

- tiền sản giật tại Bệnh viện Phụ sản Nam Định năm 2023". Tạp chí Y học Việt Nam. 2024;540(2)
6. **Hai-Na Zhang, Qiao-Qiao Xu, Abhimanyu Thakur, et al.** Endothelial dysfunction in diabetes and hypertension: role of microRNAs and long non-coding RNAs. *Life sciences*. 2018;213:258-268
  7. **Cao Thị Hào.** "Kết quả tiền sản giật trong 3 tháng cuối thai kỳ tại bệnh viện Sản nhi Nghệ An trong 2 năm 2021-2022". Luận văn thạc sĩ Y học, 2023
  8. **E. Rasmak Røepke, O. B. Christiansen, K. Kallen, S. R. Hansson.** Women with a History of Recurrent Pregnancy Loss Are a High-Risk Population for Adverse Obstetrical Outcome: A Retrospective Cohort Study. *J Clin Med*. Jan 6 2021;10(2)
  9. **Ngô Văn Tài.** Tiền sản giật và sản giật. Nhà xuất bản Y học, Hà Nội; 2006.
  10. **P. Moran, M. D. Lindheimer, J. M. Davison.** The renal response to preeclampsia. *Semin Nephrol*. Nov 2004;24(6):588-95

## ĐA HÌNH GEN, NỒNG ĐỘ PROTEIN MMP-9 VÀ ĐẠM NIỆU Ở BỆNH NHÂN ĐÁI THÁO ĐƯỜNG TÍP 2

Trần Đặng Đăng Khoa<sup>1</sup>, Nguyễn Thanh Liêm<sup>1</sup>, Lương Thanh Điền<sup>1</sup>,  
Trương Thị Chiêu<sup>1</sup>, Nguyễn Thị Kim Tường<sup>1</sup>, Huỳnh Văn Lộc<sup>1</sup>

### TÓM TẮT

**Mục tiêu:** Tổng quan mối liên quan giữa đa hình gen MMP-9, nồng độ MMP-9 và mức độ albumin niệu ở bệnh nhân ĐĐT típ 2. **Phương pháp:** Tổng hợp và phân tích các nghiên cứu lâm sàng, dịch tễ học và thực nghiệm liên quan đến các SNP trên gen MMP-9, nồng độ MMP-9 và tình trạng albumin niệu ở bệnh nhân ĐĐT típ 2. **Kết quả:** Các đa hình gen MMP-9 ảnh hưởng đến biểu hiện và hoạt tính enzym, từ đó liên quan đến tổn thương cầu thận và mức độ albumin niệu. Nhiều nghiên cứu ghi nhận sự khác biệt về tần suất alen nguy cơ giữa các quần thể, đồng thời nồng độ MMP-9 tăng có liên quan đến mức độ đạm niệu và tổn thương thận ở các giai đoạn sớm của bệnh. **Kết luận:** Nồng độ protein MMP-9 và các đa hình liên quan có tiềm năng trở thành chỉ dấu sinh học trong sàng lọc, tiên lượng và cá thể hóa điều trị biến chứng thận do ĐĐT típ 2. Cần thêm các nghiên cứu đa trung tâm với cỡ mẫu lớn để xác nhận và mở rộng ứng dụng lâm sàng.

**Từ khóa:** MMP-9, đạm niệu, đái tháo đường típ 2

### SUMMARY

#### MMP-9 POLYMORPHISMS, PROTEIN LEVELS AND ALBUMINURIA IN TYPE 2 DIABETES

**Objective:** To review the associations between MMP-9 gene polymorphisms, MMP-9 levels, and the severity of albuminuria in patients with T2DM. **Methods:** A comprehensive review and synthesis of clinical, epidemiological, and experimental studies on single nucleotide polymorphisms (SNPs) in the MMP-9 gene, circulating MMP-9 levels, and their correlation with albuminuria in T2DM patients. **Results:** MMP-9 gene polymorphisms influence gene expression and

enzymatic activity, which in turn contribute to glomerular damage and the development of albuminuria. Several studies have reported increased frequencies of risk alleles in affected populations, and elevated MMP-9 levels have been associated with early kidney damage and higher degrees of albuminuria. **Conclusion:** MMP-9 and its genetic variants may serve as potential biomarkers for early detection, risk stratification, and individualized treatment of diabetic nephropathy in T2DM. Further large-scale, multicenter studies are warranted to validate these associations and support clinical translation.

