabariah Noor Harun, Sadia Shakeel, Rabia Hussain, et al (2021), "Assessment of risk factors responsible for rapid deterioration of lung function over a period of one year in patients with chronic obstructive pulmonary disease", *Nature*. 11(1).
29. Anthony Tam, Pascal Leclair, Ling Vicky Li, Chen X. Yang, Xuan Li, Dominik Witzigmann, Jayesh A. Kulkarni, et al (2021), "FAM13A as potential therapeutic target in modulating TGF- β -induced airway tissue remodeling in COPD", *American Journal of Physiology Lung Cellular and Molecular Physiology*. 321.
30. Barbara P Yawn, Peter Wollan, Matthew Rank (2013), "Exacerbations in the pre- and post-COPD diagnosis periods", *Pragmat Obs Res*. 4, pp. 1-6.
31. Bo Wang, Binmiao Liang, Jing Yang, Jun Xiao, Chunlan Ma, Sicheng Xu, Jianbo Lei, Xuejing Xu, et al (2013), "Association of FAM13A polymorphisms with COPD and COPD-related phenotypes in Han Chinese", *Clin Biochem*. 46(16-17), pp. 1683-8.
32. Brian D Hobbs, Kim de Jong, Maxime Lamontagne, Yohan Bossé, Nick Shrine, María Soler Artigas, Louise V Wain, Ian P Hall, Victoria E Jackson, et al (2017), "Genetic loci associated with chronic obstructive pulmonary disease overlap with loci for lung function and pulmonary fibrosis.", *Nature Genetics*. 49, pp. 426-432.
33. Brigham C. Willis, Janice M. Liebler, Katherine Luby-Phelps, Andrew G. Nicholson, Edward D. Crandall, et al (2005), "Induction of epithelial-mesenchymal transition in alveolar epithelial cells by transforming growth factor-beta1: potential role in idiopathic pulmonary fibrosis", *The American Journal of Pathology*. 166(5), pp. 1321-32.

34. Cao Thi My Thuy, Duong Thi Thanh Van, Tran Xuan Quynh, Dinh Chi Thien, Nguyen Thi Hong Tran (2023), "Chronic obstructive pulmonary disease in can tho: clinical characteristics and features of treatment by clinical phenotypes", *Can Tho Journal of Medicine and Pharmacy*. 9(5), pp. 1-8.
35. Charles Fletcher, Richard Peto (1977), "The natural history of chronic airflow obstruction", *British Medical Journal*. 1(6077), pp. 1645-8.
36. Chen Qing, De Vries, Boezen, Heijink (2020), "The role of the COPD susceptibility gene FAM13A in barrier function and pro-inflammatory responses of human airway epithelial cells", *ERJ Open Research*. 59(6).
37. Chihiro Hirano, Shinichiro Ohshimo, Yasushi Horimasu, Hiroshi Iwamoto, Kazunori Fujitaka, Hironobu Hamada, et al (2017), "FAM13A polymorphism as a prognostic factor in patients with idiopathic pulmonary fibrosis", *Respiratory Medicine*. 123, pp. 105-109.
38. D L DeMeo, V J Carey, H A Chapman, J J Reilly, L C Ginns, F E Speizer, S T Weiss, E K Silverman (2004), "Familial aggregation of FEF(25-75) and FEF(25-75)/FVC in families with severe, early onset COPD", *Thorax*. 59(5), pp. 396-400.
39. Dana B Hancock, Mark Eijgelsheim, Jemma B Wilk, Sina A Gharib, Laura R Loehr, Kristin D Marcianti, Nora Franceschini, et al (2010), "Meta-analyses of genome-wide association studies identify multiple loci associated with pulmonary function", *Nat Genet*. 42(1), pp. 45-52.
40. Dave Singh, Alvar Agusti, Antonio Anzueto, Peter Barnes, Jean Bourbeau, Bartolome Celli, Peter Frith, David Halpin, et al (2019), "Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease: the GOLD science committee report 2019", *European Respiratory Journal* 53(5).

