

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ QUỐC PHÒNG

VIỆN NGHIÊN CỨU KHOA HỌC Y DƯỢC LÂM SÀNG 108

-----☆☆☆-----

TRẦN ĐÌNH TRÍ

**NGHIÊN CỨU ĐẶC ĐIỂM NỘI SOL, MÔ BỆNH HỌC,
CÁC TÝP *cagA*, *vacA* CỦA *HELICOBACTER PYLORI*
VÀ TÍNH ĐA HÌNH CỦA IL-1 β , IL-1RN, IL-8, TNF- α
Ở BỆNH NHÂN UNG THƯ DẠ DÀY**

LUẬN ÁN TIẾN SỸ Y HỌC

HÀ NỘI - 2017

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ QUỐC PHÒNG

VIỆN NGHIÊN CỨU KHOA HỌC Y DƯỢC LÂM SÀNG 108

-----☆☆☆-----

TRẦN ĐÌNH TRÍ

**NGHIÊN CỨU ĐẶC ĐIỂM NỘI SOI, MÔ BỆNH HỌC,
CÁC TÝP *cagA*, *vacA* CỦA *HELICOBACTER PYLORI*
VÀ TÍNH ĐA HÌNH CỦA IL-1 β , IL-1RN, IL-8, TNF- α
Ở BỆNH NHÂN UNG THƯ DẠ DÀY**

Chuyên ngành: Nội Tiêu hoá

Mã số: 62.72.01.43

LUẬN ÁN TIẾN SỸ Y HỌC

NGƯỜI HƯỚNG DẪN KHOA HỌC:

1. PGS.TS. Vũ Văn Khiên
2. PGS.TS. Phan Quốc Hoàn

HÀ NỘI - 2017

LỜI CẢM ƠN

Tôi đã hoàn thành luận án này với nỗ lực và cố gắng của bản thân. Trong quá trình học tập và nghiên cứu, tôi đã nhận được sự giúp đỡ và động viên của các Thầy Cô, đồng nghiệp và người thân.

Tôi xin chân thành cảm ơn:

Đảng ủy, Ban giám đốc Viện NCKH Y Dược lâm sàng 108; Đảng ủy, Ban giám đốc Bệnh viện Chợ Rẫy; Trường Đại học Oita, Nhật Bản, Bộ môn - Khoa Nội Tiêu hóa Viện NCKH Y Dược lâm sàng 108 và Khoa Nội Soi - bệnh viện Chợ Rẫy đã cho phép, tạo điều kiện giúp đỡ tôi trong quá trình học tập và hoàn thành luận án.

Đặc biệt, tôi xin bày tỏ lòng kính trọng và biết ơn sâu sắc tới:

PGS.TS. Vũ Văn Khiên, Phó chủ nhiệm Bộ môn Nội Tiêu hóa - Viện NCKH Y Dược lâm sàng 108, người Thầy đã tận tình hết lòng vì học trò, đã trực tiếp hướng dẫn, chỉ bảo, cung cấp cho tôi những kiến thức và phương pháp luận quý báu trong suốt quá trình học tập, nghiên cứu và hoàn thành luận án.

PSG.TS. Phan Quốc Hoàn, người Thầy cùng hướng dẫn, đã trực tiếp giúp đỡ, dìu dắt, động viên tôi trong suốt quá trình thực hành nghiên cứu và hoàn thành luận án.

GS. Yoshio Yamaoka, TS. Tomohisa Uchida (Đại học Oita, Nhật Bản), TS. Trần Thanh Bình, đã giúp đỡ tôi trong suốt quá trình nghiên cứu và hoàn thành luận án.

Tôi xin trân trọng cảm ơn các Thầy, Cô trong các Hội đồng chấm luận án đã đóng góp nhiều ý kiến quý báu giúp tôi hoàn thành luận án.

Cuối cùng tôi xin gửi trọn lòng biết ơn và tình cảm yêu quý nhất tới: vợ con và những người thân trong gia đình, bạn bè, đồng nghiệp đã luôn ở bên tôi, an ủi động viên và chia sẻ cùng tôi những khó khăn vất vả để tôi yên tâm học tập và hoàn thành luận án này.