**Keywords:** MMP-9, albuminuria, type 2 diabetes

### I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Đái tháo đường típ 2 là bệnh rối loạn chuyển hóa với đặc điểm là tăng glucose huyết mạn tính do thiếu hụt về tiết insulin, về tác động của insulin hoặc cả hai. Tăng glucose mạn tính trong thời gian dài gây nên những rối loạn chuyển hóa, đồng thời tổn thương ở nhiều cơ quan đặc biệt là tim và mạch máu, thận, mắt, thần kinh [1]. Đạm niệu được biết đến có vai trò quan trọng, song hành với sự tiến triển của biến chứng thận nói chung và các biến cố tim mạch, tử vong nói riêng ở bệnh nhân đái tháo đường. Phản ứng glycat hóa nội bào là một trong những nguyên nhân góp phần vào cơ chế bệnh sinh gây nên các biến chứng của bệnh đái tháo đường, gần đây một khía cạnh khác của các tương tác sinh – hóa học này là khoảng trống glycat hóa đã được chứng minh là có liên quan đến các biến chứng bệnh, đồng thời cũng liên quan đến tình trạng đạm niệu [2]. Nhờ sự phát triển của giải trình tự gen, nhiều đa hình đơn nucleotide của gen MMP-9 được phát hiện có liên quan đến tình trạng đạm niệu. Theo Ying Wang và cộng sự, alen T nguy cơ của rs3918242 có tần suất xuất hiện cao ở nhóm bệnh nhân có biến chứng mạch máu so

<sup>1</sup>Trường Đại học Y Dược Cần Thơ

Chịu trách nhiệm chính: Huỳnh Văn Lộc

Email: hvloc@ctump.edu.vn

Ngày nhận bài: 8.7.2025

Ngày phản biện khoa học: 15.8.2025

Ngày duyệt bài: 15.9.2025

với không có biến chứng, cụ thể là 24,4% so với 13,1% ( $p < 0,05$ ), nguy cơ mắc biến chứng mạch máu lớn tăng lên 2,16 lần nếu bệnh nhân mang kiểu gen TT. Mặc dù trong nghiên cứu này Ying Wang gộp chung biến chứng thận cùng với các biến chứng khác để phân tích, tuy nhiên cũng cho thấy phần nào mối liên quan giữa SNP rs3918242 và biến chứng thận [3]. Từ đó cho thấy mối liên hệ giữa đa hình gen, nồng độ protein MMP-9 và đạ m niệu ở bệnh nhân đái tháo đường típ 2 là cần được phân tích và tìm hiểu.

## II. GEN MMP-9 MÃ HÓA CHO PROTEIN MATRIX METALLOPROTEINASE 9

**2.1. Đại cương về gen MMP-9.** Protein MMP-9 được mã hóa bởi gen tương ứng là MMP-9 (hay còn gọi là gen CLG4B) nằm ở vị trí nhiễm sắc thể 20q13.12, tương tự như gen MMP-2 thì MMP-9 cũng có cấu trúc gồm 13 exon. Kích thước của gen cấu trúc là 7,7 kb trong khi các exon có kích thước thay đổi từ 104 đến 310 bp và các intron có kích thước từ 96 đến 1800 bp. Tất cả các exon được phiên mã RNA và tạo protein (ngoại trừ exon 2) đều bắt đầu bằng bazơ thứ hai hoặc thứ ba của một codon. Exon 5, 6 và 7 dài lần lượt là 174, 174 và 177 bp, mỗi exon mã hóa một đoạn lặp lại bên trong hoàn chỉnh giống với vùng liên kết collagen của fibronectin, đoạn lặp lại bên trong được mã hóa bởi exon 7 chứa nhiều hơn một axit amin so với đoạn lặp lại tương ứng trong gen MMP-2. Exon 9 là exon lớn nhất, chứa khoảng 280 bp có chức năng mã hóa cho trình tự axit amin đồng nhất với metalloproteinase ở các loài động vật có vú. Ngoài ra, exon 9 còn mã hóa cho một trình tự 48 dư lượng (48-residue sequence) mà không thể tìm thấy ở các gen khác trong họ MMP. Vị trí khởi đầu cho phiên mã được tác giả Pirkko Huhtala xác định bằng phân tích kéo dài môi, khảo sát trình tự của 599 cặp bazơ của vùng bao quanh đầu 5' cho thấy trình tự vùng khởi động không có mô típ TATA, mà có trình tự TTAAA ở vị trí -29 đến -25. Không quan sát thấy mô típ CAAT nhưng có một hộp GC. Hai yếu tố phản ứng 12-O-tetradecanoyl-phorbol-13-acetate (TPA) được cho là có thể đóng vai trò là vị trí liên kết cho yếu tố phiên mã activator-protein-1 (AP-1 là một yếu tố phiên mã điều chỉnh biểu hiện gen để đáp ứng với nhiều kích thích khác nhau bao gồm cytokine, yếu tố tăng trưởng, căng thẳng và nhiễm trùng) và trình tự tương đồng của chất ức chế yếu tố tăng trưởng beta 1 (TGF-beta 1) đã được tìm thấy trong vùng khởi động. Khi có kích thích xảy ra chẳng hạn như đáp ứng viêm hệ thống, yếu tố phiên mã AP-1 tác động lên vùng

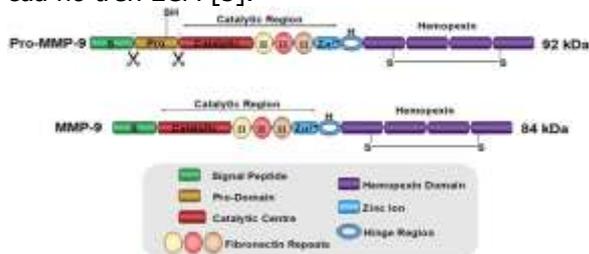
khởi động của gen và thúc đẩy sự phiên mã và dịch mã để tạo protein MMP-9 [4].

