

XÁC ĐỊNH ĐA HÌNH M235T CỦA GENE ANGIOTENSINOGEN (AGT) Ở THAI PHỤ BÌNH THƯỜNG VÀ TIỀN SẢN GIẬT – SẢN GIẬT

Cao Ngọc Thành¹, Hà Thị Minh Thi¹, Nguyễn Việt Nhân¹,
Nguyễn Vũ Quốc Huy¹, Lê Mai Hoàng Thông²

(1) Trường Đại học Y Dược Huế

(2) Học viên Cao học khóa 2011-2013

Tóm tắt

Đặt vấn đề: Allele 235T của gene AGT được xem là có liên quan đến tình trạng nồng độ angiotensinogen máu tăng cao và sự bất thường tái tạo động mạch xoắn ốc trong tử cung tạo điều kiện gây nên tiền sản giật – sản giật (TSG-SG). Nghiên cứu này nhằm mục tiêu: (1) Xác định tỷ lệ các kiểu gene 235MM, 235MT và 235TT của gene AGT ở những thai phụ bình thường và TSG-SG; (2) Khảo sát mối liên quan giữa đa hình M235T của gene AGT và TSG-SG. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** 68 sản phụ TSG-SG và 272 sản phụ bình thường được xác định các kiểu gene M235T của gene AGT bằng kỹ thuật PCR đặc hiệu allele với DNA tách từ máu toàn phần. **Kết quả:** Tỷ lệ các kiểu gene 235MM, 235MT và 235TT trong nhóm bình thường là 1,8%; 15,8% và 82,4%; sự phân bố các tỷ lệ này phù hợp với cân bằng Hardy – Weinberg. Các tỷ lệ này trong nhóm tiền sản giật – sản giật là 1,5%; 14,7% và 83,8%. Tỷ lệ allele 235T trong hai nhóm lần lượt là 90,3% và 91,2%. Không tìm thấy mối liên quan giữa đa hình M235T với TSG-SG trên tất cả các mô hình phân tích, bao gồm 235TT/(235MT + 235MM), (235TT + 235MT)/235MM, 235TT/235MM, allele 235T/allele 235M. **Kết luận:** Tỷ lệ allele 235T trong hai nhóm nghiên cứu rất cao. Không có mối liên quan giữa đa hình M235T của gene AGT và TSG-SG.

Từ khóa: Tiền sản giật, đa hình M235T, gene AGT

Abstract

DETERMINING M235T POLYMORPHISM OF ANGIOTENSINOGEN GENE (AGT) IN NORMOTENSIVE AND PREECLAMPTIC/ECLAMPTIC PREGNANT WOMEN

Cao Ngọc Thanh¹, Hà Thị Minh Thi¹, Nguyễn Việt Nhân¹,
Nguyễn Vũ Quốc Huy¹, Lê Mai Hoàng Thông²

(1) Hue University of Medicine and Pharmacy

(2) Postgraduate student, course 2011-2013

Background: The 235T allele of AGT gene has been reported to be associated with higher AGT level and abnormal remodeling of the uterine spiral arteries, which is an early cause preeclampsia/eclampsia (PE/E). The aim of this study was to: (1) determine the frequencies of 235MM, 235MT and 235TT genotypes of AGT gene in normotensive and preeclamptic/eclamptic pregnant women, and (2) survey the association between AGT M235T polymorphism and PE/E. **Patients and methods:** 68 preeclamptic pregnant women and 272 normotensive pregnant women were determined M235T genotypes of AGT gene by allele – specific PCR technique with DNA samples extracted from whole blood. **Results:** The frequencies of 235MM, 235MT and 235TT genotypes in normotensive pregnant women were 1.8%; 15.8% and 82.4%, respectively, the distribution of these genotypes was in Hardy – Weinberg equilibrium. These frequencies in preeclamptic/eclamptic pregnant women were 1.5%; 14.7% and 83.8%, respectively. The frequencies of 235T allele in two groups were 90.3% and 91.2%, respectively. There was no association between the M235T polymorphism and PE/E in all of models, including 235TT/(235MT + 235MM), (235TT + 235MT)/235MM, 235TT/235MM and 235T allele/235M allele.