Trần Đình Trí

LỜI CAM ĐOAN

Tôi xin cam đoan đây là công trình nghiên cứu của riêng tôi. Các kết quả và số liệu nêu trong luận án là trung thực và chưa từng được ai công bố trong bất kỳ công trình nào khác.

Tác giả luận án

Trần Đình Trí

MỤC LỤC

DANH MỤC CÁC BẢNG

DANH MỤC CÁC HÌNH

DANH MỤC CÁC BIỂU ĐỒ

ĐẶT VẤN ĐỀ	1
Chương 1 - TỔNG QUAN TÀI LIỆU	3
1.1. Dịch tễ học ung thư dạ dày	3
1.1.1. Tỷ lệ mắc bệnh, tử vong và chiều hướng thay đổi hiện nay của UTDD.....	3
1.1.2. Các yếu tố ảnh hưởng lên dịch tễ của UTDD.....	4
1.2. Các yếu tố nguy cơ của UTDD.....	5
1.2.1. Các yếu tố môi trường.....	5
1.2.2. Các yếu tố nguy cơ liên quan đến vật chủ.....	7
1.3. Đặc điểm tổn thương đại thể của ung thư dạ dày trên nội soi.....	8
1.3.1. Vị trí tổn thương.....	8
1.3.2. Hình ảnh đại thể của UTDD.....	9
1.4. Mô bệnh học của UTDD.....	11
1.4.1. Phân loại mô bệnh học của UTDD.....	11
1.4.2. Các thương tổn tiền ung thư.....	12
1.5. Các yếu tố độc lực của <i>H. pylori</i>	15
1.5.1. Đảo bệnh sinh <i>cag PAI</i>	15
1.5.2. Kháng nguyên gây độc tế bào CagA.....	16
1.5.3. Độc tố gây không bào VacA	23
1.5.4. Các yếu tố độc lực khác của <i>H. pylori</i>	25
1.6. Vai trò của các yếu tố di truyền vật chủ trong UTDD.....	28
1.6.1. Những khái niệm cơ bản về cytokine và Interleukin	28
1.6.2. Cơ chế tác động của Interleukin trong sự phát triển UTDD	30
1.6.3. Sơ lược về SNP trong IL và vai trò của SNP trong ung thư.....	32
1.6.4. Vai trò của các IL trong UTDD.....	34
1.7. Các nghiên cứu trong và ngoài nước có liên quan đến đề tài NC.....	37
Chương 2 - ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU	39
2.1. Đối tượng nghiên cứu.....	39

2.1.1. Tiêu chuẩn chọn bệnh.....	39
2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ.....	39
2.1.3. Nơi tiến hành và qui trình lấy mẫu.....	39
2.1.4. Khía cạnh đạo đức của đề tài.....	40
2.2. Phương pháp nghiên cứu.....	40
2.2.1. Thiết kế nghiên cứu.....	40
2.2.2. Phương pháp nghiên cứu.....	41
2.3. Các tiêu chí đánh giá.....	60
2.3.1. Triệu chứng lâm sàng, đặc điểm nội soi và mô bệnh học.....	60
2.3.2. Tỷ lệ nhiễm <i>H. pylori</i> và các yếu tố độc lực của <i>H. pylori</i>	61
2.3.3. Tính đa hình của các gene và mối liên quan của chúng.....	61
2.4. Xử lý số liệu.....	61
Chương 3 - KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU	63
3.1. Đặc điểm chung bệnh nhân UTDD.....	63
3.1.1. Đặc điểm tuổi, giới tính bệnh nhân UTDD.....	63
3.1.2. Đặc điểm về nhóm tuổi.....	64
3.1.3. Đặc điểm triệu chứng lâm sàng của UTDD.....	65
3.2. Đặc điểm hình ảnh nội soi của tổn thương và MBH của UTDD.....	65
3.2.1. Đặc điểm về vị trí tổn thương của UTDD.....	65
3.2.2. Đặc điểm về hình ảnh tổn thương đại thể của UTDD.....	66
3.2.3. Đặc điểm về hình thái MBH của UTDD.....	68
3.2.4. Các mối liên quan giữa MBH với đặc điểm hình ảnh của UTDD.....	69
3.3. Khảo sát tình trạng nhiễm <i>H. pylori</i> ở bệnh nhân UTDD.....	71
3.3.1. Tỷ lệ XN dương tính với <i>H. pylori</i> của các phương pháp.....	71
3.3.2. Mối liên quan giữa nhiễm <i>H. pylori</i> với các đặc điểm của UTDD.....	72
3.4. Các yếu tố độc lực <i>cagA</i> , <i>vacA</i> của <i>H. pylori</i> của nhóm NC.....	74
3.4.1. Phân bố các týp <i>cagA</i> của <i>H. pylori</i>	74
3.4.2. Mối liên quan giữa các týp <i>cagA</i> với phân loại MBH.....	75
3.4.3. Tỷ lệ và phân bố các týp <i>vacA s/m</i> của <i>H. pylori</i>	80
3.4.4. Mối liên quan giữa <i>vacA m</i> với các đặc điểm UTDD.....	80
3.4.5. Sự phân bố <i>vacA m1</i> và <i>vacA m2</i> so với vị trí tổn thương và MBH.....	81