## 2.2. Protein matrix metalloproteinase 9

Chất nền ngoại bào (ECM – Extracellular Matrix) là một cấu trúc quan trọng bao gồm các protein dạng sợi và proteoglycans đóng vai trò nâng đỡ cho nhiều cơ quan quan trọng trong cơ thể. Sự bất thường thoái biến hay gia tăng tổng hợp ECM được báo cáo có liên quan đến nhiều bệnh, đặc biệt là nhóm bệnh lý tim mạch chuyển hóa. Matrix metalloproteinase (MMP) là một họ các endoproteinase phụ thuộc kẽm có khả năng phân hủy các thành phần của ECM, cho đến nay, có khoảng 25 típ MMP khác nhau đã được xác định ở động vật có xương sống, 24 trong số đó là ở người. Trong số các thành viên thuộc họ MMP thì MMP-9 được phát hiện vào năm 1974 là protein phức tạp nhất. Protein này còn có các tên gọi khác là collagenase type IV 92 kDa, gelatinase 92 kDa hay gelatinase B (do có khả năng phân hủy gelatin), tương tự như các thành viên khác trong họ endoproteinase thì MMP-9 cũng là một enzym phân giải protein nội sinh cần ion kẽm và ion canxi làm cofactor và chúng chủ yếu được tổng hợp và tiết bởi bạch cầu trung tính, đại thực bào, tế bào cơ trơn, tế bào nội mô mạch máu và nhiều tế bào khác trong cơ thể. MMP-9 có thể thủy phân collagen loại IV, loại V và loại XI và laminin, protein lõi glycan và là collagenase chính được tìm thấy cho đến nay có thể thủy phân collagen dạng sợi của ECM [5].

MMP-9 được tiết ra dưới dạng tiền enzyme (dạng không hoạt động) từ các tế bào nội mô, bạch cầu, nguyên bào sợi, bạch cầu trung tính và đại thực bào với trọng lượng phân tử ban đầu khoảng 92 kDa. Quá trình sinh tổng hợp MMP-9 thường diễn ra trong tủy xương và so hành với sự biệt hóa bạch cầu hạt [5]. Khi được tạo thành, protein MMP-9 có cấu trúc gồm năm miền riêng biệt: (1) chuỗi peptide tín hiệu kỵ nước, (2) vùng tiền peptide đầu N với khoảng 80 axit amin có chứa 1 motif bảo thủ PRCGXPD được biết đến như "công tắc" cysteine với vai trò khóa trung tâm hoạt động của phân tử và giữ cho chúng ở dạng tiền hoạt động, (3) vùng hoạt động xúc tác gồm một chuỗi có 160-170 axit amin cuộn thành hình khối cầu có chứa 2 phân tử kẽm ( $Zn^{2+}$ ) tạo thành trung tâm hoạt động cho các enzym, (4) vùng bản lề giàu proline và (5) vùng carboxyl đầu C giống Hemopexin. Trong đó, vùng tiền peptide đầu N (pro-peptide domain) nằm ngay phía trước vùng xúc tác (catalytic domain) chứa ion  $Zn^{2+}$  liên kết với cystein ở vị trí 73, khi liên kết này còn nguyên thì enzyme không hoạt động. Khi có tín hiệu hoạt hóa xảy ra, vùng tiền

peptide đầu N được cắt ra khỏi cấu trúc, đồng thời tại vùng xúc tác liên kết  $Zn^{2+}$  với cystein bị phá vỡ, một phân tử nước sẽ đi vào và liên kết với ion  $Zn^{2+}$  thay thế cho cystein sau khi phân ly khiến enzyme chuyển thành dạng hoạt động. Phần còn lại trở thành dạng protein hoàn chỉnh của MMP-9 có trọng lượng phân tử khoảng 84 kDa. Sự hoạt hóa của tiền MMP-9 thành dạng hoạt động được kiểm soát thông qua biểu hiện gen MMP-9 gồm các quá trình điều hòa phiên mã và sau phiên mã, phân chia khoang, hoạt hóa tiền enzyme và bất hoạt enzyme. Do đó, bất kỳ bất thường nào của gen MMP-9 đều có khả năng ảnh hưởng đến sự tổng hợp, hoạt hóa protein MMP-9 và ảnh hưởng đến hoạt động chức năng của nó trên ECM [5].



