

## ĐẶC ĐIỂM CÁC YẾU TỐ ĐỘC LỰC CAG A, VAC A 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 Thanh<sup>1</sup>, Âu Nhật Huy<sup>2</sup>, Trần Thị Mai Thảo<sup>3</sup>, Trần Thị Khánh Tường<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Bộ môn Nội Tổng quát, Trường Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch, Thành phố Hồ Chí Minh, Việt Nam

<sup>2</sup>Khoa Y, Đại học Tân Tạo, Thành phố Hồ Chí Minh, Việt Nam.

<sup>3</sup>Bệnh viện Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh, Việt Nam

### TÓM TẮT

**Mục tiêu:** Khảo sát tỷ lệ các yếu tố độc lực CagA, VacA của vi khuẩn *H.pylori* và tỷ lệ các kiểu hình của enzym CYP2C19 trên bệnh nhân (BN) viêm loét dạ dày tá tràng (VLDDTT) chưa từng được điều trị.

**Đối tượng, phương pháp:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang thực hiện trên 216 BN VLDDTT 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 CagA (+) chiếm 72,69%, các chủng *H. pylori* có độc lực CagA (-) chiếm 27,31%. Không có sự khác biệt phân bố CagA theo giới tính ( $p = 0,488$ ). Chủng *H. pylori* mang độc lực VacA chiếm 100% ở nhóm BN VLDDTT, trong đó kiểu s1m1 chiếm tỷ lệ cao nhất là 50%. Không có sự khác biệt có ý nghĩa giữa kiểu phân bố độc lực VacA và giới tính ( $p = 0,78$ ). Có sự khác biệt về phân bố của độc lực VacA theo nhóm CagA (+) và CagA (-). Những BN VLDDTT 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 VLDDTT có nhiễm *H.pylori* chưa từng được điều trị, kiểu gen độc lực CagA (+) 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 BN 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 VLDDTT cũng như ảnh hưởng đến kết quả điều trị diệt trừ *H.pylori*.

**Từ khóa:** VacA, CagA, *H.pylori*, kiểu hình CYP2C19, viêm loét dạ dày tá tràng.

### ABSTRACT

**CHARACTERISTICS OF CAG A, VAC A VIRULENCE FACTORS OF *HELICOBACTER PYLORI* AND CYP2C19 ENZYME POLYMORPHISM IN PATIENTS WITH *H.PYLORI* - INDUCED PEPTIC ULCER DISEASE WHO HAVE NOT BEEN TREATED**

Nguyen Hong Thanh<sup>1</sup>, Au Nhat Huy<sup>2</sup>, Tran Thi Mai Thao<sup>3</sup>, Tran Thi Khanh Tuong<sup>1</sup>

**Objectives:** 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 received any *H. pylori* eradication therapy.

Ngày nhận bài: 10/7/2024. Ngày chỉnh sửa: 28/8/2024. Chấp thuận đăng: 04/9/2024

Tác giả liên hệ: Nguyễn Hồng Thanh. Email: dr.hongthanh@yahoo.com. ĐT: 0396948945

## Đặc điểm các yếu tố độc lực Cag A, Vac A của vi khuẩn *Helicobacter 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  $42.85 \pm 11.76$ . *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%). 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 ( $p = 0.454$ ).

**Conclusion:** 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.

### I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Nhiễm khuẩn *H. pylori* là một trong những bệnh nhiễm khuẩn mãn tính phổ biến nhất ở người, ảnh hưởng đến khoảng 4,4 tỷ người trên toàn thế giới, gây ra các vấn đề viêm loét dạ dày tá tràng (VLDDTT), ung thư dạ dày [1]. Năm 2009, cơ quan nghiên cứu về Ung Thư Quốc Tế đã xếp *H. pylori* vào tác nhân gây ung thư nhóm 1 [2]. Để 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 chủng *H. pylori* có CagA (+) thường cao hơn so với CagA (-). Đáp ứng viêm càng cao dẫn đến BN càng có nguy cơ bị loét dạ dày tá tràng và ung thư dạ dày. CagA được xem là oncoprotein đầu tiên của chủng *H. pylori*. Các chủng s1/m1 là độc tế bào nhất, tiếp theo là các chủng s1/m2. 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 VLDDTT, 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 PPI. Từ đó ảnh hưởng đến kết quả điều trị ở BN VLDDTT 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 CagA, VacA của vi khuẩn *H. pylori* cũng như tính đa hình của Enzym CYP2C19 trên bệnh nhân (BN) VLDDTT còn hạn chế. Vì thế chúng tôi thực hiện nghiên cứu này nhằm khảo sát đặc điểm các yếu tố độc lực CagA, VacA của vi khuẩn *H. pylori* và tỷ lệ các kiểu hình của enzym CYP2C19 trên BN VLDDTT do nhiễm *H. pylori* chưa từng được điều trị.