3.5. Yếu tố vật chủ trong ung thư dạ dày.....	83
3.5.1. Phân bố tỷ lệ các gene <i>IL-1B-511</i> , <i>IL-1RN</i> , <i>IL-8 +871</i> , <i>TNF-A -308</i>	83
3.5.2. So sánh tính đa hình của các gene giữa nam và nữ	86
3.5.3. So sánh tính đa hình của các gene với nhiễm và không nhiễm <i>H. pylori</i>	87
3.5.4. So sánh tính đa hình của các gene giữa thể ruột và thể lan toả	88
3.5.5. So sánh tính đa hình của các gene giữa <i>vacA m1</i> và <i>vacA m2</i>	89
Chương 4 - BÀN LUẬN	90
4.1. Đặc điểm chung của ung thư dạ dày.....	90
4.1.1. Đặc điểm về giới tính.....	90
4.1.2. Đặc điểm về tuổi.....	91
4.1.3. Đặc điểm triệu chứng lâm sàng.....	92
4.2. Đặc điểm hình ảnh nội soi BN UTDD của nhóm nghiên cứu.....	93
4.2.1. Vị trí tổn thương của UTDD	93
4.2.2. Hình ảnh tổn thương đại thể.....	94
4.3. Các hình thái MBH của UTDD.....	95
4.3.1. Phân bố tổn thương MBH	95
4.3.2. Mối liên quan giữa hình thái MBH với hình ảnh đại thể và vị trí u.....	97
4.4. Tỷ lệ nhiễm <i>H. pylori</i> ở bệnh nhân UTDD.....	98
4.4.1. Tỷ lệ nhiễm <i>H. pylori</i>	99
4.4.2. Mối liên quan giữa nhiễm <i>H. pylori</i> với các đặc điểm UTDD.....	99
4.4.3 Các yếu tố độc lực <i>cagA</i> , <i>vacA</i> của <i>H. pylori</i> ở bệnh nhân UTDD	103
4.5. Các yếu tố vật chủ ở bệnh nhân UTDD.....	109
4.5.1. Tính đa hình của <i>IL-1B-511</i> , <i>IL-1RN</i> , <i>IL-8 +871</i> , <i>TNF-A-308</i>	109
4.5.2. Mối liên quan giữa các kiểu gene với tình trạng nhiễm <i>H. pylori</i>	116
4.5.3. Mối liên quan giữa các kiểu gene với hình thái MBH.....	118
4.5.4. Mối liên quan giữa tính đa hình của các gene với nguy cơ UTDD.....	119
KẾT LUẬN – KIẾN NGHỊ.....	124
TÀI LIỆU THAM KHẢO	127
PHỤ LỤC - DANH SÁCH BỆNH NHÂN THAM GIA NGHIÊN CỨU	