**Hình 1. Cấu trúc và sự hoạt hóa protein matrix metalloproteinase 9**

**2.3. Đa hình gen MMP-9.** Đa hình đơn nucleotide (SNP – Single Nucleotide Polymorphism) là sự thay thế của một nucleotide đơn tại một vị trí cụ thể trong bộ gen và sự thay đổi này phải hiện diện trong một quần thể đủ lớn để được xem xét. Thông thường, để một biến thể nucleotide được mô tả là đa hình thì nó phải xuất hiện trong DNA của ít nhất 1% quần thể. Những SNP này có thể rơi vào các vùng quan trọng đảm nhiệm chức năng chính của gen, chẳng hạn như vùng mã hóa protein chức năng từ đó gây ra các thay đổi lên sự biểu hiện gen và dẫn đến nhiều bệnh lý nguy hiểm. ECM có ở nhiều mô trên cơ thể như tim, mạch máu, thận, da... bản thân MMP-9 là chất có khả năng tiêu ECM nên sự gia tăng hoặc sụt giảm nồng độ protein này trong huyết tương đều có khả năng ảnh hưởng đến các protein dạng sợi như ECM của nhiều nơi trên cơ thể. Gen MMP-9 mã hóa cho protein MMP-9 nên bất kỳ sự thay đổi nào về mặt di truyền học trên gen cấu trúc MMP-9 đều có khả năng ảnh hưởng đến sinh tổng hợp MMP-9, hoặc là trên nồng độ tăng hay giảm, hoặc là trên sự toàn vẹn về cấu trúc và chức năng của protein đích. Gần đây, nhiều nghiên cứu trên hệ gen ở người đã phát hiện các SNP của gen MMP-9 có thể gây nhiều bệnh, đặc biệt là nhóm bệnh lý tim mạch, chuyển hóa và ung thư [6]. Sự bất

thường này có thể nằm ở vùng điều hòa hoặc khởi động của gen dẫn đến sự gia tăng tốc độ tổng hợp protein, hoặc bất thường về cấu trúc của exon dẫn đến mã hóa ra protein đích có khiếm khuyết về mặt cấu trúc dẫn đến không thể thực hiện chức năng đầy đủ trên mô đích. Đa hình rs17576 nằm gần vùng xúc tác của protein và sự bất thường này được cho là làm thay đổi ái lực vùng xúc tác của MMP-9. Trong khi sự thay thế arginine (A) cho glutamine (G) của rs17577 có thể dẫn đến tăng khả năng đề kháng của MMP-9 với các chất ức chế tự nhiên của nó, đồng thời tình trạng gia tăng hoạt động của enzyme này được cũng được quan sát thấy trong môi trường in vivo. Cả hai đa hình SNP trên cũng đã được báo cáo là có liên quan đến tình trạng đáp ứng viêm ở bệnh nhân hen và nguy cơ mắc bệnh tim mạch [7].

### III. MỐI LIÊN QUAN GIỮA ĐA HÌNH, NỒNG ĐỘ CỦA GEN MMP-9 VỚI MỨC ĐỘ ĐẠM NIỆU Ở BỆNH NHÂN ĐÁI THÁO ĐƯỜNG TÍP 2

**3.1. Đạm niệu ở bệnh nhân đái tháo đường típ 2.** Biến chứng thận là một trong những nguyên nhân chính gây tử vong cũng như bệnh thận mạn giai đoạn cuối phải điều trị thay thế thận ở một số lượng lớn bệnh ĐTĐ típ 2. Bệnh thận do ĐTĐ thuộc nhóm biến chứng mạch máu nhỏ với tổn thương chính nằm ở cầu thận, diễn tiến âm thầm trong một thời gian dài với đặc trưng bởi tình trạng xuất hiện protein trong nước tiểu ban đầu chỉ là microalbumine niệu, sau diễn tiến đến macroalbumine niệu và cuối cùng là tiểu đạm ngang mức thận hư. Độ lọc cầu thận ban đầu có thể tăng nhẹ thông qua tác động của protein niệu và sự xuất hiện của glucose trong nước tiểu, về sau các stress oxy hóa từ tích tụ AGEs cũng như thay đổi mạch máu thận dẫn đến tổn thương viêm và xơ hóa cầu thận, dẫn đến giảm độ lọc cầu thận và cuối cùng là bệnh thận mạn giai đoạn cuối do ĐTĐ. Albumin niệu bất thường được định nghĩa là khi  $\geq 30\text{mg}/24$  giờ là dấu hiệu cần thiết để đánh giá giai đoạn bệnh thận mạn và là yếu tố nguy cơ mạnh mẽ xuất hiện các biến cố tim mạch, suy tim và tử vong ở bệnh ĐTĐ. Theo nghiên cứu của tác giả Benjamin và cộng sự thì ở những bệnh nhân mắc ĐTĐ típ 2, albumine niệu và chỉ số ACR (albumine creatinine ratio) có liên quan độc lập với việc tăng nguy cơ mắc một loạt các biến cố bất lợi về tim mạch. Khi ACR lớn hơn  $10\text{mg}/\text{g}$  nguy cơ tim mạch bắt đầu tăng dần, và ngày càng cao lên tương ứng với mức tăng của ACR trong từng giai đoạn của bệnh. Bản thận

microalbumine niệu có liên quan đến suy tim phân suất tống máu giảm mới xuất hiện và rối loạn chức năng tâm thu thất trái và điều này được nhóm nghiên cứu của tác giả Matthew Naylor quan sát thấy, đồng thời tác giả này cũng đề xuất cần có nghiên cứu hiểu cơ chế chịu trách nhiệm về mối quan hệ giữa microalbumine niệu với sự phát triển suy tim phân suất tống máu giảm [8].