41. David A Kaminsky (2023), *Overview of pulmonary function testing in adults*, accessed, from <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-pulmonary-function-testing-in-adults>.
42. David A Lomas, Edwin K Silverma (2001), "The genetics of chronic obstructive pulmonary disease", *Respiratory Research*. 2(1), pp. 20-26.
43. David Chambers, Christopher Huang, Gareth Matthews (2019), "Static Lung Volumes", *Basic Physiology for Anaesthetists*, Cambridge University Press.
44. Davies Adeloye, Peige Song, Yajie Zhu, Harry Campbell, Aziz Sheikh, Igor Rudan (2022), "Global, regional, and national prevalence of, and risk factors for, chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in 2019: a systematic review and modelling analysis", *Lancet Respiratory Medicine*. 10(5), pp. 447-458.
45. Denis E. O'Donnell (2000), "Assessment of bronchodilator efficacy in symptomatic COPD: is spirometry useful?", *Chest*. 117(2).
46. Diana Amariei, Neal Dodia, Janaki Deepak, Stella Hines, Jeffrey Galvin, et al (2019), "Combined Pulmonary Fibrosis and Emphysema: Pulmonary Function Testing and a Pathophysiology Perspective", *Medicina (Kaunas)*. 55(9).
47. Diana Avan Plat, Kim de Jong, Lies Lahousse, Alen Faiz, Judith Vonk, Cleo Van Diemen, Ivana Nedeljkovic, et al (2017), "Genome-wide association study on the FEV(1)/FVC ratio in never-smokers identifies HHIP and FAM13A", *J Allergy Clin Immunol*. 139(2), pp. 533-540.
48. Donghe Li, Woojin Kim, Jahoon An, Soriul Kim, Seungku Lee, Ahra Do, Wonji Kim, Sanghun Lee, et al (2022), "Heritability Analyses Uncover Shared Genetic Effects of Lung Function and Change over Time", *Genes* 13(7).
49. Felix Eisenhut, Lisanne Heim, Sonja Trump, Susanne Mittler, Nina Sopol, Katerina Andreev, Fulvia Ferrazzi, et al (2017), "FAM13A is associated

- with non-small cell lung cancer (NSCLC) progression and controls tumor cell proliferation and survival", *Oncoimmunology*. 6(1), p. e1256526.
50. Frederik van Gemert, Bruce Kirenga, Niels Chavannes, Moses Kanya, Simon Luzige, Patrick Musinguzi, et al (2015), "Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease and associated risk factors in Uganda: a prospective cross-sectional observational study", *Lancet Global Health*. 3(1), pp. e44-51.
 51. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) (2022), "Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease".
 52. Group, Young Soo Shim; Regional COPD Working (2011), "COPD prevalence in 12 Asia-Pacific countries and regions: projections based on the COPD prevalence estimation model", *Respirology*. 8(2), pp. 192-198.
 53. Hawkins G, Mora A (2018), "FAM13A, a fatty acid oxidation switch in mitochondria. friend or foe in chronic obstructive pulmonary disease pathogenesis", *Am J Respir Cell*. 56, pp. 689–691.
 54. Hee-Young Yoon, Tae Hoon Kim, Joon Beom Seo (2018), "Effects of emphysema on physiological and prognostic characteristics of lung function in idiopathic pulmonary fibrosis", *Evidence Based Medicine*. 24(1), pp. 55-62.
 55. Hikichi, Mizumura, K. Maruoka, S. Gon, (2019), "Pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) induced by cigarette smoke", *J Thorac Dis*. 11(Suppl 17), pp. S2129-S2140.
 56. Hiroyuki Sugawara, Atsushi Saito, Saori Yokoyama, Kazunori Tsunematsu, Hirofumi Chiba (2022), "Association between annual change in FEV1 and comorbidities or impulse oscillometry in chronic obstructive pulmonary disease", *BMC Pulmonary Medicine*. 185.

