

Nghiên cứu

DOI: 10.59715/pntjimp.3.4.18

Đặc điểm các yếu tố độc lực *cagA*, *vacA* của vi khuẩn *Helicobacter pylori* và tính đa hình của Enzym CYP2C19 trên bệnh nhân viêm loét dạ dày tá tràng do nhiễm *H.pylori* chưa từng điều trị

Nguyễn Hồng Thanh¹, Âu Nhật Huy², Trần Thị Mai Thảo³, Trần Thị Khánh Tường¹

¹Bộ môn Nội Tổng quát, Khoa Y, Trường Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch

²Khoa Y, Đại học Tân Tạo, TP.HCM

³Bệnh viện Đại Học Y Dược TP.HCM

Tóm tắt

Đặt vấn đề: *Helicobacter pylori* là tác nhân gây ung thư nhóm 1. Gen *cagA* và *vacA* được quan tâm nhiều nhất vì đây là hai yếu tố độc lực quan trọng liên quan đến khả năng gây bệnh của vi khuẩn này. Bên cạnh đó, tính đa hình của Enzym CYP2C19 làm thay đổi sự chuyển hóa của nhóm thuốc ức chế bơm proton từ đó ảnh hưởng đến kết quả điều trị ở bệnh nhân viêm loét dạ dày tá tràng cũng như ảnh hưởng đến kết quả điều trị diệt trừ *H.pylori*.

Mục tiêu: Khảo sát tỷ lệ các yếu tố độc lực *Cag A*, *Vac A* của vi khuẩn *H.pylori* và tỷ lệ các kiểu hình của Enzym CYP2C19 trên bệnh nhân viêm loét dạ dày tá tràng chưa từng được điều trị.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang thực hiện trên 216 bệnh nhân viêm loét dạ dày tá tràng bệnh viện Quốc Tế Mỹ từ tháng 10/2019 - 9/2022. Kiểu gene *cagA*, *vacA* và kiểu gen mã hóa cho Enzym CYP2C19 được xác định bằng kỹ thuật PCR.

Kết quả: Có 216 BN, tuổi trung bình $42,85 \pm 11,76$. Chủng *H. pylori* có độc lực *Cag A* (+) chiếm 72,69%, các chủng *H. pylori* có độc lực *Cag A* (-) chiếm 27,31%. Không có sự khác biệt phân bố *Cag A* theo giới tính ($p = 0,488$). Chủng *H. pylori* mang độc lực *Vac A* chiếm 100% ở nhóm bệnh nhân viêm loét dạ dày tá tràng, trong đó kiểu *s1m1* chiếm tỷ lệ cao nhất là 50%, kiểu *s-m1* chiếm tỷ lệ thấp nhất là 0,46%. Không có sự khác biệt có ý nghĩa giữa kiểu phân bố độc lực *Vac A* và giới tính ($p = 0,78$). Có sự khác biệt về phân bố của độc lực *Vac A* theo nhóm *Cag A* (+) và *Cag A* (-). Những bệnh nhân viêm loét dạ dày tá tràng có kiểu hình CYP2C19 chuyển hóa thuốc PPI trung bình chiếm tỷ lệ cao nhất là 49,07%, kiểu hình chuyển hóa mạnh chiếm 39,35%, kiểu hình chuyển hóa kém chiếm tỷ lệ thấp nhất là 11,58%. Không có sự khác biệt giữa kiểu hình chuyển hóa của Enzym CYP2C19 giữa nam và nữ với $p = 0,454$.

Kết luận: Ở những BN viêm loét dạ dày tá tràng có nhiễm *H.pylori* chưa từng được điều trị, kiểu gen độc lực *Cag A* (+) và kiểu gen *VacA s1m1* chiếm ưu thế. Đây là những chủng có mức độ tổn thương nặng và mức độ hoạt động mạnh hơn các chủng khác. BN có kiểu hình chuyển hóa thuốc trung bình, và chuyển hóa thuốc mạnh chiếm tỷ lệ khá cao. Ở những bệnh nhân này có thể bị thay đổi sự chuyển hóa của nhóm thuốc ức chế bơm proton từ đó ảnh hưởng đến kết quả điều trị bệnh viêm loét dạ dày tá tràng cũng như ảnh hưởng đến kết quả điều trị diệt trừ *H.pylori*.

Từ khóa: *Vac A*, *Cag A*, *H.pylori*, kiểu hình CYP2C19, viêm loét dạ dày tá tràng.

Ngày nhận bài:

20/8/2024

Ngày phản biện:

20/9/2024

Ngày đăng bài:

20/10/2024

Tác giả liên hệ:

Nguyễn Hồng Thanh

Email: dr.hongthanh@

yahoo.com

ĐT: 0396948945

Abstract

Characteristics of *cagA*, *vacA* virulence factors of *Helicobacter pylori* and CYP2C19 Enzyme polymorphism in patients with *H.pylori* - induced peptic ulcer disease who have not been treated

Introduction: *Helicobacter pylori* is a group 1 carcinogen. The genes *cagA* and *vacA* are the most studied, as they are crucial virulence factors linked to the pathogenicity of this bacterium. In addition, the polymorphism of the Enzyme CYP2C19 alters the metabolism of proton pump inhibitors (PPIs), thereby affecting treatment outcomes in patients with peptic ulcer disease (PUD) and the eradication of *H. pylori*.

Objective: To investigate the prevalence of *H. pylori* virulence factors *cagA*, *vacA* and the phenotypes of CYP2C19 Enzyme polymorphism in patients with peptic ulcer disease who have not been eradicated *H.pylori*.

Methods: A cross-sectional descriptive study was conducted on 216 patients with peptic ulcer disease at American International Hospital from October 2019 to September 2022. The *cagA*, *vacA* genes, and CYP2C19 Enzyme - encoding genes were identified using PCR techniques.

Results: Among 216 patients, the mean age was 42.85 ± 11.76 . *H. pylori* strains with *CagA* (+) virulence factor accounted for 72.69%, while *CagA* (-) strains accounted for 27.31%. There was no significant gender difference in *CagA* distribution ($p = 0.488$). All patients with peptic ulcer disease harbored *H. pylori* strains with *VacA* virulence, with the s1m1 type being the most common (50%) and s-m1 the least (0.46%). No significant difference in the distribution of *VacA* virulence by gender was observed ($p = 0.78$). There was a significant difference in *VacA* distribution between *CagA* (+) and *CagA* (-) groups. Patients with intermediate CYP2C19 metabolism phenotypes had the highest prevalence at 49.07%, followed by strong metabolizers (39.35%) and poor metabolizers (11.58%). There was no significant difference in CYP2C19 Enzyme metabolism phenotypes between males and females ($p = 0.454$).