**3.2. Liên quan giữa nồng độ MMP-9 và mức độ đạm niệu ở bệnh nhân đái tháo đường típ 2.** Những thay đổi hình thái tại thận được quan sát thấy ở những bệnh nhân ĐTĐ típ 1 và típ 2 khá giống nhau với tổn thương ở cả ba ngăn của thận, tức là cầu thận, mô kẽ và mạch máu trong thận. Những thay đổi cổ điển được thấy ở ngăn cầu thận gồm phì đại cầu thận, màng đáy cầu thận dày lên và giãn mạch trung mô với sự hình thành các nốt Kimmelstiel-Wilson. Những thay đổi thường đi kèm với tổn thương cầu thận bao gồm mô kẽ bị xơ hóa song song với sự dày lên của tiểu động mạch và hyalin hóa ở ngăn mạch máu thận. Các bằng chứng cho thấy, mất cân bằng giữa quá trình tổng hợp và phân hủy ECM rất có thể là nguyên nhân gây tích tụ mô sợi quá mức ở các ngăn khác nhau của thận song song đó là đáp ứng viêm hệ thống âm ỉ. Do đó, sự hình thành tổn thương Kimmelstiel-Wilson, một đặc điểm chẩn đoán của bệnh thận do ĐTĐ, không chỉ do tổng hợp quá mức ECM mà còn do sự suy giảm phân hủy ECM của enzym MMP. MMP-9 với chức năng chính là phân hủy ECM và được điều hòa tổng hợp bởi các cytokine, do đó cũng là yếu tố quan trọng tham gia vào cơ chế bệnh sinh bệnh thận ĐTĐ. Sekiuchi và cộng sự đã báo cáo biểu hiện cao của MMP-9 tập trung ở trung mô cầu thận cho thấy MMP-9 có thể đóng vai trò quan trọng trong quá trình chuyển hóa ECM ở bệnh cầu thận do ĐTĐ. Trong một nghiên cứu gần đây, Szu-Yuan Li và cộng sự đã quan sát thấy MMP-9 tăng đáng kể ở cầu thận của chuột mắc bệnh và tình trạng thiếu hụt MMP-9 làm giảm bệnh thận bằng cách điều hòa chức năng của tế bào cầu thận và sự biệt hóa ngược. Hơn nữa, nhóm tác giả này cũng phát hiện ở những bệnh nhân mắc bệnh thì sự điều hòa tăng nồng độ MMP-9 trong nước tiểu xảy ra sớm hơn so với thời điểm bắt đầu microalbumin niệu. Nhìn chung, những kết quả này cho thấy MMP-9 đóng vai trò trong sự phát triển của bệnh thận do ĐTĐ. Mối tương quan tích cực đã được ghi nhận giữa bài tiết MMP-9 qua nước tiểu với mức độ albumin niệu và tổn thương thận ở những bệnh nhân ĐTĐ típ 2. Ebihara và cộng sự [9] phát hiện ra rằng nồng

độ MMP-9 trong huyết tương tăng cao trước khi bắt đầu albumin niệu và giảm mạnh sau khi điều trị bằng thuốc ức chế men chuyển ở những bệnh nhân mắc ĐTĐ típ 2 có nguy cơ cao mắc biến chứng thận. Đặc biệt, những phát hiện trong một nghiên cứu gần đây cho thấy MMP-9 có thể đóng vai trò là mục tiêu tiềm năng cho can thiệp điều trị bệnh thận do ĐTĐ. Aggarwal đã chứng minh so với thuốc ức chế men chuyển và thuốc chẹn thụ thể angiotensin thì doxycycline là một chất ức chế MMP có thể làm giảm hiệu quả protein niệu ở bệnh nhân trưởng thành mắc bệnh thận ĐTĐ, tuy nhiên, hiệu quả chỉ được nghiên cứu trong thời gian ngắn dưới 12 tuần.

Trong in vivo, việc biểu hiện quá mức MMP-9 đã tăng biểu hiện protein đánh dấu trung mô và gây ra sự mất biệt hóa tế bào cầu thận và tăng tổng hợp ECM. Kết quả mâu thuẫn đã được báo cáo trong một nghiên cứu khác trên chuột, trong đó sự gia tăng collagen loại IV trong cầu thận và mô kẽ được ghi nhận là có liên quan đến hoạt động thoái hóa ECM và biểu hiện mRNA MMP-9 giảm trong thận. Tổng hợp lại, những quan sát này cho thấy mức độ biểu hiện MMP-9 không phù hợp ở các giai đoạn khác nhau của bệnh thận đái tháo đường. MMP-9 chuyển đổi trực tiếp TGF- $\beta$  thành một phối tử hoạt động và nó cũng điều chỉnh việc giải phóng các yếu tố tăng trưởng như VEGF. Hơn nữa, MMP-9 có thể hoạt động trên con đường gây viêm thông qua việc cảm ứng TNF- $\alpha$  và IL-1 $\beta$  trong giai đoạn đầu bệnh. Những dữ liệu này chỉ ra rằng biểu hiện của MMP-9 tăng lên trong giai đoạn đầu trực tiếp thúc đẩy quá trình phân hủy protein màng đáy của thận và kích thích tiết các yếu tố tăng trưởng hoạt hóa, dẫn đến tổn thương thận. Tuy nhiên, trong giai đoạn sau của bệnh, biểu hiện của MMP-9 bị điều chỉnh giảm dẫn đến giảm sự phân hủy ECM và xơ hóa mô thận khi bệnh diễn tiến về giai đoạn cuối [10].