DANH MỤC CÁC BẢNG

Bảng 1.1. So sánh 2 phân loại Lauren và Tổ chức Y tế Thế giới	12
Bảng 2.1: Các cặp mồi dùng cho phản ứng PCR như sau:.....	51
Bảng 2.2: Các cặp mồi, thời gian gắn mồi và loại Enzym cho phản ứng PCR	57
Bảng 3.1. Phân bố về tuổi ở bệnh nhân UTDD	63
Bảng 3.2. Phân bố giới tính	63
Bảng 3.3. Phân bố nhóm tuổi	64
Bảng 3.4. Phân bố nhóm tuổi theo giới tính	64
Bảng 3.5. Các triệu chứng lâm sàng ở bệnh nhân UTDD.	65
Bảng 3.6. Phân bố vị trí tổn thương	65
Bảng 3.7. Phân bố tổn thương đại thể	66
Bảng 3.8. Phân bố tổn thương đại thể theo từng nhóm tuổi.....	67
Bảng 3.9. Phân loại mô bệnh học theo Lauren và giới tính.....	68
Bảng 3.10. Mối liên quan giữa vị trí u với các thể MBH.....	70
Bảng 3.11. Tỷ lệ <i>H. pylori</i> dương tính của các XN.....	71
Bảng 3.12. So sánh tỷ lệ <i>H. pylori</i> giữa 2 giới.....	72
Bảng 3.13. So sánh tỷ lệ nhiễm <i>H. pylori</i> theo từng nhóm tuổi	72
Bảng 3.14. So sánh tỷ lệ nhiễm <i>H. pylori</i> theo vị trí u.....	73
Bảng 3.15. So sánh tỷ lệ nhiễm <i>H. pylori</i> theo tổn thương đại thể.....	74
Bảng 3.16. So sánh tỷ lệ nhiễm <i>H. pylori</i> ở các thể MBH	74
Bảng 3.17. Tỷ lệ và phân bố các týp <i>cagA</i> của <i>H. pylori</i>	75
Bảng 3.18. Liên quan giữa các týp <i>cagA</i> với các thể MBH.....	75
Bảng 3.19. Thông tin một số chủng <i>H. pylori</i> đã giải mã toàn bộ <i>gene cagA</i>	76
Bảng 3.20. Tỷ lệ <i>vacA s1, s2</i> và <i>vacA m1, m2</i> của <i>H. pylori</i>	80
Bảng 3.21. Mối liên quan giữa tỷ lệ <i>vacA m1, m2</i> với giới tính.....	80
Bảng 3.22. So sánh tỷ lệ các kiểu gene <i>vacA m</i> ở từng nhóm tuổi.....	81
Bảng 3.23. So sánh tỷ lệ các kiểu gene <i>vacA m</i> theo vị trí u.....	81
Bảng 3.24. So sánh tỷ lệ các kiểu gene <i>vacA m</i> với các thể MBH.....	82
Bảng 3.25. Phân bố tỷ lệ các gene <i>IL-1B-511, IL-1RN, IL-8 +871, TNF-A-308</i>	83
Bảng 3.26. So sánh tỷ lệ các kiểu gene ở 2 giới	86

Bảng 3.27. So sánh tỷ lệ các kiểu gene giữa <i>H. pylori</i> (+) và <i>H. pylori</i> (-).....	87
Bảng 3.28. So sánh tỷ lệ các kiểu gene giữa thể ruột và thể lan toả.....	88
Bảng 3.29. So sánh tỷ lệ các kiểu gene giữa gene <i>vacA m1</i> và <i>vacA m2</i>	89
Bảng 4.1. Các triệu chứng lâm sàng thường gặp trong UTDD.....	93
Bảng 4.2. Tỷ lệ nhiễm <i>H. pylori</i> và UTDD tại châu Á.....	100
Bảng 4.3. So sánh yếu tố độc lực <i>vacA m</i> giữa UTDD với VDDM.....	107
Bảng 4.4. Tỷ lệ Aalen T của <i>IL-1B-511</i> ở các NC trước.....	111
Bảng 4.5. Tỷ lệ Aalen 2 của <i>IL-1RN</i> ở các NC trước.....	113
Bảng 4.6. So sánh giữa tình trạng nhiễm <i>H. pylori</i> với gene <i>IL-1B-511</i>	120
Bảng 4.7. Mối liên quan <i>H. pylori</i> (+) với MBH và gene <i>IL-1B-511</i>	121
Bảng 4.8. So sánh giữa tình trạng nhiễm <i>H. pylori</i> với gene <i>IL-1RN</i>	122
Bảng 4.9. Mối liên quan giữa <i>H. pylori</i> (+) với MBH và gene <i>IL-1RN</i>	122