### II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

#### 2.1. Đối tượng nghiên cứu

Tất cả các BN được chẩn đoán VLDDTT, có nhiễm vi khuẩn *H. pylori* tại BV Quốc Tế Mỹ từ tháng 10/2019 đến tháng 10/2022.

Tiêu chuẩn chọn mẫu: BN  $\geq 18$  tuổi, có triệu chứng tiêu hóa trên và nội soi có viêm hoặc loét dạ dày tá tràng; BN chưa từng được điều trị *H. pylori*; được xác định qua hỏi bệnh trực tiếp lúc thăm khám và ghi nhận trong hồ sơ lưu bệnh án ngoại trú; Kết quả sinh học phân tử về kiểu hình CYP2C19 và độc lực CagA, VacA.

## Đặc điểm các yếu tố độc lực Cag A, Vac A của vi khuẩn *Helicobacter pylori*...

Tiêu chuẩn loại trừ: BN có tiền căn phẫu thuật cắt dạ dày; BN dùng thuốc ức chế bơm proton, ức chế thụ thể H2 trong vòng 2 tuần, dùng Bismuth, kháng sinh trong vòng 4 tuần trước khi đến khám.

### 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  $d = 0,05$ . Trong nghiên cứu trước đây tỷ lệ kiểu hình enzyme CYP2C19 kiểu chuyển hóa kém trên BN VLDDTT ước tính khoảng 7,57% [5]. Từ đó ước tính cỡ mẫu tối thiểu khoảng  $n = 108$ .

Xác định CagA và VacA và kiểu hình CYP2C19:

Tất cả BN được nội soi chẩn đoán và lấy 04 mẫu sinh thiết: 02 mẫu ở hang vị, 01 mẫu ở góc bờ cong nhỏ và 01 mẫu ở thân vị. Các mẫu sinh thiết này sẽ dùng để thực hiện test urease nhanh (CLO test) xác định tình trạng nhiễm *H.pylori*. Nếu kết quả dương tính sẽ tiến hành 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 kiểu gen VacA, CagA và các kiểu hình CYP2C19

### III. KẾT QUẢ

Chúng tôi chọn được 216 trường hợp thỏa tiêu chuẩn để đưa vào nghiên cứu. Đặc điểm chung của mẫu nghiên cứu được thể hiện ở Bảng 1.

**Bảng 1:** Đặc điểm chung

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

Độc lực CagA: (+)/ (-)

Độc lực VacA: Trong gen VacA có vùng tín hiệu s và vùng giữa m. Trong VacA s lại chia ra 2тип s1 và s2, vùng m cũng chia là m1 và m2.

Các kiểu hình CYP2C19: 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 enzyme CYP2C19 [6]: Chuyển hóa mạnh (EM): genotype là wt/wt trên exon 4 và exon 5; Chuyển hóa trung bình (IM): genotype là wt/m1 trên exon 5 hoặc wt/m2 trên exon 4; Chuyển hóa kém (PM): genotype là m1/m1 trên exon 5 hoặc m2/m2 trên exon 4 hoặc m1/wt trên exon 5 và m2/wt trên exon 4. Trong đó: wt (wild type) là gen bình thường và m (mutation) là gen đột biến.

### 2.3. Xử lý và phân tích số liệu

Các số liệu thu thập sẽ được mã hóa nhập vào Excel 2020, được xử lý và phân tích bằng chương trình R. Sử dụng phép đếm tần suất, tính trung bình, so sánh  $\geq 2$  tỷ lệ % bằng phép kiểm Chi bình phương OR, CI 95%. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê  $p < 0,05$ .