Conclusions: In untreated patients with *H. pylori* - induced peptic ulcer disease, *CagA* (+) genotype and *VacA* s1m1 genotype were predominant. These strains are associated with more severe tissue damage and higher activity levels compared to others. Patients with intermediate and strong CYP2C19 metabolizer phenotypes were relatively common. These patients may experience altered metabolism of proton pump inhibitors, which could impact treatment outcomes for peptic ulcer disease and *H. pylori* eradication.

Keywords: *VacA*, *CagA*, *H. pylori*, CYP2C19 phenotypes, peptic ulcer disease.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Nhiễm khuẩn *Helicobacter pylori* là một trong những bệnh nhiễm khuẩn mãn tính phổ biến nhất ở người lây nhiễm cho khoảng một nửa dân số toàn cầu, ảnh hưởng đến khoảng 4,4 tỷ người trên toàn thế giới, gây ra các vấn đề viêm loét dạ dày tá tràng, ung thư dạ dày [1]. Năm 2009, cơ quan nghiên cứu về Ung Thư Quốc Tế đã xếp *Helicobacter pylori* vào tác nhân gây ung thư nhóm 1 [2]. Để giúp vi khuẩn *H.pylori* tồn tại trong môi trường acid khắc nghiệt của dạ dày người,

vi khuẩn *H.pylori* đã sản xuất ra nhiều loại protein qui định gen độc lực khác nhau như *cagA*, *vacA*, *babA*, *sabA* và *oipA*. Trong đó, hai gen *cagA* (cytotoxin - associated gene) và *vacA* (vacuolating toxin gene) được quan tâm nhiều nhất vì sản phẩm của chúng được coi là hai yếu tố độc lực quan trọng liên quan đến khả năng gây bệnh của vi khuẩn này [3]. Đáp ứng viêm của ký chủ trong trường hợp nhiễm *H.pylori* có *Cag A* dương tính thường cao hơn so với chủng *H.pylori* có *Cag A* âm tính. Đáp ứng viêm càng cao dẫn đến

bệnh nhân càng có nguy cơ bị loét dạ dày tá tràng và ung thư dạ dày. Cag A được xem là oncoprotein đầu tiên của chủng *H.pylori*. Tỷ lệ chủng *H.pylori* sinh CagA ở các nước phương Tây là 60 - 80% và ở châu Á là 90% [4]. Gen VacA có thể gây ra độc tế bào qua hiện tượng không bào hóa. Sự khác biệt về cấu trúc vacA tại (các) vùng tín hiệu (s1 và s2) và vùng giữa (m) (m1 và m2) góp phần vào sự khác biệt trong hoạt động hút không bào của các chủng *H. pylori* khác nhau. Các chủng s1/m1 là độc tế bào nhất, tiếp theo là các chủng s1/m2. Tuy nhiên, các chủng s2/m2 không có hoạt tính gây độc tế bào, và các chủng s2/m1 rất hiếm. Nhiều nghiên cứu đã chỉ ra rằng những người bị nhiễm chủng vacA s1 hoặc m1 có nguy cơ cao bị loét dạ dày tá tràng và/hoặc ung thư dạ dày so với những người bị nhiễm chủng s2 hoặc m2 [3].

Điều trị diệt trừ *H.pylori* là một trong các biện pháp chủ yếu giúp điều trị viêm loét DD-TT, ngăn ngừa ung thư dạ dày. Tuy nhiên, tính đa hình của Enzym CYP2C19 làm thay đổi sự chuyển hóa cụ thể là làm bất hoạt nhóm thuốc ức chế bơm proton. Ở từng cá thể khác nhau với các kiểu hình khác nhau của Enzym CYP2C19 với liều lượng thuốc ức chế bơm proton như nhau nhưng khả năng ức chế tiết acid dạ dày lại không giống nhau Từ đó ảnh hưởng đến kết quả điều trị ở bệnh nhân viêm loét dạ dày tá tràng cũng như ảnh hưởng đến kết quả điều trị diệt trừ *H.pylori*. Tỷ lệ xuất hiện đột biến gen mã hóa cho Enzym CYP2C19 cũng khác nhau tùy vào từng khu vực chủng tộc. Tại Việt Nam các nghiên cứu về tình trạng mang gen độc lực Cag A, Vac A của vi khuẩn *H.pylori* cũng như tính đa hình của Enzym CYP2C19 trên bệnh nhân viêm loét dạ dày tá tràng còn hạn chế. Vì thế chúng tôi thực hiện nghiên cứu với mục tiêu “Khảo sát đặc điểm các yếu tố độc lực Cag A, Vac A của vi khuẩn *H.pylori* và tỷ lệ các kiểu hình của enzym CYP2C19 trên bệnh nhân viêm loét dạ dày tá tràng do nhiễm *H.pylori* chưa từng được điều trị”

Mục tiêu

Khảo sát tỷ lệ các yếu tố độc lực Cag A, Vac A của vi khuẩn *H.pylori* và các kiểu hình của enzym CYP2C19 trên bệnh nhân viêm loét dạ dày tá tràng chưa từng được điều trị

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng: Tất cả các BN được chẩn đoán viêm loét dạ dày tá tràng, có nhiễm vi trùng *H.pylori* tại Bệnh viện Quốc Tế Mỹ từ tháng 10 năm 2019 đến tháng 10 năm 2022. Kiểu gene cagA và vacA được xác định bằng kỹ thuật PCR

Tiêu chuẩn chọn mẫu

- BN ≥ 18 tuổi, có triệu chứng tiêu hóa trên được chỉ định nội soi chẩn đoán có viêm dạ dày tá tràng hoặc loét dạ dày tá tràng

- BN chưa từng được điều trị diệt trừ *H. pylori*

- BN có kết quả test urease nhanh (+) :

(Giếng Gel Pylori - test của công ty Nam Khoa)

- Kết quả cấy kháng sinh đồ, kết quả sinh học phân tử về kiểu hình CYP2C19 và độc lực Cag A, Vac A.

Tiêu chuẩn loại trừ

- BN đã từng điều trị diệt trừ *H.pylori*

- BN có tiền căn phẫu thuật cắt dạ dày.