57. Howe R, Miron-Shatz T, Hanoch Y, Omer ZB, O'Donoghue C, Ozanne EM (2015), "Personalized medicine through SNP testing for breast cancer risk: clinical implementation", *Journal of genetic counseling*. 24(5), pp. 744-751.
58. Ingrid Dahlman, Mikael Ryden, David Brodin, Harald Grallert, Rona J Strawbridge, Peter Arner (2016), "Numerous Genes in Loci Associated With Body Fat Distribution Are Linked to Adipose Function", *Diabetes*. 65(2), pp. 433-7.
59. Iwona Ziołkowska, Suchanek, Maria Mosor, Marta Podralska, Katarzyna Izykowska, Piotr Gabryel, et al (2017), "FAM13A as a Novel Hypoxia-Induced Gene in Non-Small Cell Lung Cancer", *J Cancer*. 8(19), pp. 3933-3938.
60. Iwona Ziołkowska, Suchanek, Maria Mosor, Piotr Gabryel, Marcin Grabicki, Magdalena Żurawek, Marta Fichna, et al (2015), "Susceptibility loci in lung cancer and COPD: association of IREB2 and FAM13A with pulmonary diseases", *Sci Rep*. 5, p. 13502.
61. Javier Guzmán-Vargas, Enrique Ambrocio-Ortiz, Gloria Pérez-Rubio, Marco Antonio Ponce-Gallegos, Rafael de Jesus Hernández-Zenteno, et al (2021), "Differential Genomic Profile in TERT, DSP, and FAM13A Between COPD Patients With Emphysema, IPF, and CPFE Syndrome", *Front Medicine (Lausanne)*. 8.
62. Jieyang Ju, Ruosha Li, Suicheng Gu, Joseph Leader, Xiaohua Wang, Yahong Chen, Bin Zheng, et al (2014), "Impact of emphysema heterogeneity on pulmonary function", *Plos one*. 9(11).
63. Jinyuan Zhu, Faxuan Wang, Xueyan Feng, Beibei Li, Liqiong Ma, Jin Zhang (2021), "Family with sequence similarity 13 member A mediates TGF-beta1-induced EMT in small airway epithelium of patients with chronic obstructive pulmonary disease", *Respiratory Research*. 22(1), p. 192.

64. John B. West, Andrew M. Luks (2016), *West's Respiratory Physiology the essentials*, tenth ed, Wolters Kluwer, India.
65. Jungang Xie, Hongxu Wu, Yuzhu Xu, Xiaojie Wu, Xue Liu, Jin Shang, Jianping Zhao, Junling Zhao, et al (2015), "Gene susceptibility identification in a longitudinal study confirms new loci in the development of chronic obstructive pulmonary disease and influences lung function decline", *Respir Res.* 16(1), p. 49.
66. Kakkerla, Krishna, Atchley, William; Kodali, Maneetha; Bartter, Thaddeusa, (2023), "Ageing and chronic obstructive pulmonary disease: interrelationships", *Current Opinion in Pulmonary Medicine.* 29(2), pp. 90-95.
67. Kessler, M Partridge, M Miravitlles, M Cazzola, C Vogelmeier, D Leynaud, J Ostinelli (2011), "Symptom variability in patients with severe COPD: a pan European cross-sectional study", *European Respiratory Journal.* 37(2).
68. Kim Sheppard, Chapman (2018), "TGF-beta1 Signaling and Tissue Fibrosis", *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 10(4).
69. King, T. E., Jr., Pardo, A., and Selman, M. (2011), "Idiopathic pulmonary fibrosis", *Lancet.* 378(9807), pp. 1949-61.
70. Lacoma, Prat Andreo, Dominguez (2009), "Biomarkers in the management of COPD", *Eur Respir Rev.* 18(112), pp. 96-104.
71. Lea Schirnhofner, Bernd Lamprecht, William M Vollmer, Michael J Allison, Michael Studnicka, Robert L Jensen, et al (2007), "COPD prevalence in Salzburg, Austria: results from the Burden of Obstructive Lung Disease (BOLD) Study", *Chest.* 131(1), pp. 29-36.
72. Linn Fagerberg, Björn M. Hallström, Per Oksvold, Caroline Kampf, Dijana Djureinovic, Jacob Odeberg, Masato Habuka, et al (2014), "Analysis of the human tissue-specific expression by genome-wide integration of