### 2.4. Đạo đức nghiên cứu

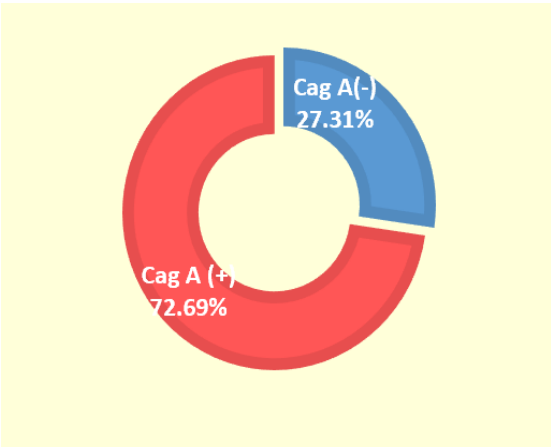
Nghiên cứu đã thông qua Hội Đồng Đạo Đức trong nghiên cứu y sinh học Trường Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch số 537/TĐHYKPNT-HĐĐĐ

**Đặc điểm các yếu tố độc lực Cag A, Vac A của vi khuẩn *Helicobacter pylori*...**

Tất cả BN trong đều có ghi nhận có hình ảnh tổn thương dạ dày trên nội soi (Bảng 2). Các chủng *H. pylori* trên BN VLDDTT có độc lực CagA (+) chiếm ưu thế 72,69% và CagA (-) chỉ chiếm 27,31%. Không có sự khác biệt phân bố CagA theo giới tính ( $p = 0,488$ ) (Biểu đồ 1).

**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  |



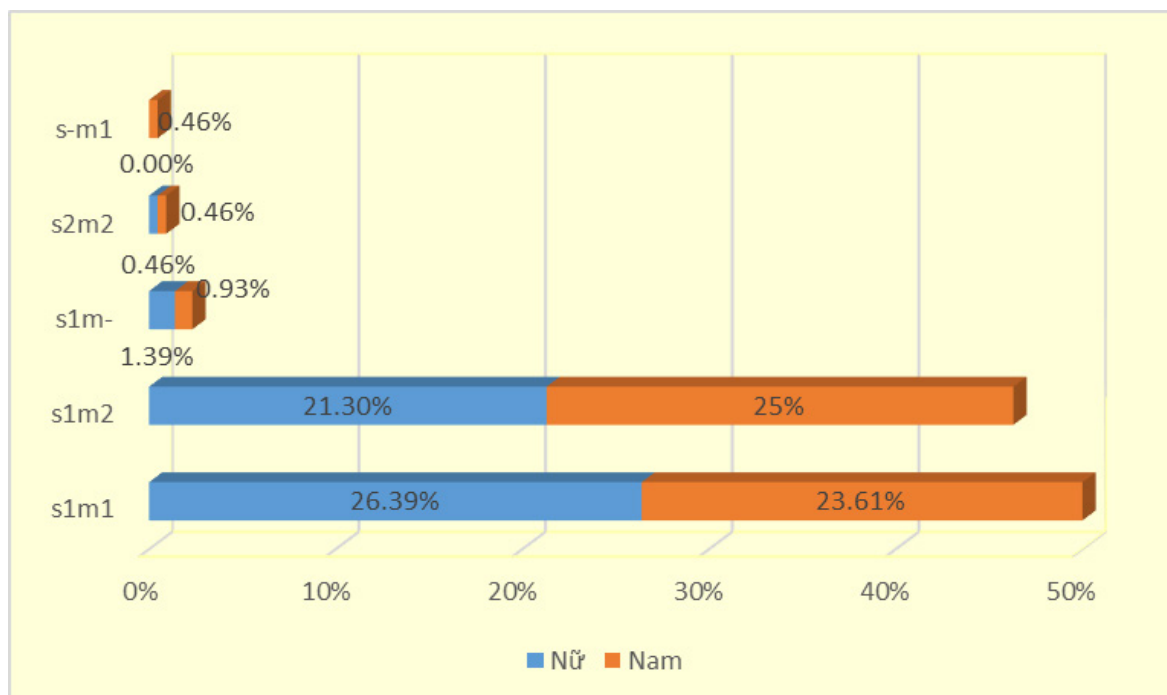
**Biểu đồ 1:** Phân bố độc lực của các chủng *H. pylori*

Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê tỷ lệ CagA(+) ở BN có chuyển sản ruột (Bảng 3). Chủng *H. pylori* mang độc lực VacA chiếm 100% ở nhóm BN VLDDTT, trong đó kiểu s1m1 chiếm tỷ lệ cao nhất là 50%. Không có sự khác biệt có ý nghĩa giữa kiểu phân bố độc lực VacA và giới tính ( $p = 0,78$ , Fisher test) (Biểu đồ 2).

**Bảng 3:** Phân bố độc lực CagA theo đặc điểm tổn thương trên nội soi dạ dày

| Đặc điểm tổn thương trên nội soi | CagA (+)<br>n (%) | CagA (-)<br>n (%) | 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 |

## Đặc điểm các yếu tố độc lực Cag A, Vac A của vi khuẩn *Helicobacter pylori*...



**Biểu đồ 2:** Phân bố độc lực VacA của chủng *H. pylori*

Có sự khác biệt về phân bố của độc lực VacA theo nhóm CagA (+) và CagA (-). Trong nhóm CagA (+), kiểu VacA s1m1 chiếm ưu thế 42,59%, còn trong nhóm CagA (-), kiểu độc lực VacA s1m2 chiếm ưu thế 18,06% (phép kiểm Chi bình phương, phép kiểm Fisher) (Bảng 4).

**Bảng 4.** Phân bố độc lực VacA theo CagA

| VacA | CagA (+)<br>n (%) | CagA (-)<br>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            |           |

Đột biến làm mất hoạt tính của enzyme CYP2C19 chủ yếu trên exon 5 chiếm 26,39% và đột biến trên exon 4 chiếm 4,17% (Bảng 5). Kiểu hình IM chiếm tỷ lệ cao nhất là 49,07% (Bảng 6). Không có sự khác biệt về phân bố kiểu hình theo giới tính (p = 0,454) (Bảng 7).

**Bảng 5:** Tần suất các allele đột biến trên exon 4 và exon 5

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



## Đặc điểm các yếu tố độc lực Cag A, Vac A của vi khuẩn *Helicobacter pylori*...

**Bảng 6:** Phân bố kiểu hình của enzym CYP2C19

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

**Bảng 7:** Phân bố kiểu hình theo giới tính

|     | Kiểu hình EM    | Kiểu hình IM    | Kiểu hình 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) |           |

## IV. BÀN LUẬN

### 4.1. Độc lực CagA

Kết quả trên 216 mẫu *H. pylori* nuôi cấy thành công, chủng *H. pylori* độc lực CagA (+) chiếm ưu thế 72,69%, các chủng *H. pylori* có độc lực CagA (-) chỉ chiếm 27,31%. Tương tự kết quả trong nghiên cứu của Thái Thị Hồng Nhung CagA(+) là 83,8% [7], Trần Thiện Trung là 91,3% [8], ở Iran là 76% và Iraq là 71% [9], cao hơn nghiên cứu của Rania là 53% [10], thấp hơn trong nghiên cứu ở Nhật Bản CagA chiếm 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 CagA (+) ở 58% BN [12], ở Ai Cập là 53% [10] và ở Pakistan là 24,2% [13]. Các nghiên cứu trước đây chỉ ra rằng, tỷ lệ CagA (+) trên những BN 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 CagA (+) thường cao hơn so với chủng *H. pylori* có CagA (-). Đáp ứng viêm càng cao dẫn đến BN càng có nguy cơ bị loét dạ dày tá tràng và ung thư dạ dày. Tỷ lệ CagA (+) trên BN có chuyển sản ruột khác biệt có ý nghĩa thống kê so với CagA (-) 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. Các nghiên cứu trước đây cho thấy gen CagA (+) phát hiện ở nhóm BN ung thư dạ dày hơn nhóm chứng [8]. CagA được xem là protein tiền ung thư đầu tiên của chủng *H. pylori* [4].