**3.3. Liên quan giữa đa hình gen MMP-9 và mức độ đạm niệu ở bệnh nhân đái tháo đường típ 2.** Các bằng chứng từ cả trên nghiên cứu lâm sàng và mô hình thực nghiệm đều cho thấy sự thay đổi nồng độ hay hoạt động chức năng của MMP-9 đều có liên quan đến sự tiến triển đạm niệu và biến chứng thận do đái tháo đường. Cơ chế chịu trách nhiệm chính là sự tác động tiêu mô sợi của MMP-9 lên ECM cầu thận. Các đa hình SNP ảnh hưởng lên sự biểu hiện gen MMP-9, do đó cũng có thể ảnh hưởng lên nồng độ hoặc hoạt động chức năng của MMP-9. Các bằng chứng gần đây cho thấy một loạt SNP nằm gần vùng điều hòa của gen MMP-9 có liên quan đến biến chứng thận ở bệnh nhân ĐTĐ típ 2. Dữ

liệu từ các nghiên cứu cho thấy đa hình rs3918242 (-1562 C/T) có liên đến cả biến chứng mạch máu lớn và mạch máu nhỏ do ĐTD [3]. Theo Ying Wang và cộng sự, alen T nguy cơ của rs3918242 có tần suất xuất hiện cao hơn đáng kể ở nhóm bệnh nhân có biến chứng mạch máu so với không có biến chứng, cụ thể là 24,4% so với 13,1% ( $p < 0,05$ ), nguy cơ mắc biến chứng mạch máu lớn tăng lên 2,16 lần nếu bệnh nhân mang kiểu gen TT. Mặc dù trong nghiên cứu này Ying Wang gộp chung biến chứng thận cùng với các biến chứng khác để phân tích, tuy nhiên cũng cho thấy phần nào mối liên quan giữa SNP rs3918242 và biến chứng thận do ĐTD [3]. Tương tự, theo Kholoud Shalaby lấy kiểu gen CC của rs3918242 làm kiểu gen tham chiếu đã phát hiện alen T của SNP này có mối liên quan độc lập với biến chứng thận, đồng thời có vai trò dự đoán sớm những bệnh nhân dễ mắc biến chứng thận do ĐTD, giúp phòng ngừa và quản lý sớm bệnh. Ngược lại, Shufen Feng và cộng sự lại cho kết quả khác biệt với trên những đối tượng bệnh nhân đái tháo đường típ 2 mang SNP rs3918242 người Hán thì alen T là yếu tố bảo vệ trong khi alen C lại góp phần gây ra biến chứng thận. Gen MMP-9 nằm trên nhiễm sắc thể 20q11.2-13.1 ở người và chứa bốn vùng khởi động. Vị trí của rs3918242 nằm ở thượng nguồn của vùng khởi động và chứa các vị trí liên kết với các chất ức chế phiên mã. Khi có alen T, sự ức chế phiên mã bị giảm hoặc bị loại bỏ, dẫn đến biểu hiện MMP-9 tăng cao, sự thoái hóa ECM tăng lên làm xơ hóa kẽ và xơ cứng cầu thận bị chậm lại, do đó, sự tiến triển của biến chứng thận bị chậm lại. Trong khi đó, alen C có thể làm thay đổi biểu hiện MMP-9 gây thúc đẩy sự xuất hiện và phát triển của biến chứng thận. Sự khác biệt này giữa các nghiên cứu có lẽ do sự không tương đồng trong lựa chọn đối tượng nghiên cứu ứng với giai đoạn biến chứng thận khác nhau, trong khi các bằng chứng trên lâm sàng và mô hình thực nghiệm đều cho thấy sự thay đổi biểu hiện gen và nồng độ MMP-9 tại cầu thận là khác nhau giữa các giai đoạn bệnh, biểu hiện tăng trong giai đoạn đầu và giảm ở giai đoạn sau [10].