DANH MỤC CÁC HÌNH

Hình 1.1. Hệ thống phân loại theo Bornmann - phân loại Nhật Bản.....	10
Hình 1.2. Phân loại các týp <i>cagA</i> của <i>H. pylori</i>	18
Hình 1.3. Tác động của CagA và VacA trên tế bào biểu mô dạ dày.....	21
Hình 1.4. Cơ chế tác động của VacA trên tế bào biểu mô dạ dày.....	24
Hình 1.5. Các nhóm Interleukin và chức năng của chúng.....	29
Hình 1.6. Cách Interleukin tác động lên tế bào trung gian.....	31
Hình 2.1. Vị trí tổn thương trong ung thư dạ dày.....	43
Hình 2.2. Hình ảnh đại thể các týp UTDD muộn và UTDD sớm.....	44
Hình 2.3. Các vị trí sinh thiết ở bệnh nhân UTDD.....	45
Hình 2.4. Phân loại Lauren ung thư dạ dày.....	47
Hình 2.5. Hình ảnh nhuộm hóa mô miễn dịch với KT kháng <i>H. pylori</i>	49
Hình 2.6. Hình máy lưu nhiệt sử dụng trong nghiên cứu.....	52
Hình 2.7. Máy đọc kết quả điện di Molecular Imager.....	53
Hình 2.8. Máy phân tích gene ABI Prism 310 Genetic Analyzer.....	54
Hình 2.9. Phòng thực hiện phân tích gene tại Đại học Oita – Nhật Bản.....	54
Hình 2.10. Hệ thống điện di mao quản với độ phân giải cao.....	55
Hình 2.11. Cấu trúc gene <i>cagA</i> , CagA Phương Tây, CagA Đông Á.....	55
Hình 2.12. Kết quả PCR của các kiểu gene <i>IL-1B-511</i>	58
Hình 2.13. Kết quả PCR của các kiểu gene <i>IL-8+781</i>	59
Hình 2.14. Các hình thái và kết quả PCR của gene <i>IL-1RN</i>	60
Hình 3.1. Giải trình tự toàn bộ gene <i>cagA</i> týp Đông Á: motif ABD.....	77
Hình 3.2. Giải trình tự toàn bộ gene <i>cagA</i> týp Phương Tây motif ABD.....	78
Hình 3.3. Kết quả điện di CagA trong nghiên cứu.....	79
Hình 3.4. Kết quả điện di VacA s1 trong nghiên cứu.....	79
Hình 3.5. Kết quả điện di VacA m trong nghiên cứu.....	79
Hình 3.6. Kết quả kiểu hình <i>IL-1B-511</i> đọc trên hệ thống điện di mao quản.....	84
Hình 3.7. Kết quả các kiểu hình <i>IL-8+781</i> trong nghiên cứu.....	84
Hình 3.8. Kết quả các kiểu hình <i>TNF-A-308</i> trong nghiên cứu.....	85
Hình 3.9. Kết quả kiểm tra các gene <i>TNF-A-308</i> bằng HT Sepuenncing ABI 100... ..	85

DANH MỤC CÁC SƠ ĐỒ VÀ BIỂU ĐỒ

Sơ đồ 1.1. Các yếu tố nguy cơ và quá trình hình thành UTDD.....	14
Sơ đồ 2.1. Sơ đồ nghiên cứu	62
Biểu đồ 1.1. Đường cong sống thêm của UTDD giai đoạn muộn theo Borrmann	11
Biểu đồ 3.1. Phân bố tổn thương đại thể của UTDD	67
Biểu đồ 3.2. Phân bố tỷ lệ MBH theo phân loại Lauren.....	68
Biểu đồ 3.3. Phân bố tỷ lệ các thể MBH theo nhóm tuổi.....	69
Biểu đồ 3.4. Mối liên quan giữa tổn thương đại thể với các thể MBH.....	70
Biểu đồ 3.5. Tỷ lệ XN (+) với <i>H. pylori</i> theo các phương pháp.....	71
Biểu đồ 3.6. Tỷ lệ <i>H. pylori</i> ở các XN theo từng nhóm tuổi UTDD.....	73