- Địa chỉ liên hệ: Hà Thị Minh Thi, email: haminhthi@gmail.com

DOI: 10.34071/jmp.2014.1.2

- Ngày nhận bài: 15/1/2013 * Ngày đồng ý đăng: 22/2/2014 * Ngày xuất bản: 5/3/2014

Conclusion: The frequencies 235T allele in both groups were very high. There was no association between M235T polymorphism and preeclampsia/eclampsia

Keywords: Preeclampsia, M235T polymorphism, AGT gene

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Tiền sản giật - sản giật là một trong năm tai biến sản khoa gây tử vong cho bà mẹ và trẻ sơ sinh. Mặc dù cho đến nay nguyên nhân của bệnh lý này vẫn chưa rõ ràng, nhưng những nhân tố có tính gia đình đã cho thấy có nhiều vai trò quan trọng trong cơ chế bệnh sinh và tính dễ mắc tiền sản giật. Trong thập kỷ vừa qua, nhiều nghiên cứu trên hơn 70 gene ứng cử viên đã được thực hiện, phân tích và bước đầu cho thấy các đa hình (polymorphism) của một số gene có thể đóng một vai trò quan trọng trong nguy cơ mắc tiền sản giật - sản giật [16].

Gene Angiotensinogen (AGT) là một trong những gene được nghiên cứu chủ yếu. Gene AGT khu trú trên nhiễm sắc thể 1, có một đa hình khá phổ biến là M235T nằm tại exon 2, được phát hiện lần đầu tiên vào năm 1992, trong đó nucleotide T tại codon thứ 235 bị thay thế bởi C và làm acid amin thứ 235 trên chuỗi polypeptide sản phẩm của gen AGT bị thay đổi từ Methionine (M) thành Threonine (T) [6]. Allele 235T được cho là có liên quan đến tình trạng nồng độ angiotensinogen (tiền thân của angiotensin II) máu tăng cao và sự bất thường tái tạo động mạch xoắn ốc trong tử cung tạo điều kiện gây nên tiền sản giật [11]. Một tổng kết của Ni và cộng sự (2009) trên 22 nghiên cứu của nhiều tác giả khác nhau cho thấy có mối liên quan giữa biến dị M235T của gen AGT với tiền sản giật. Tuy nhiên khi phân tích theo chủng tộc thì cho thấy mối liên quan này có ý nghĩa ở nhóm bệnh nhân da trắng, trong khi đó không có ý nghĩa ở nhóm châu Phi và châu Á [11]. Ngược lại, nghiên cứu ở Nhật Bản – một quốc gia châu Á – của Kobashi (1999) lại cho thấy có mối liên quan giữa đa hình M235T với tiền sản giật – sản giật, với tần suất allele 235T ở nhóm bệnh và nhóm chứng lần lượt là 93% và 77%, $p < 0,001$ [8]. Về phương diện di truyền, vai trò của các đa hình trong mối liên quan với nguy cơ mắc bệnh bị chi phối rất rõ bởi yếu tố chủng tộc. Vì vậy, việc xác định tỷ lệ các kiểu gene M235T của gene AGT, xác định tỷ lệ allele 235M hay 235T chiếm ưu thế ở người Việt Nam đóng vai trò rất quan trọng. Đây sẽ là cơ sở để giúp tìm hiểu cơ chế bệnh sinh và yếu tố nguy cơ của nhiều bệnh lý liên quan, trong đó có tiền sản giật – sản giật.

Vì vậy, chúng tôi tiến hành đề tài này nhằm các mục tiêu sau:

1. *Xác định tỷ lệ các kiểu gene 235MM, 235MT và 235MM của gene AGT ở những thai phụ bình thường và tiền sản giật – sản giật.*
2. *Đánh giá mối liên quan giữa các đa hình M235T của gene AGT và tiền sản giật – sản giật.*

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Những phụ nữ mang thai đến khám thai, theo dõi và điều trị tại Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Huế và Bệnh viện Trung ương Huế từ tháng 6 năm 2012 đến tháng 9 năm 2013.