- transcriptomics and antibody-based proteomics", *Molecular and Cellular Proteomics*. 13(2), pp. 397-406.
73. Lokke, Lange, Scharling, Fabricius Vestbo (2006), "Developing COPD: a 25 year follow up study of the general population", *Thorax*. 61(11), pp. 935-9.
 74. Lopez, Shibuya, Rao, C Mathers, A Hansell, Held Schmid, Buist (2006), "Chronic obstructive pulmonary disease: current burden and future projections", *Eur Respir J*. 27(2), pp. 397-412.
 75. Lundback, Lindberg, Lindstrom, Ronmark, Jonsson, Larsson, Andersson, et al (2003), "Not 15 but 50% of smokers develop COPD?--Report from the Obstructive Lung Disease in Northern Sweden Studies", *Respir Med*. 97(2), pp. 115-122.
 76. M. Kraenl, S. Frantz, U. Nihlen, G. Engstrom, G. Lofdahl, P. Wollmer, M. Dencker (2019), "Matrix Metalloproteinases in COPD and atherosclerosis with emphasis on the effects of smoking", *PLoS One*. 14(2), p. e0211987.
 77. Mark D Eisner, Nicholas Anthonisen, David Coultas, Nino Kuenzli, Rogelio Perez-Padilla, Dirkje Postma, et al (2010), "An official American Thoracic Society public policy statement: Novel risk factors and the global burden of chronic obstructive pulmonary disease", *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 182(5), pp. 693-718.
 78. Michael Grippi, Jack Elias, Jay Fishman, Robert Kotloff, Allan Pack, Robert Senior, et al (2015), *Fishman's Pulmonary diseases and disorders 5th edition*, 5 ed, Vol. 2, McGraw-Hill.
 79. Michael H Cho, Brian D Hobbs, Edwin K Silverman (2022), "Genetics of chronic obstructive pulmonary disease: understanding the pathobiology and heterogeneity of a complex disorder", *The Lancet Respiratory Medicine*. 10(5), pp. 485-496.
 80. Michael H Cho, Nadia Boutaoui, Barbara J Klanderman, Jody S Sylvia, John P Ziniti, Craig P Hersh, Dawn L DeMeo, et al (2010), "Variants in

- FAM13A are associated with chronic obstructive pulmonary disease", *Nat Genet.* 42(3), pp. 200-2.
81. Mohsen Fathzadeh, Jiehan Li, Abhiram Rao, Naomi Cook, Indumathi Chennamsetty, Marcus Seldin, et al (2020), "FAM13A affects body fat distribution and adipocyte function", *Nat Commun.* 11(1), p. 1465.
 82. Nguyen Van Tho, Thu Phuong Phan, Anh Tuan Dinh Xuan, Quy Chau Ngo, Le Thi Tuyet Lan (2023), "COPD Patients with Asthma Features in Vietnam: Prevalence and Suitability for Personalized Medicine", *Journal of Personalized Medicine.* 13(901).
 83. Om P Kurmi, Sean Semple, Padam Simkhada, W Cairns S Smith, Jon G Ayres (2010), "COPD and chronic bronchitis risk of indoor air pollution from solid fuel: a systematic review and meta-analysis", *Thorax.* 65(3), pp. 221-8.
 84. Patrik Danielsson, Inga Sif Ólafsdóttir, Bryndis Benediktsdóttir, Thórarinn Gíslason, Christer Janson (2012), "The prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in Uppsala, Sweden-the Burden of Obstructive Lung Disease (BOLD) study: crosssectional population-based study", *Clinical Respiratory Journal.* 6(2), pp. 120-127.
 85. Peter J Barnes (2004), "Mediators of Chronic Obstructive Pulmonary Disease", *The American Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics.* 56(4), pp. 515-548.
 86. Peter J Castaldi, Feng Guo, Dandi Qiao, Fei Du, Zun Zar Chi Naing, Yan Li, Betty Pham (2019), "Identification of Functional Variants in the FAM13A Chronic Obstructive Pulmonary Disease Genome-Wide Association Study Locus by Massively Parallel Reporter Assays", *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.* 199(1), pp. 52-61.
 87. Qing Chen, Maaïke de Vries, Kingsley Okechukwu Nwozor, Jacobien A Noordhoek, Corry-Anke Brandsma, Marika Boezen, et al (2021), "A