BẢNG VIẾT TẮT TRONG LUẬN ÁN

Viết tắt tiếng Việt

BN	Bệnh nhân
BV	Bệnh viện
cs	Cộng sự
DD-TT	Dạ dày tá tràng
DSR	Dị sản ruột
HMMD	Hóa mô miễn dịch
HTT	Hành tá tràng
HTTT4	Hệ thống tiết tụy 4
HV	Hang vị
KN	Kháng nguyên
KT	Kháng thể
MBH	Mô bệnh học
NC	Nghiên cứu
NMDD	Niêm mạc dạ dày
TB	Tế bào
TƯQĐ	Trung ương Quân đội
TV	Thân vị
UTDD	Ung thư dạ dày
VDDM	Viêm dạ dày mãn
XN	Xét nghiệm
(+)	Dương tính
(-)	Âm tính

Viết Tắt Tiếng Anh

AlpAB	Adherence – associated lipoprotein
BabA	Blood group antigen binding adhesion
<i>cag PAI</i>	<i>cag</i> pathogenicity Island
CagA	Cytotoxin associated antigen A
DupA	Duodenal ulcer promoting gene
EBV	Epstein Barr virus
FAP	Familial Adenomatous Polyposis
<i>H. pylori</i>	<i>Helicobacter pylori</i>
HDGC	Hereditary diffuse gastric cancer
IARC	International Agency for Research on Cancer
IL	Interleukin
LPS	Lipopolysaccharide
MALT	Mucosa-associated lymphoid tissue
OipA	Outer membrane inflammatory protein
PCR	Polymerase Chain Reaction
SDGC	Sporadic diffuse gastric cancer
SNP	Single nucleotide polymorphism
TNF	Tumor necrosis factors
VacA	Vacuolating cytotoxin A
WHO	World health Organization

ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư dạ dày (UTDD) là bệnh lý ung thư phổ biến của đường tiêu hóa và là nguyên nhân gây tử vong đứng hàng thứ 3 cho cả 2 giới [29],[41],[104]. Theo thống kê của GLOBOCAN năm 2012, có khoảng 951.000 trường hợp UTDD mới được chẩn đoán và tử vong do UTDD là 723.000 người [29],[41].

Ngày nay, dựa trên các nghiên cứu về sinh học phân tử, người ta đã đưa ra 3 yếu tố chính gây UTDD, bao gồm: yếu tố môi trường, yếu tố vật chủ và nhiễm vi khuẩn *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) [34].

Năm 1983, Warren R và Marshall B, đã phát hiện ra vi khuẩn *H. pylori*, một loại xoắn khuẩn Gram âm sống trong niêm mạc dạ dày người. Các nghiên cứu sau này đã xác nhận *H. pylori* là nguyên nhân chính gây viêm dạ dày mạn (VDDM), loét dạ dày-tá tràng, UTDD và u lympho MALT (mucosa-associated lymphoid tissue) ở dạ dày [29],[34],[86]. Năm 1994, Tổ chức Y tế thế giới đã xếp *H. pylori* là tác nhân gây ung thư nhóm I ở người [34],[120],[123]. Tuy nhiên, quá trình gây bệnh của *H. pylori* phụ thuộc vào rất nhiều yếu tố, trong đó 2 yếu tố độc lực của *H. pylori* đóng vai trò quan trọng nhất là: *Kháng nguyên gây độc tế bào A* (*Cytotoxin associated antigen A: CagA*) và *độc tố gây không bào A* (*Vacuolating cytotoxin A: VacA*).

CagA là một trong các yếu tố độc lực của vi khuẩn *H. pylori* được nghiên cứu nhiều nhất. *cagA* được chia thành hai týp: *cagA* týp Phương Tây và *cagA* týp Đông Á [126]. Người nhiễm *H. pylori* có mang gene *cagA* týp Đông Á có nguy cơ bị UTDD cao hơn so với người mang gene *cagA* týp Phương Tây. *VacA* là một yếu tố độc lực khác của *H. pylori* cũng được nghiên cứu khá rộng rãi. Độc lực của gene *vacA* phụ thuộc vào cấu trúc gene thông qua vùng tín hiệu (signal: s), gồm: s1, s2 và vùng giữa (middle: m) gồm: m1, m2. Nhiều nghiên cứu cho thấy gene *vacA s1m1* có độc tố cao nhất,

kế đến là *vacA s1m2* và *vacA s2m2* không mang độc lực. Người nhiễm *H. pylori* có mang gene *vacA s1* hoặc *vacA m1* thì có nguy cơ bị loét DDTT và UTDD cao hơn so với người mang gene *vacA s2* hoặc *vacA m2* [112].