2.1.1. Tiêu chuẩn chọn mẫu nghiên cứu

- *Nhóm bệnh:* 68 thai phụ được chẩn đoán tiền sản giật – sản giật theo tiêu chuẩn chẩn đoán của Hướng dẫn quốc gia về các dịch vụ chăm sóc sức khỏe sinh sản do Bộ Y tế ban hành năm 2009.

- *Nhóm chứng:* 272 phụ nữ mang thai bình thường, không có tiền sử bản thân và gia đình về tiền sản giật – sản giật.

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ

- Các sản phụ không đồng ý tham gia nghiên cứu

- Đối với nhóm chứng, còn loại trừ những sản phụ xuất hiện tiền sản giật – sản giật trong quá trình theo dõi thai kỳ cho đến khi sinh sau 6 tuần sau sinh. Những sản phụ bị loại trong nhóm chứng sẽ được chuyển sang nhóm bệnh.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu

Theo phương pháp nghiên cứu bệnh-chứng.

2.2.2. Quy trình xác định đa hình M235T bằng kỹ thuật PCR đặc hiệu allele

- *Tách chiết DNA:* Từ 2 ml máu tĩnh mạch của các sản phụ được nghiên cứu. Thực hiện theo protocol của kit Wizard Genomic DNA purification Cat.# A1120 (Promega).

- *Thực hiện kỹ thuật PCR đặc hiệu allele với trình tự mỗi được thiết kế bởi Guo [5], (chúng tôi có thay đổi trình tự mỗi xuôi và hoàn thiện kỹ thuật):*

Mỗi xuôi: 5' – TGC TCC AAT TCA GGC CAA GAC – 3'

Mỗi ngược 1: 5' – GTC CAC ACT GGC TCC CA – 3' (đặc hiệu allele 235M)

Mỗi ngược 2: 5' – GTC CAC ACT GGC TCC CG – 3' (đặc hiệu allele 235T)

- *Thành phần tham gia PCR*: Thể tích phản ứng là 25 µl gồm 12,5µl Go Taq Green Master Mix 2X (Promega), 1µl mỗi xuôi (10pmol/µl), 1µl mỗi ngược (10pmol/µl), 1 µl DNA khuôn mẫu (100 ng/µl), 9,5 µl nước cất khử nuclease.

- *Điều kiện PCR*: Giai đoạn biến tính ban đầu: 95°C trong 5 phút. Tiếp theo là 30 chu kỳ, mỗi chu kỳ gồm: biến tính ở 95°C trong 1 phút, gắn mẫu ở 55°C trong 1 phút, kéo dài mỗi ở 72°C trong 1 phút. Cuối cùng là giai đoạn 72°C trong 8 phút.

Hai phản ứng khuếch đại (chỉ khác nhau mỗi ngược) được thực hiện đồng thời đối với mỗi mẫu nghiên cứu, trên máy luân nhiệt 2720 của Applied Biosystem.

- *Đọc kết quả*: Điện di sản phẩm trên gel agarose 0,8%, có RedSafe 1/10.000 để nhuộm DNA, điện thế 80V, trong thời gian 45 phút. Đọc

kết quả dưới đèn cực tím để kiểm tra sản phẩm PCR, kích thước là 613 bp.

+ Chỉ có sản phẩm ở ống phản ứng dùng mỗi ngược 1: kiểu gene 235MM

+ Chỉ có sản phẩm ở ống phản ứng dùng mỗi ngược 2: kiểu gene 235TT

+ Có sản phẩm ở cả hai ống phản ứng: kiểu gene 235MT

2.3. Phương pháp xử lý số liệu nghiên cứu

Tính tỷ lệ % các kiểu gene trong các nhóm nghiên cứu. Đánh giá cân bằng Hardy – Weinberg ở nhóm chứng. Kiểm định sự khác biệt giữa các tỷ lệ % bằng test χ^2 . Đánh giá mối liên quan của đột biến với nguy cơ tiền sản giật – sản giật bằng cách tính OR và 95%CI. Sử dụng phần mềm thống kê y học Medcalc.