- Hồ sơ thiếu dữ liệu nghiên cứu

2.2. Phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang, chọn mẫu thuận tiện

Cỡ mẫu tính theo công thức

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

Trong đó, $\alpha = 0,05$, tương ứng $Z_{1-\alpha/2} = 1,96$, chọn $d = 0,05$ (độ chính xác tuyệt đối mong muốn). Trong nghiên cứu của tác giả Trần Ngọc Lư Phương, tỷ lệ kiểu hình Enzym CYP2C19 kiểu chuyển hóa kém trên bệnh nhân viêm loét dạ dày tá tràng ước tính khoảng 7,57% [5]. Từ đó ước tính cỡ mẫu tối thiểu khoảng $n=108$.

2.3. Phương pháp xác định kiểu hình CYP2C19 và kiểu gen Cag A và Vac A

Phương pháp sinh học phân tử: Tách chiết DNA bằng hệ thống tự động Kingfisher-flex, sau đó thực hiện kỹ thuật PCR phát hiện trình tự đặc hiệu *H. pylori* trên gene Urease và kiểu gen vac A, Cag A của *H. pylori*.

Độc lực Cag A: dương tính / âm tính

Độc lực Vac A: Trong gen Vac A có vùng tín hiệu s (signal) và vùng giữa m (middle). Trong Vac A s lại chia ra 2 typ s1 và s2, vùng m cũng có các phân típ là m1 và m2.

Các kiểu hình CYP2C19 của bệnh nhân nhiễm *H. pylori*. Tính đa hình của enzym

CYP2C19 làm thay đổi sự chuyển hóa của nhóm thuốc ức chế bơm proton và có thể ảnh hưởng đến kết quả điều trị tiết trừ *H. pylori* cũng như kết quả điều trị bệnh viêm loét dạ dày tá tràng. Thực hiện giải trình tự gen theo phương pháp real-time PCR nhằm tìm allele đột biến m1 trên exon 5 và đột biến m2 trên exon 4 ở nhiễm sắc thể số 10 có gen mã hóa cho enzym CYP2C19 [6].

Kiểu hình của Enzym CYP2C19 được xác định như sau:

- Chuyển hóa mạnh (EM) khi giải trình tự gen có genotype là wt/wt trên exon 4 và exon 5.

- Chuyển hóa trung bình (IM) khi giải trình tự gen có genotype là wt/ml trên exon 5 hoặc wt/m2 trên exon 4.

- Chuyển hóa kém (PM) khi giải trình tự gen có genotype là ml/ml trên exon 5 hoặc m2/m2 trên exon 4 hoặc m1/wt trên exon 5 và m2/wt trên exon 4

Đề cương nghiên cứu đã thông qua Hội Đồng Đạo Đức trong nghiên cứu y sinh học Trường Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch số 537/TĐHYKPNT-HĐĐĐ

2.4. Phương pháp xử lý số liệu: Các số liệu thu thập sẽ được mã hóa nhập vào Excel 2020 sau đó được xử lý và phân tích bằng chương trình R. Đề tài được soạn thảo bằng phần mềm Microsoft Office 2020. Sử dụng phép đếm tần suất, tính trung bình, so sánh ≥ 2 tỷ lệ % bằng phép kiểm Chi bình phương OR, CI 95%. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê; $p < 0,05$

3. KẾT QUẢ

Chúng tôi chọn được 216 trường hợp thỏa tiêu chuẩn để đưa vào nghiên cứu. Về đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu được trình bày trong bảng 1

Bảng 1: Đặc điểm chung của dân số nghiên cứu

Tổng số BN	N=216	
Tuổi	42,85 ± 11,76	
Giới	Nữ	107(49,5%)
	Nam	109(50,5%)
BMI	23,68 ± 3,69	

Tổng số BN	N=216	
Tiền căn	Viêm loét dạ dày - tá tràng	21,3%
	Trào ngược	9,26%
	Đái tháo đường	6,02%
	Tăng huyết áp	11,11%
	Gia đình nhiễm <i>H.pylori</i>	5,56%
	Gia đình ung thư dạ dày	2,78%
	Hút thuốc lá	2,78%

Một số đặc điểm tổn thương dạ dày trên nội soi

Tất cả bệnh nhân trong nghiên cứu đều có ghi nhận có hình ảnh tổn thương dạ dày trên nội soi (chiếm tỷ lệ 100%), có 33 trường hợp có loét dạ dày (chiếm tỷ lệ 15,28%), có 23 trường hợp viêm loét tá tràng (chiếm tỷ lệ 10,65%). Viêm trào ngược dạ dày thực quản chiếm 36,11%. Tổn thương chuyển sản ruột trên sinh thiết chiếm 12,5%.

Bảng 2: Đặc điểm hình ảnh tổn thương trên nội soi

Loại tổn thương	Tần suất (n)	Tỷ lệ %	KTC 95%
Viêm dạ dày	216	100	97,82-100
Loét dạ dày	33	15,28	10,87-20,83
Viêm loét tá tràng	23	10,65	7,01-15,74
Trào ngược thực quản	78	36,11	29,78-42,94
Chuyển sản ruột/ sinh thiết	27	12,50	8,54-17,83

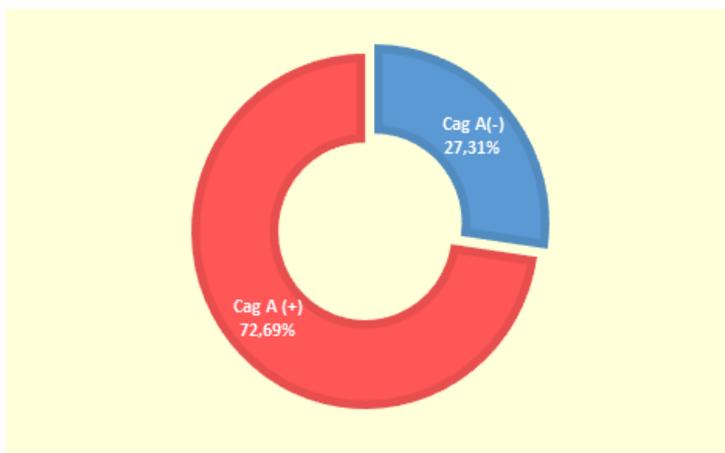
Bảng 3: Đặc điểm phân loại viêm teo niêm mạc dạ dày trên nội soi theo Kimura

Phân loại viêm teo	Tần suất n	Tỷ lệ %	KTC 95%
C1	8	3,7	1,73-7,43
C2	56	25,93	20,33-32,40

Phân loại viêm teo	Tần suất n	Tỷ lệ %	KTC 95%
C3	18	8,33	5,15-12,06
O1	1	0,46	0,02-2,95
Tổng	83	38,43	31,97-45,30

Nhận xét: Phân độ viêm teo độ nhẹ (gồm C1 và C2) chiếm tỷ lệ cao nhất 29,63% trong đó viêm teo mức độ C2 chiếm ưu thế tỷ lệ 25,93%. Viêm teo mức độ trung bình C3 chiếm 8,33% và O1 chiếm 0,46%. Không có trường hợp nào viêm teo nặng O2 và O3.