#### IV. KẾT LUẬN

Albumin niệu là dấu hiệu sớm và yếu tố tiên lượng quan trọng của biến chứng thận ở bệnh nhân đái tháo đường típ 2. Protein MMP-9, với vai trò phân giải chất nền ngoại bào và điều hòa viêm, có liên quan chặt chẽ đến tiến trình tổn thương cầu thận. Các đa hình gen MMP-9, đặc biệt là rs3918242 và rs17576, ảnh hưởng đến mức biểu hiện và hoạt tính enzym, từ đó góp

phần vào sự phát triển đạm niệu. Nhiều nghiên cứu đã ghi nhận mối liên hệ giữa các SNP này và mức độ đạm niệu, tuy nhiên còn tồn tại sự khác biệt giữa các quần thể và giai đoạn bệnh. Việc xác định rõ vai trò sinh học và lâm sàng của các đa hình gen MMP-9 có thể góp phần sàng lọc sớm, phân tầng nguy cơ và mở ra hướng điều trị nhắm đích trong bệnh thận do đái tháo đường.

#### TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Saeedi, P., I. Petersohn, P. Salpea, B. Malanda, et al.**, Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas. *Diabetes Res Clin Pract*, 2019. 157: p. 107843. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2019.107843>
2. **Nayak, A.U., A.M. Nevill, P. Bassett, B.M. Singh**, Association of glycation gap with mortality and vascular complications in diabetes. *Diabetes Care*, 2013. 36(10): p. 3247-3253. <https://doi.org/10.2337/dc13-0524>
3. **Wang, Y., Y. Su, Y. Xu, S.H. Pan, et al.**, Genetic polymorphism c.1562C>T of the MMP-9 is associated with macroangiopathy in type 2 diabetes mellitus. *Biochem Biophys Res Commun*, 2010. 391(1): p. 113-117. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2009.11.025>
4. **Huhtala, P., A. Tuuttila, L. Chow, J. Lohi, et al.**, Complete structure of the human gene for 92-kDa type IV collagenase. Divergent regulation of expression for the 92- and 72-kilodalton enzyme genes in HT-1080 cells. *J Biol Chem*, 1991. 266(25): p. 16485-16490.
5. **Yabluchanskiy, A., Y. Ma, R.P. Iyer, M.E. Hall, et al.**, Matrix metalloproteinase-9: Many shades of function in cardiovascular disease. *Physiology*, 2013. 28(6): p. 391-403. <https://doi.org/10.1152/physiol.00029.2013>
6. **Zhang, L.F., Y.Y. Mi, Q. Cao, W. Wang, et al.**, Update analysis of studies on the MMP-9-1562 C>T polymorphism and cancer risk. *Mol Biol Rep*, 2012. 39: p. 3435-3441. <https://doi.org/10.1007/s11033-011-1132-4>
7. **Zou, F., J. Zhang, G. Xiang, H. Jiao, et al.**, Association of Matrix Metalloproteinase 9 (MMP-9) Polymorphisms with Asthma Risk: A Meta-Analysis. *Can Respir J*, 2019. 2019: p. 9260495. <https://doi.org/10.1155/2019/9260495>
8. **Nayor, M., M.G. Larson, N. Wang, R. Santhanakrishnan, et al.**, The association of chronic kidney disease and microalbuminuria with heart failure with preserved vs. reduced ejection fraction. *Eur J Heart Fail*, 2017. 19(5): p. 615-623. <https://doi.org/10.1002/ehf.722>
9. **Ebihara, I., T. Nakamura, N. Shimada, H. Koide**, Increased plasma metalloproteinase-9 concentrations precede development of microalbuminuria in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Kidney Dis*, 1998. 32(4): p. 544-550. [https://doi.org/10.1016/S0272-6386\(98\)70025-8](https://doi.org/10.1016/S0272-6386(98)70025-8)
10. **Xu, X., L. Xiao, P. Xiao, S. Yang, et al.**, A glimpse of matrix metalloproteinases in diabetic nephropathy. *Curr Med Chem*, 2014. 21(28): p. 3244-3260. <https://doi.org/10.2174/0929867321666140718121259>

# ĐÁNH GIÁ TÌNH TRẠNG GIÃN THOÁNG QUÁ CỦA CƠ THẮT THỰC QUẢN DƯỚI Ở BỆNH NHÂN CÓ TRIỆU CHỨNG TRÀO NGƯỢC DẠ DÀY THỰC QUẢN

Trịnh Văn Cương<sup>1</sup>, Đào Việt Hằng<sup>2,3</sup>

## TOM TẮT

**Mục tiêu:** Chúng tôi tiến hành nghiên cứu với 2 mục tiêu chính là khảo sát tỷ lệ và đặc điểm giãn thoáng qua của cơ thắt thực quản dưới (TLESR) ở bệnh nhân có triệu chứng trào ngược dạ dày thực quản bằng đo áp lực nhu động và thực quản độ phân giải cao (HRM); và đánh giá mối liên quan giữa TLESR với đặc điểm lâm sàng và hình ảnh nội soi. **Phương pháp:** Nghiên cứu mô tả trên 100 bệnh nhân có triệu chứng trào ngược dạ dày thực quản được đo HRM từ tháng 03/2025 đến tháng 06/2025 tại Viện Nghiên cứu và Đào tạo Tiêu hóa - Gan mật và phòng khám đa khoa Hoàng Long. **Kết quả:** Có 44/100 bệnh nhân có TLESR với tổng 74 sự kiện được ghi nhận, thời gian trung bình là  $20,1 \pm 5,4$  giây. Tỷ lệ TLESR kèm trào ngược là 60,8%. Trong khi TLESR gặp nhiều hơn ở nữ, thì viêm thực quản trào ngược trên nội soi lại có nguy cơ cao hơn ở nam ( $OR=2,81, p<0,05$ ). Nhóm bệnh nhân có TLESR có tỷ lệ ợ hơi, ợ chua cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm bệnh nhân không có TLESR. Không có sự khác biệt về đặc điểm hình ảnh nội soi, các chỉ số trên đo HRM (áp lực LES, IRP 4s và rối loạn nhu động thực quản) giữa hai nhóm bệnh nhân trên. **Từ khóa:** Bệnh trào ngược dạ dày thực quản, đo áp lực và nhu động độ phân giải cao (HRM), giãn cơ thắt thực quản dưới thoáng qua.