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Tỷ lệ các đa hình M235T của gene AGT ở hai nhóm thai phụ được nghiên cứu

Bảng 3.1. Tỷ lệ các đa hình M235T của gene AGT ở hai nhóm nghiên cứu

Kiểu gene	Nhóm chứng		Nhóm tiền sản giật – sản giật		p
	n	Tỷ lệ %	n	Tỷ lệ %	
235MM	5	1,8	1	1,5	> 0,05
235MT	43	15,8	10	14,7	> 0,05
235TT	224	82,4	57	83,8	> 0,05
Tổng	272	100,0	68	100,0	

Nhận xét: Sự khác biệt về phân bố các kiểu gene trong hai nhóm không có ý nghĩa thống kê.

Bảng 3.2. Tỷ lệ các allele 235M và 235T trong hai nhóm nghiên cứu

Kiểu allele	Nhóm chứng		Nhóm tiền sản giật – sản giật	
	n	Tỷ lệ %	n	Tỷ lệ %
235M	53	9,7	12	8,8
235T	491	90,3	124	91,2
Tổng	544	100,0	136	100,0

Nhận xét: Tỷ lệ allele T trong hai nhóm đều rất cao, trên 90%.

Bảng 3.3. Phân tích cân bằng Hardy-Weinberg ở nhóm sản phụ bình thường

Kiểu gene	Tần số quan sát	Tần số kỳ vọng theo cân bằng Hardy-Weinberg	p
235MM	5	2,6	0,096
235MT	43	47,8	
235TT	224	221,6	
Tổng	272	272	

Nhận xét: Sự phân bố các kiểu gene 235MM, 235MT và 235TT trong nhóm sản phụ bình thường phù hợp với cân bằng Hardy-Weinberg ($p > 0,05$).

3.2. Mối liên quan giữa đa hình M235T của gene AGT và tiền sản giật – sản giật

Bảng 3.4. Phân tích mối liên quan giữa đa hình M235T và nguy cơ tiền sản giật – sản giật theo tỷ suất chênh (OR)

Các mô hình phân tích	OR	95%CI
235TT so với (235MM + 235MT)	1,11	0,54 – 2,27
(235TT + 235MT) so với 235MM	1,25	0,14 – 10,92
235TT so với 235MM	1,27	0,15 – 11,11
Allele 235T so với 235M	1,12	0,58 – 2,15

Nhận xét: Không tìm thấy mối liên quan giữa đa hình M235T với nguy cơ mắc tiền sản giật – sản giật trên tất cả các mô hình (model) phân tích.

Bảng 3.5. Mối liên quan giữa đa hình M235T và nguy cơ tiền sản giật - sản giật ở các sản phụ mang thai con so

Kiểu gene	Nhóm chứng		Nhóm tiền sản giật – sản giật		p
	n	Tỷ lệ %	n	Tỷ lệ %	
235MM	4	2,4	0	0,0	$\chi^2 = 0,848$ df = 2 p = 0,654
235MT	30	17,5	6	17,1	
235TT	137	80,1	29	82,9	
Tổng	171	100,0	35	100,0	

Nhận xét: Sự khác biệt về phân bố các kiểu gene nghiên cứu trong hai nhóm sản phụ bình thường mang thai con so và sản phụ tiền sản giật – sản giật mang thai con so không có ý nghĩa thống kê.

Bảng 3.6. Mối liên quan giữa đa hình M235T và mức độ lâm sàng tiền sản giật – sản giật

Kiểu gene	Nhóm chứng		Tiền sản giật nhẹ		Tiền sản giật nặng và sản giật		p
	n	Tỷ lệ %	n	Tỷ lệ %	n	Tỷ lệ %	
235MM	5	1,8	1	2,3	0	0,0	$\chi^2 = 0,645$ df = 4 p = 0,958
235MT	43	15,8	6	14,6	4	16,7	
235TT	224	82,4	37	84,1	20	83,3	
Tổng	272	100,0	44	100,0	24	100,0	

Nhận xét: Sự khác biệt về phân bố các kiểu gene nghiên cứu trong các nhóm chứng, nhóm tiền sản giật nhẹ, nhóm tiền sản giật nặng – sản giật không có ý nghĩa thống kê.