Việt Nam thuộc khu vực nguy cơ ung thư dạ dày trung bình cao, với tỷ lệ mắc mới chuẩn hóa theo tuổi là 21,8 ở nam và 10,0 ở nữ trên 100.000 dân [43]. Các nghiên cứu cho thấy, tỷ lệ nhiễm *H. pylori* ở Việt Nam cao hơn nhiều so với các nước như: Nhật Bản, Hàn Quốc, Mông Cổ... nhưng tỷ lệ mắc UTDD lại thấp hơn khoảng 3 lần so với các nước này [43] và hiện tượng này được xem là “một bí ẩn châu Á hay nghịch lý châu Á”. Điều đó cho thấy rằng có thể yếu tố độc lực của *H. pylori* đóng vai trò quan trọng, liên quan đến tỷ lệ mắc UTDD khác nhau ở các vùng và các quốc gia khác nhau [43],[87].

Bên cạnh yếu tố *H. pylori*, nhiều nghiên cứu trên thế giới đề cập đến yếu tố vật chủ trong UTDD. Các yếu tố vật chủ bao gồm các Interleukin, trong đó có IL-1 (IL-1 β , IL-1RN), IL-8, TNF- α đóng vai trò quan trọng, liên quan đến sự hình thành UTDD [34]. Tại Việt Nam, các nghiên cứu về yếu tố vật chủ trong UTDD chưa được đề cập đến. Từ đó chúng tôi muốn thực hiện đề tài này với mục tiêu nghiên cứu:

1. *Khảo sát đặc điểm nội soi, mô bệnh học, tỷ lệ nhiễm H. pylori, tỷ lệ cagA, vacA ở bệnh nhân ung thư dạ dày.*
2. *Khảo sát tính đa hình của IL-1 β , IL-1RN, IL-8 và TNF- α ở bệnh nhân ung thư dạ dày.*
3. *Phân tích mối liên quan giữa tính đa hình của IL-1 β , IL-1RN, IL-8, TNF- α với tỷ lệ nhiễm H. pylori, các týp cagA, vacA và mô bệnh học ở bệnh nhân ung thư dạ dày.*

Chương 1

TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. Dịch tễ học ung thư dạ dày

1.1.1. Tỷ lệ mắc bệnh, tử vong và chiều hướng thay đổi hiện nay của UTDD

Hiện nay, UTDD vẫn là một trong những bệnh ung thư phổ biến nhất trên thế giới. Chỉ tính riêng trong năm 2012, theo Tổ chức Y tế Thế giới, có khoảng một triệu người mới mắc UTDD, đứng hàng thứ 5, sau ung thư phổi, ung thư vú, ung thư đại trực tràng và ung thư tuyến tiền liệt. Thống kê cũng cho biết: nguyên nhân tử vong do UTDD/năm đứng thứ ba ở cả hai giới (723.000 người chết, 8,8% tổng số ung thư) đứng sau ung thư phổi và ung thư gan [41].

Trong nhiều thập niên gần đây, với sự phát triển về kinh tế và cải thiện tình trạng vệ sinh, tỷ lệ mắc UTDD ở cả hai giới có xu hướng giảm, kể cả các nước phát triển và các nước đang phát triển. Tuy nhiên, tỷ lệ mắc UTDD giảm rất khác nhau giữa các khu vực và các quốc gia [35],[67],[93].

Việt Nam nằm trong khu vực có tỷ lệ mắc UTDD tương đối cao. Theo thống kê của Tổ chức Y tế Thế giới (năm 2002), tỷ lệ mắc UTDD theo giới nam và nữ: ở Việt Nam (nam là 21,8 và nữ là 10,0 trên 100.000) và được xếp vào nhóm quốc gia có tỷ lệ mắc UTDD ở mức trung bình, thấp hơn so với các nước như Nhật Bản (nam: 62,1 và nữ: 26,1/ 100.000), Hàn Quốc (nam là 69,7 và nữ là 26,8 /100.000), Trung Quốc (nam: 41,4 và nữ: 19,2 / 100.000), nhưng cao hơn các nước Thái Lan (nam: 4,3 và nữ: 2,9/100.000), Philippin (nam: 8,9 và nữ: 5,2/ 100.000) và Indonesia (nam: 3,5 và nữ: 2,1/100.000) [43],[87].