### 4.2. Độc lực VacA

Chủng *H. pylori* mang độc lực VacA chiếm 100% ở nhóm BN VLDDTT, trong đó kiểu s1m1 chiếm tỷ lệ cao nhất là 50%. Các kiểu s1m2 và s2m2 chiếm tỷ lệ lần lượt là 46,3% và 0,93%. 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 BN 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%[12]. Có sự khác biệt về phân bố của độc lực VacA theo nhóm CagA (+) và CagA (-). Trong nhóm CagA (+), kiểu VacA s1m1 chiếm ưu thế 42,59%, còn trong nhóm CagA (-), kiểu độc lực VacA s1m2 chiếm ưu thế 18,06%. Kết quả này tương tự nghiên cứu của Rania chủng *H. pylori* có độc lực CagA+/VacA s1m1 chiếm ưu thế nhất (26/60, 43,3%) [10]. Điều này phù hợp kết quả của Memon Ameer 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. 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 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 s2 hoặc m2 [16].

#### **4.3. Tần suất các allele đột biến trên exon 4 và exon 5 của gen mã hóa CYP2C19**

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 5 cho thấy 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 chiếm 26,39%, còn đột biến xảy ra trên exon 4 chiếm tỷ lệ thấp hơn 4,17%. Tương tự kết quả nghiên cứu của Trần Ngọc Lưu Phương cho thấy allele không đột biến chiếm 65,34%, đột biến làm mất đoạn trên exon 5 chiếm 28,69% và đột biến xảy ra trên exon 4 chiếm tỷ lệ 5,97% [5]. Trong nghiên cứu của Wichitra 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 và đặc biệt là thuốc PPI. Đây là nhóm thuốc vai trò quan trọng trong kiểm soát pH dạ dày và điều trị loét dạ dày *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*.

#### **4.4. 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 trong bảng 7 cho thấy BN VLDDTT có kiểu hình IM chiếm tỷ lệ cao nhất là 49,07%, kiểu hình

EM chiếm tỷ lệ 39,35%, kiểu hình PM 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 IM chiếm cao nhất là 47,5%, EM 41,5% và PM 11% [19] và nghiên cứu của Trần Ngọc Lưu Phương, tỷ lệ BN có kiểu hình IM chiếm cao nhất là 49%, EM và PM chiếm lần lượt là 43,43% và 7,75% [5]. Tương tự như trong nghiên cứu của Li He ở 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.S trên dân số Thái Lan, tỷ lệ các kiểu hình 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 IM chiếm ưu thế nhất, tiếp theo là EM và kiểu hình PM chiếm khoảng 10%. Ngược lại, dân số Châu Âu và Châu Phi thì có kiểu hình EM chiếm ưu thế hơn (thường trên 60% dân số), kiểu hình IM chỉ chiếm khoảng 30% dân số và còn lại là kiểu hình PM chiếm khoảng 5%. 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.

#### **V. KẾT LUẬN**

Chủng *H. pylori* có độc lực CagA (+) chiếm ưu thế 72,69% và CagA (-) chỉ chiếm 27,31%. Chủng *H. pylori* mang độc lực VacA chiếm 100% ở nhóm BN VLDDTT, trong đó kiểu s1m1 chiếm tỷ lệ cao nhất là 50%. Có sự khác biệt về phân bố của độc lực VacA theo nhóm CagA (+) và CagA (-). Chủng *H. pylori* có kiểu gen độc lực CagA (+) và kiểu gen VacA s1m1 là những chủng có mức độ tổn thương nặng và mức độ hoạt động mạnh hơn các chủng khác. Những BN VLDDTT có kiểu hình CYP2C19 chuyển hóa thuốc PPI trung bình chiếm tỷ lệ cao nhất là 49,07%. Những BN có kiểu hình chuyển hóa thuốc mạnh có thể bị thay đổi sự chuyển hóa của nhóm PPI từ đó ảnh hưởng đến kết quả điều trị bệnh VLDDTT cũng như ảnh hưởng đến kết quả điều trị loét dạ dày *H. pylori*.

#### **Xung đột lợi ích**

Các tác giả khẳng định không có xung đột lợi ích đối với các nghiên cứu, tác giả, và xuất bản bài báo.