4. BÀN LUẬN

4.1. Tỷ lệ các đa hình M235T của gene AGT ở hai nhóm thai phụ được nghiên cứu

Nghiên cứu của chúng tôi thực hiện trên 272 thai phụ bình thường cho thấy tỷ lệ các kiểu gene 235MM, 235MT và 235TT lần lượt là 1,8%; 15,8% và 82,4%. Các kiểu gene này cũng có phân bố tương tự trên nhóm gồm 68 sản phụ tiền sản giật – sản giật, với các tỷ lệ lần lượt là 1,5%; 14,7% và 83,8%. Sự khác biệt về các tỷ lệ kiểu gene giữa hai nhóm nghiên cứu không có ý nghĩa thống kê (bảng 3.1).

Kết quả trên cho thấy tỷ lệ kiểu gene đồng hợp tử 235TT của gene AGT khá cao ở các thai phụ trong nghiên cứu của chúng tôi, trên 80% trong

cả nhóm chứng và nhóm tiền sản giật – sản giật. Bảng 3.2 cũng cho thấy tỷ lệ allele 235T tương ứng cũng đều trên 90% ở cả hai nhóm. Nhiều tác giả nhận định là tỷ lệ 235TT cũng như allele 235T ở các nước châu Á và châu Phi cao hơn so với người da trắng. Tổng kết của Ni trên 22 nghiên cứu, gồm có 5167 sản phụ bình thường, cũng cho thấy có sự khác biệt rõ rệt về tỷ lệ allele 235T ở các chủng tộc khác nhau, tỷ lệ này ở nhóm người da trắng là 45% (33-70%), ở nhóm người châu Á là 70% (50 – 85%), ở nhóm người châu Phi là 85% (79 – 92%) [11].

Tuy nhiên, phần lớn các nghiên cứu ở các nước châu Á như Nhật Bản, Hàn Quốc đều có các tỷ lệ này không quá cao như nghiên cứu của

chúng tôi. Chẳng hạn, nghiên cứu của Kobashi (Nhật, 1999) trên 318 thai phụ bình thường có 216 người mang kiểu gene 235TT chiếm tỷ lệ 67,9%; tỷ lệ allele 235T là 76% ($p < 0,0001$, so với chúng tôi) [8]. Nghiên cứu của Choi (Hàn Quốc, 2004) có tỷ lệ 235TT và allele 235T lần lượt là 61% và 78%, ($n = 98$, $p < 0,0001$, so với chúng tôi) [3]. Ngoài ra, một nghiên cứu trong khu vực Đông Nam Á của Say (2005, Malaysia) trên 87 sản phụ bình thường chỉ tìm thấy 10 trường hợp mang kiểu gene 235TT, chiếm 11,5%, allele 235T có tỷ lệ chỉ 21,8% (38/174) [13], những tỷ lệ này khá thấp so với các nước châu Á nói chung.

Một nghiên cứu gần đây trên nhóm người Mexico (châu Mỹ La -tinh) của Coral-Vázquez (2013) thì cho thấy tỷ lệ tương đương ở các nước châu Á nhưng cũng thấp hơn so với nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ 235TT là 59,66% và tỷ lệ allele T là 76,98% ($n = 352$, $p < 0,0001$, so với chúng tôi).

Trong quá trình tìm hiểu về sự phân bố các kiểu gene M235T của gene AGT, chúng tôi nhận thấy kết quả của mình lại khá tương đồng với nghiên cứu ở nhóm người châu Phi. Nghiên cứu của Roberts trên 338 thai phụ bình thường người gốc Phi có tỷ lệ 235TT là 84,3%, tỷ lệ allele 235T là 92% ($p > 0,05$, so với chúng tôi).

Trong khi các tỷ lệ 235TT và allele 235T ở các quần thể người châu Á, châu Phi và châu Mỹ La-tinh khá cao thì các tỷ lệ này ở người da trắng lại tương đối thấp. Nghiên cứu của Ward (1993) có các tỷ lệ này lần lượt là 18% và 40,5% [15]. Các tỷ lệ này trong nghiên cứu của Morgan (1999) là 22,6% và 48,2% [10]. Một nghiên cứu ở Hy Lạp của Bouba (2003) cho thấy các tỷ lệ này còn thấp hơn nữa, chỉ 11,77% và 40,2% [2].