- Protective Role of FAM13A in Human Airway Epithelial Cells Upon Exposure to Cigarette Smoke Extract", *Front Physiol.* 12, p. 690936.
88. Reem Sayed (2018), *The regulation of FAM13A, a chronic obstructive pulmonary disease risk gene*, Master of Research, School of Science and Health, Western Sydney.
 89. Robert Young, Raewyn J Hopkins, Bryan A Hay, Chris F Whittington, Michael J Epton, Gregory D Gamble (2011), "FAM13A locus in COPD is independently associated with lung cancer - evidence of a molecular genetic link between COPD and lung cancer", *Appl Clin Genet.* 4, pp. 1-10.
 90. Said El Shamieh, Ali Salami, Mirna Fawaz, Rania Jounblat, Mirna Waked, Rajaa Fakhoury (2021), "rs6837671A>G in FAM13A Is a Trans-Ethnic Genetic Variant Interacting with Vitamin D Levels to Affect Chronic Obstructive Pulmonary Disease", *Journal of Personalized Medicine.* 11(2), p. 84.
 91. Shanthi Paramothayan (2019), *Essential Respiratory Medicine*, Wiley-Blackwell, 105-137.
 92. Sotirios Kakavas, Ourania S Kotsiou, Fotis Perlikos, Maria Mermiri, Georgios Mavrovounis, Konstantinos Gourgoulianis, Ioannis Pantazopoulos (2021), "Pulmonary function testing in COPD: looking beyond the curtain of FEV1", *NPJ Primary Care Respiratory Medicine.* 31(1), p. 23.
 93. Sotirios Kakavas, Ourania S. Kotsiou, Fotis Perlikos, Maria Mermiri, Georgios Mavrovounis, Konstantinos Gourgoulianis, et al (2021), "Pulmonary function testing in COPD: looking beyond the curtain of FEV1", *Primary Care Respiratory Medicine.* 23.
 94. Spyridon Fortis, Alejandro Comellas, Surya Bhatt, Eric Hoffman, MeiLan Han, Nirav Bhakta, Robert Paine, et al (2021), "Ratio of FEV1/Slow Vital Capacity of < 0.7 Is Associated With Clinical, Functional, and Radiologic Features of Obstructive Lung Disease in Smokers With Preserved Lung Function", *Chest.* 160(1), pp. 94-103.

95. Sreekumar G Pillai, Xiangyang Kong, Lisa D Edwards, Michael H Cho, Wayne H Anderson, Harvey O Coxson, et al (2010), "Loci identified by genome-wide association studies influence different disease-related phenotypes in chronic obstructive pulmonary disease", *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 182(12), pp. 1498-505.
96. Stephen I Rennard, Jorgen Vestbo (2006), "COPD: the dangerous underestimate of 15%.", *Lancet*. 367(9518), pp. 1216-9.
97. Stephen S Lim, Theo Vos, Abraham D Flaxman, Goodarz Danaei, Kenji Shibuya, Heather Adair-Rohani, Markus Amann, et al (2012), "A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010", *Lancet*. 380(9859), pp. 2224-60.
98. Sundeep S Salvi, Peter J Barnes (2009), "Chronic obstructive pulmonary disease in non-smokers", *Lancet*. 374(9691), pp. 733-43.
99. Susan Redline, Peter Tishler, Bernard Rosner, Frances Lewirrer, Martin Vandenburg, Scott Weiss, et al (1999), "Genotypic and phenotypic similarities in pulmonary function among family members of adult monozygotic and dizygotic twins", *American Journal of Epidemiology*. 129(4).
100. Takashi Higuchi, Shomi Oka, Hiroshi Furukawa, Kota Shimada, Shinichiro Tsunoda, Satoshi Ito, Akira Okamoto, et al (2023), "Association of a FAM13A variant with interstitial lung disease in Japanese rheumatoid arthritis", *RMD* 9.
101. Tasha E Fingerlin, Elissa Murphy, Weiming Zhang, Anna L Peljto, Kevin K Brown, Mark P Steele, James E Loyd, et al (2013), "Genome-wide association study identifies multiple susceptibility loci for pulmonary fibrosis", *Nature Genetics*. 45(6), pp. 613-620.