Đặc điểm về độc lực Cag A



Biểu đồ 1. Phân bố độc lực của các chủng *H. pylori*

Nhận xét: Các chủng *H. pylori* trên BN viêm loét dạ dày tá tràng có độc lực Cag A (+) chiếm ưu thế 72,69%, các chủng *H. pylori* có độc lực Cag A (-) chỉ chiếm 27,31%. Không có sự khác biệt phân bố Cag A theo giới tính (p=0,488).

Bảng 4: Phân bố độc lực Cag A theo đặc điểm tổn thương trên nội soi dạ dày

Đặc điểm tổn thương trên nội soi	Cag A (+) n (tỷ lệ %)	Cag A (-) n (tỷ lệ %)	P
Viêm dạ dày n=216	157/216 (72,69%)	59/216 (27,31%)	-
Loét dạ dày n=33	22/33 (66,67%)	11/33 (33,33%)	0,399
Loét tá tràng n=23	18/23 (78,26%)	5/23 (21,74%)	0,526
Trào ngược dạ dày n=78	54/78 (69,23%)	24/78 (30,77%)	0,3
Chuyển sản ruột n=27	25/27 (80,76%)	2/27 (19,24%)	0,011

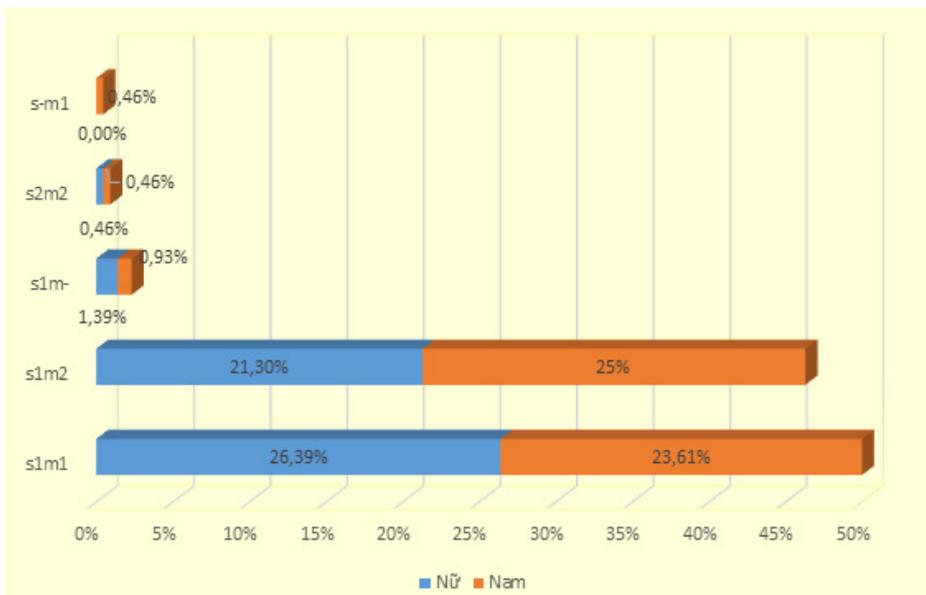
Nhận xét: Độc lực Cag A (+) chiếm ưu thế hơn Cag A (-) trên những tổn thương viêm loét dạ dày tá tràng và trào ngược dạ dày thực quản. Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê tỷ lệ CagA(+) ở bệnh nhân có chuyển sản ruột.

Bảng 5. Phân bố độc lực Cag A theo đặc điểm đề kháng kháng sinh

Đề kháng kháng sinh	Cag A (+) n (tỷ lệ %)	Cag A (-) n (tỷ lệ %)	P
Amoxicillin n= 6	4/6 (66,67%)	2/6 (33,33%)	0,737
Clarithromycin n=208	151/208 (72,60%)	57/208 (27,40%)	0,881
Metronidazole n=19	14/19 (73,68%)	5/19 (26,32%)	0,918
Levofloxacin n=127	97/127 (76,38%)	30/127 (23,68%)	0,146

Nhận xét: Không có sự khác biệt có ý nghĩa về phân bố chủng độc lực Cag A theo đặc điểm đề kháng từng loại kháng sinh (phép kiểm Chi bình phương, phép kiểm Fisher)

Đặc điểm về độc lực Vac A



Biểu đồ 2. Phân bố độc lực Vac A của chủng *H. pylori* theo giới tính (s-: không xác định được kiểu s, m-: không xác định được kiểu m)

Nhận xét: Chủng *H. pylori* mang độc lực Vac A chiếm 100% ở nhóm bệnh nhân viêm loét dạ dày tá tràng, trong đó kiểu s1m1 chiếm tỷ lệ cao nhất là 50%, kiểu s-m1 chiếm tỷ lệ thấp nhất là 0,46%. Không có sự khác biệt có ý nghĩa giữa kiểu phân bố độc lực Vac A và giới tính ($p = 0,78$, Fisher test).

Bảng 6. Phân bố độc lực Vac A theo Cag A

Vac A	Cag A (+) n (%)	Cag A (-) n (%)	p
s1m1	92 (42,59%)	16 (7,41%)	p = 0,003
s1m2	61 (28,24%)	39 (18,06%)	
s2m2	0 (0)	2 (0,93%)	
s-m1	1 (0,46%)	0 (0)	
s1m-	3 (1,39%)	2 (0,93%)	
Tổng	157/216	59/216	