**TÀI LIỆU THAM KHẢO**

1. Hooi JKY, Lai WY, Ng WK, Suen MMY, Underwood FE, Tanyingoh D, et al. Global Prevalence of *Helicobacter pylori* Infection: Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology*. 2017;153(2): 420-429.
2. Iarc Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Biological agents. Volume 100 B. A review of human carcinogens. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. 2012;100(Pt B): 1-441.
3. Yamaoka Y. Pathogenesis of *Helicobacter pylori*-Related Gastrointestinal Diseases from Molecular Epidemiological Studies. *Gastroenterol Res Pract*. 2012; 2012: 371503.
4. Backert S and Blaser MJ. The Role of CagA in the Gastric Biology of *Helicobacter pylori*. *Cancer Research*. 2016;76(14): 4028-4031.
5. Trần Ngọc Lưu Phương and Phạm Hùng Vân. Tính đa hình của enzym CYP2C19 trên BN Việt Nam bị viêm loét dạ dày do nhiễm *H.pylori* đã được điều trị. *Tạp chí Khoa học tiêu hoá Việt Nam*. 2014;9(37): 2391-2399.
6. Goldstein JA and de Morais SM. Biochemistry and molecular biology of the human CYP2C subfamily. *Pharmacogenetics*. 1994;4(6): 285-99.
7. Thái Thị Hồng Nhung and 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, and Quách Hữu Lộc. Kết quả nghiên cứu gen CagA và các gen VacA của *Helicobacter pylori* trên BN viêm dạ dày bằng phương pháp multiplex PCR. *Tạp chí Khoa học tiêu hoá Việt Nam*. 2013;8(33): 2102-2108.
9. Hussein NR, Mohammadi M, Talebkhan Y, Doraghi M, Letley DP, Muhammad MK, 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.
10. Kishk RM, Soliman NM, Anani MM, Nemr N, Salem A, Attia F, et al. Genotyping of *Helicobacter pylori* Virulence Genes CagA and VacA: Regional and National Study. *International Journal of Microbiology*. 2021; 2021: 5540560.
11. Ito Y, Azuma T, Ito S, Miyaji H, Hirai M, Yamazaki Y, et al. Analysis and typing of the VacA gene from CagA-positive strains of *Helicobacter pylori* isolated in Japan. 1997;35(7): 1710-1714.
12. Bachir M, Allem R, Tifrit A, Medjekane M, Drici AE-M, Diaf M, et al. Primary antibiotic resistance and its relationship with CagA and VacA genes in *Helicobacter pylori* isolates from Algerian patients. *Brazilian Journal of Microbiology*. 2018;49(3): 544-551.
13. Memon AA, Hussein NR, Deyi VYM, Burette A, and 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.
14. Le QH and Ha TMT. Determination of *Helicobacter Pylori* Caga Gene and Vaca Genotypes in Patients with Gastric Cancer. *Journal of Medicine and Pharmacy*. 2013;4(3): 118-125.
15. Morales-Espinosa R, Castillo-Rojas G, Gonzalez-Valencia G, Ponce de León S, Cravioto A, Atherton JC, 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, and 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, Nangchang K, Tawalee A, Krikreangsak N, et al. CYP2C19 Genetic Polymorphism in Thai, Burmese and Karen Populations. *Drug Metabolism and Pharmacokinetics*. 2006;21(4): 286-290.
18. Alrajeh KY and Roman YM. The frequency of major CYP2C19 genetic polymorphisms in women of Asian, Native Hawaiian and Pacific Islander subgroups. 2022;19(4): 327-339.
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;85:14-19.
20. He L, Chen S, Li J, Xie X, Huang L, Kuang Y, et al. Genetic and phenotypic frequency distribution of CYP2C9, CYP2C19 and CYP2D6 in over 3200 Han Chinese. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2020;47(10): 1659-1663.
21. Sukprasong R, Chuwongwattana S, Koomdee N, Jantararungton T, Prommas S, Jinda P, 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;11(1): 12343.
22. El Rouby N, Lima JJ, and Johnson JA. Proton pump inhibitors: from CYP2C19 pharmacogenetics to precision medicine. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2018;14(4): 447-460.