Nghiên cứu của chúng tôi trên nhóm thai phụ bình thường với cỡ mẫu cũng không nhỏ ($n = 272$), các kiểu gene được xác định bằng phương pháp hiện đại (kỹ thuật PCR đặc hiệu allele) nên những số liệu thu được là đáng tin cậy. Hơn nữa phân tích ở bảng 3.3 cho thấy sự phân bố các kiểu gene M235T là phù hợp cân bằng Hardy – Weinberg, chứng tỏ đã có sự ổn định các kiểu gene qua các thế hệ trong quần thể. Chúng tôi hy vọng những kết quả về các tỷ lệ đa hình M235T của gene AGT trong nghiên cứu của chúng tôi sẽ là một đóng góp quan trọng cho sự đa dạng di truyền của các quần thể, chủng tộc khác nhau trên thế giới. Có thể những kết quả này sẽ góp phần làm cơ sở di truyền phân tử trong các phân tích về bệnh sinh của nhiều bệnh lý liên quan đến gene AGT.

4.2. Mối liên quan giữa đa hình M235T của gene AGT và tiền sản giật – sản giật

Angiotensinogen – sản phẩm của gene AGT – là tiền thân của angiotensin II, đóng vai trò quan trọng trong điều hòa huyết áp. Allele 235T được cho là có liên quan đến nguy cơ mắc tiền sản giật – sản giật. Vì vậy ở bảng 3.4, chúng tôi đã khảo sát mối liên quan giữa đa hình M235T của gene AGT và nguy cơ tiền sản giật – sản giật bằng cách phân tích OR trên 4 mô hình (model), trong đó allele 235T, kiểu gene 235TT và 235MT được xem là các yếu tố nguy cơ của tiền sản giật – sản giật. Tuy nhiên, trong nghiên cứu này chúng tôi không tìm thấy mối liên quan nào giữa đa hình M235T của gene AGT với nguy cơ tiền sản giật – sản giật trên cả 4 mô hình được phân tích.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với nhiều nghiên cứu của nhiều tác giả ở châu Á như nghiên cứu của Choi (Hàn Quốc, 2004) với tỷ lệ allele 235T không khác biệt giữa nhóm tiền sản giật - sản giật và nhóm chứng (79% so với 78%) [3]. Một nghiên cứu của Aggarwal (2011) trên 200 sản phụ tiền sản giật – sản giật và 200 sản phụ bình thường ở miền Bắc Ấn Độ cũng có nhận định là không có mối liên quan giữa đa hình M235T của gene AGT và nguy cơ tiền sản giật – sản giật với $OR = 1,15$ và $p = 0,35$ [1]. Tuy nhiên, một số nghiên cứu khác ở châu Á lại cho thấy có mối liên quan giữa đa hình M235T với tiền sản giật – sản giật, như nghiên cứu của Kobashi (1999) thì cho thấy ở nhóm tiền sản giật – sản giật tỷ lệ allele 235T cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng; trong đó đối với nhóm sinh con so là 93% so với 77% ($p < 0,001$), đối với nhóm sinh con ẻ là 88% so với 75% ($p < 0,01$) [8].

Nghiên cứu của chúng tôi cũng phù hợp với một số nghiên cứu ở các châu lục khác như nghiên cứu của Roberts (2004) trên 391 sản phụ nhóm tiền sản giật và 338 sản phụ bình thường ở Nam Phi [12], nghiên cứu của Coral-Vázquez (2013) trên 230 sản phụ nhóm tiền sản giật và 352 sản phụ bình thường ở Mexico [4], nghiên cứu của Knyrim trên 67 sản phụ tiền sản giật (hoặc có tiền sử tiền sản giật) và 100 sản phụ bình thường ở Đức [7], nghiên cứu của Levesque (2004) trên 338 sản phụ nhóm tiền sản giật và 588 sản phụ bình thường ở Quebec, Canada ($OR = 1,2$, $95\%CI = 0,9-1,6$) [9]. Các nghiên cứu này đều cho thấy không có mối liên quan giữa đa hình M235T và tiền sản giật – sản giật.