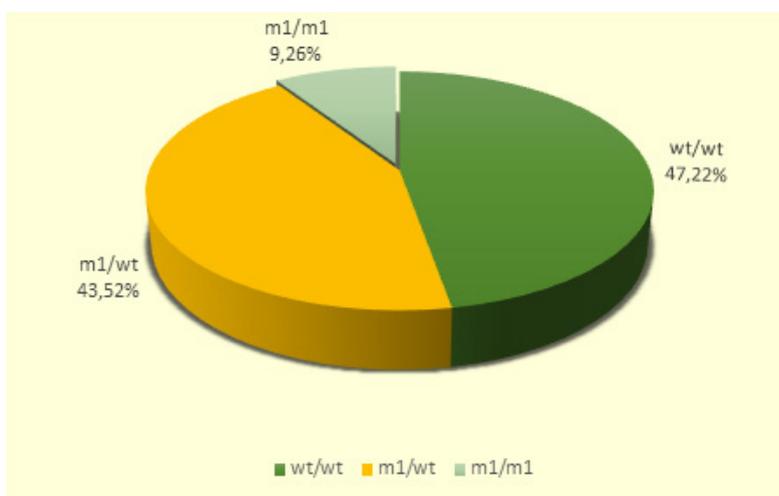
Nhận xét: Có sự khác biệt về phân bố của độc lực Vac A theo nhóm Cag A (+) và Cag A (-). Trong nhóm Cag A (+), kiểu Vac A s1m1 chiếm ưu thế 42,59%, còn trong nhóm Cag A (-), kiểu độc lực Vac A s1m2 chiếm ưu thế 18,06% (phép kiểm Chi bình phương, phép kiểm Fisher).

Tần suất các allele đột biến trên exon 4 và exon 5 của gen mã hóa CYP2C19 trên bệnh nhân viêm loét dạ dày tá tràng

Bảng 7. Tần suất các allele đột biến trên exon 4 và exon 5 của gen mã hóa CYP2C19

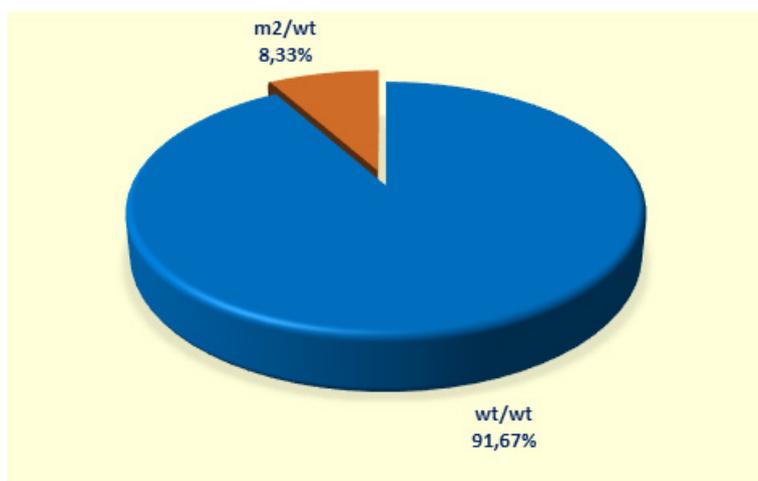
Các kiểu Allele	Tần suất	Tỷ lệ (%)	KTC 95%
Allele không đột biến(wt)	300 allele	69,44	64,83-73,71
Allele độ biến trên exon 5 (m1)	114 allele	26,39	22,35-30,36
Allele độ biến trên exon 4 (m2)	18 allele	4,17	2,56-6,63
Tổng	216 bệnh nhân với 432 allele	100%	

Nhận xét: Các allele không đột biến chiếm tỷ lệ cao nhất là 69,44%. Đột biến làm mất hoạt tính của enzym CYP2C19 chủ yếu xảy ra trên exon 5 (đột biến m1) chiếm 26,39%, còn đột biến xảy ra trên exon 4 (đột biến m2) chiếm tỷ lệ thấp hơn 4,17%.



Biểu đồ 3. Phân bố các kiểu genotype trên exon 5

Nhận xét: Trình tự genotype wt/wt trên exon 5 chiếm tỷ lệ cao nhất là 47,22%, m1/wt chiếm 43,52% và m1/m1 chiếm 9,26%



Biểu đồ 4. Phân bố các kiểu genotype trên exon 4

Nhận xét: Trình tự genotype wt/wt trên exon 4 chiếm tỷ lệ cao nhất là 91,67%, m2/wt chiếm 8,33%, không có genotype m2/m2.

Phân bố kiểu hình của enzym CYP2C19

Bảng 8. Phân bố kiểu hình của enzym CYP2C19 trên bệnh nhân viêm loét dạ dày tá tràng

Kiểu hình	Tần suất (n)	Tỷ lệ (%)	KTC 95%
Chuyển hóa mạnh (EM)	85	39,35	32,86 - 46,23
Chuyển hóa trung bình (IM)	106	49,07	42,25 - 55,93
Chuyển hóa kém (PM)	25	11,58	7,77 - 1,67
Tổng	216	100	

Nhận xét: Những bệnh nhân viêm loét dạ dày tá tràng có kiểu hình CYP2C19 chuyển hóa thuốc PPI trung bình chiếm tỷ lệ cao nhất là 49,07%, kiểu hình chuyển hóa mạnh chiếm tỷ lệ khá cao 39,35%. Kiểu hình chuyển hóa kém chiếm tỷ lệ thấp nhất là 11,58%. (phép kiểm Chi bình phương)

Bảng 9. Phân bố kiểu hình enzym CYP2C19 theo giới tính

	Chuyển hóa mạnh (EM)	Chuyển hóa trung bình (IM)	Chuyển hóa kém (PM)	p
Nam	43,12% (47/109)	44,95% (48/109)	11,93% (13/109)	P = 0,454
Nữ	35,51% (38/107)	53,27% (57/107)	11,21% (12/107)	

Nhận xét: Không có sự khác biệt về phân bố kiểu hình theo giới tính

4. BÀN LUẬN

Đặc điểm về độc lực Cag A

Kết quả trong nghiên cứu ghi nhận trên 216 mẫu *H. pylori* nuôi cấy thành công, chủng *H. pylori* độc lực Cag A (+) chiếm ưu thế 72,69%, các chủng *H. pylori* có độc lực Cag A(-) chỉ chiếm 27,31%. Kết quả Cag A(+) trong nghiên cứu của Thái Thị Hồng Nhung là 83,8% [7], nghiên cứu của Trần Thiện Trung là 91,3% [8], ở Iran là 76% và Iraq là 71% [9], cao hơn nghiên cứu của Rania M. Kishk là 53% [10], trong nghiên cứu này các tác giả cũng thấy những bệnh nhân nhiễm *H. pylori* bị loét dạ dày, viêm dạ dày và GERD (lần lượt là 50%, 41,6% và 25%) có mối liên quan có ý nghĩa thống kê với kiểu gen Cag A (+). Thấp hơn trong nghiên cứu ở Nhật Bản, Cag A chiếm tỷ lệ khoảng 90% và tương quan đến tỷ lệ ung thư cao tại nước này [11]. Kết quả nghiên cứu cao hơn nghiên cứu ở Algeria đã xác định được gen Cag A ở 58% bệnh nhân [12], nghiên cứu ở Ai Cập là 53% [10] và ở Pakistan là 24,2% [13]. Các nghiên cứu trước đây chỉ ra rằng, tỷ lệ Cag A (+) trên những bệnh nhân nhiễm *H. pylori* thường cao trên những người Châu Á hơn Châu Âu, Châu Phi. Đây cũng là bất lợi hơn vì đây là các chủng *H. pylori* có độc lực cao gây đáp ứng viêm ở Cag A dương tính thường cao hơn so với chủng