102. Van Schayck, M Loozen, E Wagena, P Akkermans, J Wesseling (2002), "Detecting patients at a high risk of developing chronic obstructive pulmonary disease in general practice: cross sectional case finding study", *BMJ Journals*. 324(7350), p. 1370.
103. White, Patrick (2003), "Spirometry and peak expiratory flow in the primary care management of COPD", *Primary Care Respiratory Journal*. 13(1), pp. 5-8.
104. Woo Jin Kim, Myoung Nam Lim, Yoonki Hong, Edwin K Silverman, Ji-Hyun Lee, Bock Hyun Jung, et al (2014), "Association of lung function genes with chronic obstructive pulmonary disease", *Lung*. 192(4), pp. 473-80.
105. Xiaopei Yan, Li Xu, Baoyu Shi, Hui Wang, Xiao Xu, Guopeng Xu (2020), "Epidemiology and risk factors of chronic obstructive pulmonary disease in Suzhou: a population-based cross-sectional study", *Journal of Thoracic Disease*. 12(10), pp. 5347–5356.
106. Xin Lin, Yujun Li, Lu Gong, a Jeong H. Yun, Shuang Xu, Yohannes Tesfaigzi, et al (2021), "Tempo-spatial regulation of the Wnt pathway by FAM13A modulates the stemness of alveolar epithelial progenitors. ", *EBioMedicine*.
107. Xingnan Li, Timothy D Howard, Wendy C Moore, Elizabeth J Ampleford, Huashi Li, William W Busse, et al (2011), "Importance of hedgehog interacting protein and other lung function genes in asthma", *J Allergy Clin Immunol*. 127(6), pp. 1457-65.
108. Yanan Zhang, Jie Qiu, Peng Zhang, Jin Zhang, Min Jiang, Zhanbing Ma (2018), "Genetic variants in FAM13A and IREB2 are associated with the susceptibility to COPD in a Chinese rural population: a case-control study", *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 13, pp. 1735-1745.

109. Yingai Zhang, Shunlan Wang, Chan Wang, Jingchuan Xiao, Shufang Zhang, Hailong Zhou (2019), "High expression of FAM13A was associated with increasing the liver cirrhosis risk", *Mol Genet Genomic Med.* 7(3), p. e543.
110. Yipeng Ding, Danlei Yang, Long Zhou, Junxu Xu, Yu Chen, Ping He, Jinjian Yao, Jiannan Chen, et al (2015), "Variants in multiple genes polymorphism association analysis of COPD in the Chinese Li population", *International Journal of COPD.* 10.
111. Yong Liu, Roy A Pleasants, Janet B Croft, Anne G Wheaton, Khosrow Heidari, Ann M Malarcher, et al (2015), "Smoking duration, respiratory symptoms, and COPD in adults aged ≥ 45 years with a smoking history", *International journal of chronic obstructive pulmonary disease.* 10.
112. Yunus Colak, Borge Nordestgaard, Peter Lange, Jorgen Vestbo, Shoaib Afzal (2021), "Supernormal lung function and risk of COPD: A contemporary population-based cohort study", *eClinical Medicine.* 37.
113. Zhiqiang Jiang, Nelson H Knudsen, Gang Wang, Weiliang Qiu, Zun Zar Chi Naing, Yan Bai, et al (2017), "Genetic Control of Fatty Acid beta-Oxidation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease", *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology.* 56(6), pp. 738-748.