Bên cạnh đó, cũng có khá nhiều nghiên cứu cho thấy có mối liên quan khá chặt chẽ. Nghiên cứu của Ward (1993) trên 82 sản phụ tiền sản giật

và 1142 sản phụ bình thường nhận thấy có mối liên quan giữa đa hình M235T với tiền sản giật, với OR = 3,6 và 95%CI = 1,4-1,8 [15]. Một tổng kết của Tempfer (2004) trên 10 nghiên cứu khác nhau với tổng nhóm bệnh là 1842 người và nhóm chứng là 3760 người đã rút ra kết luận có mối liên quan giữa đa hình M235T và tiền sản giật với OR = 1,6 và 95%CI = 1,4-1,8 [14]. Mới đây, Ni (năm 2012) cũng tổng kết trên 22 nghiên cứu khác nhau gồm 2367 sản phụ tiền sản giật và 5167 sản phụ thuộc nhóm chứng và rút ra kết luận là đa hình M235T có liên quan với tiền sản giật – sản giật, kết quả đã cho thấy đối với mô hình 235TT so với 235MM thì OR = 1,33 và 95%CI = 1,09 – 1,61, đối với mô hình 235TT so với 235MM/235MT thì OR = 1,3 và 95%CI = 1,02 – 1,67. Mặt khác tác giả còn phân nhóm theo chủng tộc và nhận thấy đối với người da trắng thì vẫn có mối liên quan khi xét theo tất cả các mô hình (MT so với MM, TT so với MM, TT so với MM/MT, MT/TT so với MM), trong khi đó ở nhóm chủng tộc thuộc châu Phi và châu Á thì không có mối liên quan [11]. Như vậy, kết quả nghiên cứu của chúng tôi với nhận định không có mối liên quan giữa đa hình M235T với nguy cơ tiền sản giật – sản giật là phù hợp với các nghiên cứu trong khu vực châu Á. Một lý do quan trọng tạo nên sự khác biệt giữa các châu lục đó là tỷ lệ allele 235T trong quần thể người châu Á và cả châu Phi là rất cao, trong khi ở người da trắng thì tỷ lệ này lại thấp.

Tiền sản giật – sản giật là một bệnh lý do nhiều yếu tố bệnh sinh gây nên, đã có nhiều yếu tố nguy cơ được ghi nhận như tuổi mẹ, thai con so, chỉ số khối cơ thể (BMI), bệnh mạn tính... Vì vậy, nhiều tác giả cũng đã phân tích vai trò kết hợp của đa hình M235T với một số yếu tố nguy cơ trên. Trong nghiên cứu này chúng tôi đã thực hiện nhiều phân tích kết hợp nhưng không tìm thấy mối liên quan nào. Trong khuôn khổ bài báo này, chúng tôi chỉ trình bày kết quả so sánh ở các nhóm chứng sinh con so và nhóm bệnh sinh con so (bảng 3.5).

Ngoài ra, chúng tôi đã phân tích thêm mối liên quan của đa hình M235T với mức độ lâm sàng của tiền sản giật – sản giật (bảng 3.6), tuy nhiên sự khác biệt về phân bố các kiểu gene giữa các nhóm mức độ lâm sàng và nhóm chứng không có ý nghĩa thống kê.

5. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu các đa hình M235T của gene Angiotensinogen (AGT) trên 68 sản phụ tiền sản giật và sản giật và 272 sản phụ bình thường, chúng tôi có những kết luận như sau:

5.1 Tỷ lệ các kiểu gene 235MM, 235MT và 235TT trong nhóm bình thường là 1,8%; 15,8% và 82,4%. Sự phân bố phù hợp với cân bằng Hardy – Weinberg. Các tỷ lệ này trong nhóm tiền sản giật – sản giật là 1,5%; 14,7% và 83,8%.