H. pylori có Cag A âm tính. Đáp ứng viêm càng cao dẫn đến bệnh nhân càng có nguy cơ bị loét dạ dày tá tràng và ung thư dạ dày. Bên cạnh đó nghiên cứu cũng ghi nhận rằng độc lực Cag A (+) chiếm ưu thế hơn Cag A (-) trên những tổn thương viêm loét dạ dày tá tràng và trào ngược dạ dày. Tỷ lệ Cag A (+) trên BN có chuyển sản ruột khác biệt có ý nghĩa thống kê so với Cag A (-) với $p = 0.011$. Chuyển sản ruột là một tổn thương tiền ung thư và có nguy cơ phát triển thành ung thư dạ dày. Những công trình nghiên cứu cho thấy gen CagA (+) phát hiện ở nhóm bệnh nhân ung thư dạ dày hơn nhóm chứng [8]. Cag A được xem là protein tiền ung thư đầu tiên của chủng *H. pylori* [4].

Đặc điểm về độc lực Vac A

Chủng *H. pylori* mang độc lực Vac A chiếm 100% ở nhóm bệnh nhân viêm loét dạ dày tá tràng, trong đó kiểu s1m1 chiếm tỷ lệ cao nhất là 50%, kiểu s-m1 chiếm tỷ lệ thấp nhất là 0,46%. Các kiểu s1m2, s1m- và s2m2 chiếm tỷ lệ lần lượt là 46,3%, 2,3% và 0,93%. Không có sự khác biệt có ý nghĩa giữa kiểu phân bố độc lực Vac A và giới tính ($p = 0,78$). Kiểu gen s1m1 và s1m2 trong nghiên cứu của chúng tôi chiếm tỷ lệ lên tới 96,3% cao hơn các kiểu gen còn lại, tương tự nghiên cứu của Lê Quý Hưng trên nhóm bệnh nhân ung thư dạ dày thì kiểu gen

s1m1 và s1m2 chiếm tới 84,4% [14]. Tương tự nghiên cứu tại Algeria, kiểu gen s1m1 chiếm tỷ lệ cao nhất là 59,88%, tuy nhiên kiểu gen s1m2 chỉ chiếm 17,96%, và kiểu s2m2 chiếm 22,15% [12]. Có sự khác biệt về phân bố của độc lực Vac A theo nhóm Cag A (+) và Cag A (-). Trong nhóm Cag A (+), kiểu Vac A s1m1 chiếm ưu thế 42,59%, còn trong nhóm Cag A (-), kiểu độc lực Vac A s1m2 chiếm ưu thế 18,06%. Kết quả này tương tự nghiên cứu của Rania M. Kishk chủng *H. pylori* có độc lực Cag A+/Vac A s1m1 chiếm ưu thế nhất (26/60, 43,3%) [10]. Điều này phù hợp kết quả của Memon Ameer nghiên cứu với kiểu gen s1m1 là kiểu gen phổ biến nhất trong quần thể châu Á [13]. Đây cũng là kiểu gen lưu hành cao ở khu vực Brazil, Mexico và Châu Mỹ Latinh [15]. Các chủng s1m1 là độc tế bào nhất, tiếp theo là các chủng s1m2. Tuy nhiên, các chủng s2m2 không có hoạt tính gây độc tế bào, và các chủng s2m1 rất hiếm. Nhiều nghiên cứu ở các nước phương Tây, bao gồm Mỹ Latinh, Trung Đông và Châu Phi, đã chỉ ra rằng những người bị nhiễm chủng Vac A s1 hoặc m1 có nguy cơ cao bị loét dạ dày tá tràng và/hoặc ung thư dạ dày so với những người bị nhiễm s2 hoặc m2 chủng [16].

Tần suất các allele đột biến trên exon 4 và exon 5 của gen mã hóa CYP2C19 trên bệnh nhân viêm loét dạ dày tá tràng

Gen mã hóa Enzym CYP2C19 nằm trên nhiễm sắc thể số 10. Allele nguyên thủy được ký hiệu là wt hay CYP2C19*1 có đầy đủ hoạt tính của enzym. Đột biến m1 trên exon 5 hay được gọi là CYP2C19*2, và đột biến m2 trên exon 4 hay còn gọi là CYP2C19*3 làm mất hoạt tính của Enzym.

Kết quả nghiên cứu trong bảng 3.10 cho thấy các allele không đột biến (CYP2C19*1) chiếm tỷ lệ cao nhất là 69,44%, đột biến làm mất hoạt tính của enzym CYP2C19 chủ yếu xảy ra trên exon 5 (đột biến m1) CYP2C19*2, chiếm 26,39%, còn đột biến xảy ra trên exon 4 (đột biến m2) CYP2C19*3, chiếm tỷ lệ thấp hơn 4,17%. Tương tự kết quả nghiên cứu của Trần Ngọc Lưu Phương thấy allele không đột biến chiếm 65,34%, đột biến làm mất đoạn của enzym CYP2C19 trên exon 5 (đột biến m1) chiếm 28,69% và đột biến xảy ra trên exon 4 (đột biến m2) chiếm tỷ lệ 5,97% [5]. Trong

nghiên cứu của Wichitra Tassaneeyakul tỷ lệ CYP2C19*1, CYP2C19*2 và CYP2C19*3 trên dân số người Thái Lan lần lượt là 68%, 29% và 3%, trên dân số Myanmar lần lượt là 66%, 30%, 4% [17]. So sánh cho thấy người Việt Nam và dân số Châu Á có phân bố tần suất allele khá tương đồng. Ở Châu Á cho thấy tần suất CYP2C19*2 dao động khoảng 25 - 36% và CYP2C19*3 khoảng từ 2,5 - 10% cao hơn đáng kể ở khu vực Châu Âu với tần suất CYP2C19*2 là 15% và CYP2C19*3 là 0,02% [18].