## SUMMARY

### EVALUATION OF TRANSIENT LOWER ESOPHAGEAL SPHINCTER RELAXATIONS IN PATIENTS WITH GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE

**Objectives:** The aims of this study were to investigate the prevalence and characteristics of transient lower esophageal sphincter relaxation (TLESR) in patients with gastroesophageal reflux disease (GERD) symptoms using high-resolution manometry (HRM); and to assess the association between TLESR with clinical characteristics and endoscopic findings. **Methods:** A descriptive study was conducted among 100 patients with gastroesophageal reflux symptoms performed HRM from March 2025 to June 2025 at the Institute of Gastroenterology and Hepatology and Hoang Long Clinic. **Results:** TLESR was identified in 44 out of 100

patients (44%), with a total of 74 events recorded. The mean duration of TLESR events was  $20.1 \pm 5.4$  seconds. The rate of TLESR associated with reflux episodes was 60.8%. While TLESRs were more significantly frequent in females, the prevalence of reflux esophagitis on endoscopy was higher in males ( $OR=2.81, p<0.05$ ). Patients having TLESR had significantly higher prevalence of belching and regurgitation compared to those without TLESR. There were no significant differences in endoscopic findings, HRM results (LES pressure, IRP 4, and esophageal motility disorders) between 2 groups.

**Keywords:** Gastroesophageal reflux disease, HRM, Transient Lower Esophageal Sphincter Relaxations (TLESR).

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh trào ngược dạ dày – thực quản (BTNDDTQ - GERD) là một bệnh rất phổ biến, có xu hướng tăng lên trên thế giới và tại Việt Nam. Bệnh có cơ chế bệnh sinh phức tạp bao gồm nhiều yếu tố như thoát vị hoành, áp lực cơ thắt thực quản dưới thấp, giãn cơ thắt thực quản dưới thoáng qua, sự chậm làm rỗng của dạ dày v.v.. Trong đó, giãn cơ thắt thực quản dưới thoáng qua (Transient lower esophageal sphincter relaxation – TLESR) là cơ chế gặp khá phổ biến ở bệnh nhân GERD<sup>1</sup>. Hiện tượng này có thể xảy ra không liên quan tới quá trình nuốt, sinh lý ở cả người khỏe mạnh và đóng vai trò trong cơ chế bệnh sinh ở bệnh nhân GERD<sup>2</sup>. Các nghiên cứu được thực hiện bằng đo áp lực và nhu động thực quản bình thường cho thấy tần suất các đợt trào ngược và TLESR là tương tự nhau ở bệnh nhân GERD và người khỏe mạnh<sup>1,3,4</sup>. Tuy nhiên, tỷ lệ TLESR có kèm theo trào ngược acid ở bệnh nhân GERD (60-70%) cao hơn so với người bình thường (40-60%)<sup>5</sup>.

Hiện nay, HRM được coi là tiêu chuẩn vàng giúp chẩn đoán các bệnh lý về rối loạn vận động thực quản<sup>6</sup>, xác định các yếu tố nguy cơ của trào ngược và loại trừ các bệnh lý có triệu chứng tương tự. Nghiên cứu của Rohof và cộng sự<sup>7</sup> đã chứng minh rằng HRM tốt hơn kỹ thuật đo áp lực nhu động thực quản truyền thống trong việc phát hiện TLESR. Nếu sử dụng loại catheter có trở kháng đa kênh (HRIM) cho phép phân tích đồng thời và chính xác hơn về các đợt trào ngược liên quan đến TLESR. Tuy nhiên, hiện nay ở Việt Nam chưa có nghiên cứu đánh giá về hiện tượng này trên đối tượng trào ngược. Vì vậy,

<sup>1</sup>Bệnh viện Đa khoa quốc tế Hải Phòng

<sup>2</sup>Trường Đại học Y Hà Nội

<sup>3</sup>Viện Nghiên cứu và Đào tạo Tiêu hóa, Gan mật

Chịu trách nhiệm chính: Đào Việt Hằng

Email: daoviethang@hmu.edu.vn

Ngày nhận bài: 4.7.2025

Ngày phản biện khoa học: 15.8.2025

Ngày duyệt bài: 16.9.2025