5.2 Không có mối liên quan giữa đa hình M235T của gene AGT với tiền sản giật – sản giật.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Aggarwal S., Dimri N., Tandon I., Agarwal S. (2011), “Preeclampsia in North Indian women: the contribution of genetic polymorphisms”, *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, 37(10), pp. 1335-41.
2. Bouba I., Makrydimas G., Kalaitzidis R., Lolis D.E., Siamopoulos K.C., Georgiou I. (2003), “Interaction between the polymorphisms of the renin-angiotensin system in preeclampsia”, *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 110(1), pp. 8-11.
3. Choi H., Kang J.Y., Yoon H.S., Han S.S., Whang C.S., Moon I.G., Shin H.-H., Park J.B. (2004), “Association of angiotensin-converting enzyme and angiotensinogen gene polymorphisms with preeclampsia”, *Journal of Korean medical science*, 19(2), pp. 253-7.
4. Coral-Vázquez R.M., Romero Arauz J.F., Canizales-Quinteros S., Coronel A., Valencia Villalvazo E.Y., Hernández Rivera J., Ramírez Regalado B., Rojano Mejía D., Canto P. (2013), “Analysis of polymorphisms and haplotypes in genes associated with vascular tone, hypertension and oxidative stress in Mexican-Mestizo women with severe preeclampsia”, *Clinical Biochemistry*, 46(7-8), pp. 627-32.
5. Guo G., Wilton A.N., Fu Y., Qiu H., Brennecke S.P., Cooper D.W. (1997), “Angiotensinogen gene variation in a population casecontrol study of preeclampsia/eclampsia in Australians and Chinese”, *Electrophoresis*, 18(9), pp. 1646-9.
6. Jeunemaitre X., Soubrier F., Kotelevtsev Y.V., Lifton R.P., Williams C.S., Charu A., Hunt S.C., Hopkins P.N., Williams R.R., Lalouel J.-M. (1992), “Molecular basis of human hypertension: role of angiotensinogen”, *Cell*, 71(1), pp. 169-80.
7. Knyrim E., Muetze S., Eggermann T., Rudnik-Schoeneborn S., Lindt R., Ortlepp J.R., Rath W., Zerres K. (2008), “Genetic analysis of the angiotensinogen gene in pre-eclampsia: study of german women and review of the literature”, *Gynecologic and obstetric investigation*, 66(3), pp. 203-8.
8. Kobashi G., Hata A., Shido K., Kato E.-H., Yamada H., Fujimoto S., Kishi R., Kondo K. (1999), “Association of a variant of the angiotensinogen

- gene with pure type of hypertension in pregnancy in the Japanese: Implication of a racial difference and significance of an age factor", *American Journal of Medical Genetics*, 86(3), pp. 232-6.
9. Lévesque S., Moutquin J.-M., Lindsay C., Roy M.-C., Rousseau F. (2004), "Implication of an AGT haplotype in a multigene association study with pregnancy hypertension", *Hypertension*, 43(1), pp. 71-8.
 10. Morgan L., Crawshaw S., Baker P., Pipkin F.B., Kalsheker N. (1999), "Maternal and fetal angiotensinogen gene allele sharing in preeclampsia", *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 106(3), pp. 244-51.
 11. Ni S., Zhang Y., Deng Y., Gong Y., Huang J., Bai Y., Zhou R. (2012), "AGT M235T polymorphism contributes to risk of preeclampsia: evidence from a meta-analysis", *Journal of Renin-Angiotensin-Aldosterone System*, 13(3), pp. 379-86.
 12. Roberts C.B., Rom L., Moodley J., Pegoraro R.J. (2004), "Hypertension-related gene polymorphisms in pre-eclampsia, eclampsia and gestational hypertension in Black South African women", *Journal of hypertension*, 22(5), pp. 945-8.
 13. Say Y.-H., Ling K.-H., Duraisamy G., Isaac S., Rosli R. (2005), "Angiotensinogen M235T gene variants and its association with essential hypertension and plasma renin activity in Malaysian subjects: a case control study", *BMC cardiovascular disorders*, 5(1), pp. 7.
 14. Tempfer C.B., Riener E.-K., Heffler L.A., Keck C. (2004), "Genetic thrombophilia has pleiotropic effects in pregnancy", *Personalized Medicine*, 1(1), pp. 105-14.
 15. Ward K., Hata A., Jeunemaitre X., Helin C., Nelson L., Namikawa C., Farrington P., Ogasawara M., Suzumori K., Tomoda S. (1993), "A molecular variant of angiotensinogen associated with preeclampsia", *Nature genetics*, 4(1), pp. 59-61.
 16. Ward K., Lindheimer M.D. (2009), "Genetic factors in the etiology of preeclampsia/eclampsia", *Chesley's Hypertensive Disorders in Pregnancy London: Elsevier*, pp. 51-72.