Enzym CYP2C19 được biết là một enzym chuyển hóa rất nhiều thuốc như: clopidogel, diazepam, phenytonin, trầm cảm 03 vòng, ức chế chọn lọc serotonin, và đặc biệt là thuốc ức chế bơm proton PPI, nhóm thuốc là vai trò quan trọng trong kiểm soát pH dạ dày và điều trị tiết trừ *H. pylori*. Các đột biến CYP2C19*2 và CYP2C19*3 làm giảm hoạt tính của enzym, có nghĩa là làm giảm chuyển hóa thuốc và thải trừ thuốc PPI, có thể có lợi và góp phần gia tăng hiệu quả điều trị *H. pylori*.

Phân bố kiểu hình của enzym CYP2C19

Theo tác giả Goldstein nếu không có sự đột biến nào (wt/wt), sẽ có kiểu hình chuyển hóa mạnh, tức hoạt động của Enzym không bị giảm đi, nếu chỉ xuất hiện 1 allele đột biến (wt/m1 hoặc wt/m2) thì sẽ có kiểu hình Enzym chuyển hóa thuốc trung bình (IM), tức là hoạt tính của enzym chỉ giảm một phần, nếu có cả hai allele đột biến (m1/m1 hoặc m2/m2 hoặc m1/m2) thì sẽ có kiểu hình chuyển hóa thuốc kém (PM), tức là hoạt tính của enzym đã giảm đáng kể [6].

Kết quả của nghiên cứu trong bảng 8 cho thấy bệnh nhân viêm loét dạ dày tá tràng có kiểu hình CYP2C19 chuyển hóa thuốc trung bình (IM) chiếm tỷ lệ cao nhất là 49,07%, kiểu hình chuyển hóa mạnh (EM) chiếm tỷ lệ 39,35%. Kiểu hình chuyển hóa (PM) kém chiếm tỷ lệ thấp nhất là 11,58%. Không có sự khác biệt giữa kiểu hình chuyển hóa của enzym CYP2C19 giữa nam và nữ với $p = 0,454$. Tương tự nghiên cứu của Phan Trung Nam tỷ lệ BN có kiểu hình CYP2C19 chuyển hóa thuốc trung bình chiếm cao nhất là 47,5%, chuyển hóa thuốc nhanh chiếm 41,5% và chuyển hóa thuốc chậm chiếm 11% [19] và nghiên cứu của Trần Ngọc Lưu Phương, tỷ lệ BN có kiểu hình CYP2C19 chuyển hóa thuốc trung bình chiếm cao nhất là

49%, kiểu hình CYP2C19 chuyển hóa thuốc nhanh, chậm chiếm lần lượt là 43,43% và 7,75% [5]. Tương tự như kết quả trong nghiên cứu của Li He trên hơn 3200 người Trung Quốc, tỷ lệ IM, EM và PM lần lượt là 45,62%, 40,96% và 13,42% [20]. Khác hơn so với nghiên cứu của Rattanaporn Sukprasong trên dân số Thái Lan, tỷ lệ các kiểu hình chuyển hóa thuốc IM, EM và PM lần lượt là 42,98%, 50,82% và 6,64% [21]. Tỷ lệ IM, EM và PM ở người da trắng lần lượt là 69%, 27% và 3%, trong khi đó ở người Châu Phi tỷ lệ này lần lượt là 62%, 32% và 4% [22]. So sánh các nghiên cứu, chúng tôi nhận thấy người Việt Nam nói riêng và dân số Châu Á nói chung có kiểu hình chuyển hóa thuốc trung bình chiếm ưu thế nhất, tiếp theo là kiểu hình chuyển hóa thuốc nhanh và kiểu hình chuyển hóa thuốc chậm chiếm khoảng 10%. Ngược lại, dân số Châu Âu và Châu Phi thì có kiểu hình chuyển hóa thuốc nhanh chiếm ưu thế hơn (thường trên 60% dân số), kiểu hình chuyển hóa trung bình chỉ chiếm khoảng 30% dân số và còn lại là kiểu hình chuyển hóa thuốc chậm chiếm khoảng 5%.

Kiểu hình chuyển hóa này ảnh hưởng trực tiếp tới chuyển hóa thuốc PPI và kiểm soát tiết acid dạ dày. Người Việt Nam và dân Châu Á sẽ có lợi thế về đột biến chuyển hóa thuốc cao hơn so với Châu Âu và Châu Phi. Sự khác biệt về mức độ chuyển hóa của enzym CYP2C19 đối với các thuốc PPI ảnh hưởng đến nồng độ thuốc trong máu từ đó ảnh hưởng đến hiệu quả điều trị.

5. KẾT LUẬN

Chủng *H. pylori* có độc lực Cag A (+) chiếm ưu thế 72,69%, các chủng *H. pylori* có độc lực Cag A (-) chỉ chiếm 27,31%. Không có sự khác biệt phân bố Cag A theo giới tính ($p=0,488$).

Chủng *H. pylori* mang độc lực Vac A chiếm 100% ở nhóm bệnh nhân viêm loét dạ dày tá tràng, trong đó kiểu s1m1 chiếm tỷ lệ cao nhất là 50%, kiểu s-m1 chiếm tỷ lệ thấp nhất là 0,46%. Không có sự khác biệt có ý nghĩa giữa kiểu phân bố độc lực Vac A và giới tính ($p = 0,78$). Có sự khác biệt về phân bố của độc lực Vac A theo nhóm Cag A (+) và Cag A (-). Chủng *H. pylori* có kiểu gen độc lực Cag A (+) và kiểu gen Vac A s1m1 là những chủng có mức độ tổn thương nặng và mức độ hoạt động mạnh hơn các chủng khác.

Những bệnh nhân viêm loét dạ dày tá tràng có kiểu hình CYP2C19 chuyển hóa thuốc PPI trung bình chiếm tỷ lệ cao nhất là 49,07%, kiểu hình chuyển hóa mạnh chiếm tỷ lệ khá cao 39,35%. Kiểu hình chuyển hóa kém chiếm tỷ lệ thấp nhất là 11,58%. Không có sự khác biệt giữa kiểu hình chuyển hóa của enzym CYP2C19 giữa nam và nữ với $p = 0,045$. Ở những bệnh nhân có kiểu hình chuyển hóa thuốc mạnh có thể bị thay đổi sự chuyển hóa của nhóm thuốc ức chế bơm proton từ đó ảnh hưởng đến kết quả điều trị bệnh viêm loét dạ dày tá tràng cũng như ảnh hưởng đến kết quả điều trị diệt trừ *H. pylori*.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Hooi JKY, Lai WY, Ng WK, et al. Global Prevalence of *Helicobacter pylori* Infection: Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology*. Aug 2017;153(2):420-429. doi:10.1053/j.gastro.2017.04.022
2. Humans IWGotEoCRt. Biological agents. Volume 100 B. A review of human carcinogens. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum. 2012;100(Pt B):1-441.
3. Yamaoka Y. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* - Related Gastrointestinal Diseases from Molecular Epidemiological Studies. *Gastroenterologyresearchandpractice*. 2012; 2012:371503. doi:10.1155/2012/371503
4. Backert S, Blaser MJ. The Role of CagA in the Gastric Biology of *Helicobacter pylori*. *Cancer Research*. 2016;76(14):4028-4031. doi:10.1158/0008-5472.CAN-16-1680
5. Trần Ngọc Lư Phương, Phạm Hùng Vân. Tính đa hình của enzym CYP2C19 trên bệnh nhân Việt Nam bị viêm loét dạ dày do nhiễm *H.pylori* đã được điều trị. *Tạp chí Khoa học tiêu hoá Việt Nam*. 2014;Tập IX(Số 37):2391-2399.
6. Goldstein JA, de Moraes SM. Biochemistry and molecular biology of the human CYP2C subfamily. *Pharmacogenetics*. Dec 1994;4(6):285-99. doi:10.1097/00008571-199412000-00001
7. Thái Thị Hồng Nhung, Nguyễn Thái Hòa. Nghiên cứu tỷ lệ mang gene caga của vi khuẩn *helicobacter pylori* và mối liên quan với bệnh lý dạ dày - tá tràng. *Tạp chí Y Dược học Cần Thơ*. 2023;36(67):13-19.

8. Trần Thiện Trung, Nguyễn Tuấn Anh, Quách Hữu Lộc. Kết quả nghiên cứu gen *cagA* và các gen *vacA* của *Helicobacter pylori* trên bệnh nhân viêm dạ dày bằng phương pháp multiplex PCR. Tạp chí Khoa học tiêu hoá Việt Nam. 2013;VIII(Số 33):tr 2102-2108.
9. Hussein NR, Mohammadi M, Talebkhan Y, et al. Differences in Virulence Markers between *Helicobacter pylori* Strains from Iraq and Those from Iran: Potential Importance of Regional Differences in *H. pylori*-Associated Disease. 2008;46(5):1774-1779. doi:doi:10.1128/JCM.01737-07
10. Kishk RM, Soliman NM, Anani MM, et al. Genotyping of *Helicobacter pylori* Virulence Genes *cagA* and *vacA*: Regional and National Study. International Journal of Microbiology. 2021/06/30 2021; 2021:5540560. doi: 10.1155/2021/5540560
11. Ito Y, Azuma T, Ito S, et al. Analysis and typing of the *vacA* gene from *cagA*-positive strains of *Helicobacter pylori* isolated in Japan. 1997;35(7):1710-1714. doi:doi:10.1128/jcm.35.7.1710-1714.1997
12. Bachir M, Allem R, Tifrit A, et al. Primary antibiotic resistance and its relationship with *cagA* and *vacA* genes in *Helicobacter pylori* isolates from Algerian patients. 10.1016/j.bjm.2017.11.003. Brazilian Journal of Microbiology. 2018;49(3):544-551. doi:10.1016/j.bjm.2017.11.003
13. Memon AA, Hussein NR, Deyi VYM, Burette A, Atherton JC. Vacuolating Cytotoxin Genotypes Are Strong Markers of Gastric Cancer and Duodenal Ulcer-Associated *Helicobacter pylori* Strains: a Matched Case-Control Study. 2014;52(8):2984-2989. doi:doi:10.1128/JCM.00551-14
14. Le QH, Ha TMT. Determination of *Helicobacter Pylori* *Caga* Gene and *Vaca* Genotypes in Patients with Gastric Cancer. Journal of Medicine and Pharmacy. 2013:118-125. doi:10.34071/jmp.2013.2.16
15. Morales-Espinosa R, Castillo-Rojas G, Gonzalez-Valencia G, et al. Colonization of Mexican patients by multiple *Helicobacter pylori* strains with different *vacA* and *cagA* genotypes. 1999;37(9):3001-3004.
16. Atherton JC, Cao P, Peek RM. Mosaicism in vacuolating cytotoxin alleles of *Helicobacter pylori*: association of specific *vaca* types with cytotoxin production and peptic ulceration. Journal of Biological Chemistry. 1995;270(30):17771-17777.
17. Tassaneeyakul W, Mahatthanatrakul W, Niwatananun K, et al. CYP2C19 Genetic Polymorphism in Thai, Burmese and Karen Populations. Drug Metabolism and Pharmacokinetics. 2006/01/01/ 2006; 21(4):286-290. doi:https://doi.org/10.2133/dmpk.21.286
18. Alrajeh KY, Roman YM. The frequency of major CYP2C19 genetic polymorphisms in women of Asian, Native Hawaiian and Pacific Islander subgroups. 2022;19(4):327-339. doi:10.2217/pme-2021-0175
19. Phan N. Nghiên cứu kiểu gen mã hóa *cyp2c19* và mối liên quan đến hiệu quả điều trị *helicobacterpylori* của phác đồ hai thuốc liều cao (ppi, amoxicillin). Journal of Clinical Medicine- Hue Central Hospital. 2023;(85)doi:10.38103/jcmhch.85.16
20. He L, Chen S, Li J, et al. Genetic and phenotypic frequency distribution of CYP2C9, CYP2C19 and CYP2D6 in over 3200 Han Chinese. Clinical and experimental pharmacology & physiology. Oct 2020; 47(10):1659-1663. doi:10.1111/1440-1681. 13357
21. Sukprasong R, Chuwongwattana S, Koomdee N, et al. Allele frequencies of single nucleotide polymorphisms of clinically important drug-metabolizing enzymes CYP2C9, CYP2C19, and CYP3A4 in a Thai population. Scientific Reports. 2021/06/11 2021;11(1):12343. doi:10.1038/s41598-021-90969-y
22. El Roubay N, Lima JJ, Johnson JA. Proton pump inhibitors: from CYP2C19 pharmacogenetics to precision medicine. Expert opinion on drug metabolism & toxicology. Apr 2018;14(4):447-460. doi:10.1080/17425255.2018.1461835