Theo LOBOCAN 2012, ước tính Việt Nam có khoảng 14.203 người bị UTDD và 12.931 người tử vong do UTDD.

1.1.2. Các yếu tố ảnh hưởng lên dịch tễ của UTDD.

+ Yếu tố địa lý

Tỷ lệ mắc UTDD có sự thay đổi theo khu vực địa lý, điều kiện kinh tế và điều kiện xã hội khác nhau. Khoảng trên 56% UTDD mới được chẩn đoán xuất phát từ Châu Á, trong đó 42% ở Trung Quốc và 12% ở Nhật Bản [57],[87].

Tuy nhiên, tỷ lệ mắc UTDD cũng thay đổi rất nhiều trong các khu vực khác nhau của Châu Á, tỷ lệ mắc cao như: Nhật, Triều Tiên, và Trung Quốc, tỷ lệ mắc mức trung bình như: Việt Nam, Singapore và nhóm nước có tỷ lệ mắc thấp như: Thái Lan, Phillipin và Indonesia [87]. Sự thay đổi tỷ lệ mắc UTDD cũng có thể khác nhau ngay trong cùng một quốc gia, như tại Trung Quốc, tỷ lệ mắc UTDD cũng có sự khác nhau giữa Bắc-Nam so với Đông-Tây và lý giải về vấn đề này, các nhà nghiên cứu cho rằng là do ảnh hưởng của nhiều yếu tố như: yếu tố môi trường, vị trí địa lý và tình trạng nhiễm *H. pylori* tác động lên quá trình hình thành UTDD.

Tại Việt Nam, tỷ lệ mắc UTDD ở phía bắc (TP. Hà Nội) cao hơn phía nam (TP. Hồ Chí Minh) là 1,5 lần [58],[86].

+ Tuổi, giới tính với UTDD

Tỷ lệ mắc UTDD tăng dần theo tuổi, thường gặp ở độ tuổi 50-70 [3],[35],[67]. Bệnh nhân UTDD dưới 30 tuổi chiếm tỷ lệ rất thấp [67].

UTDD thường gặp ở nam giới hơn nữ giới. Thống kê của GOBOCAN (2008) cho biết tỷ lệ mắc UTDD gặp nhiều ở nam giới so với nữ giới và tỷ lệ này gặp nhiều ở các nước kém phát triển so với nước phát triển.

UTDD ngoài tâm vị thường gặp ở nam giới hơn ở nữ giới với tỷ lệ 2:1. Tại Hoa Kỳ, UTDD tâm vị có tỷ lệ nam/nữ là 6:1 ở người da trắng [67]. Tại

Thụy Điển tỷ lệ nam/nữ đối với UTDD tâm vị 3,69:1 và UTDD ngoài tâm vị là 1,64:1 [99].

Tại Việt Nam, nhiều tác giả cũng ghi nhận UTDD có tỷ lệ nam/nữ từ 1,5-3,0/1. Lứa tuổi thường gặp là trên 60 tuổi [3]

+ Tình trạng kinh tế xã hội

Bên cạnh sự khác nhau về giới, tỷ lệ mắc UTDD cũng liên quan với sự phân tầng xã hội. Tình trạng kinh tế xã hội có tương quan ngược với tỷ lệ UTDD. Bệnh UTDD có khuynh hướng cao hơn ở người lao động tay chân, điều kiện kinh tế thấp và môi trường sống thấp [67],[78],[121].

+ Chủng tộc, dân tộc và sự di cư

Có sự thay đổi đáng kể về tỷ lệ mắc UTDD giữa các chủng tộc và giữa các nhóm dân tộc khác nhau sống trong cùng một khu vực. Sự phân bố theo dân tộc đối với UTDD tâm vị cũng khác nhau, với ưu thế ở người da trắng cao hơn người da đen sống tại Hoa Kỳ và những người không thuộc dân tộc Maori (non-Maoris) hơn người dân tộc Maori ở New Zealand [67].

Việc điều chỉnh lối sống, sự di cư, như di cư quốc tế, dẫn đến sự thay đổi về tỷ lệ mắc UTDD. UTDD thay đổi chậm trong quần thể di chuyển từ cộng đồng có tỷ lệ mắc cao đến cộng đồng có tỷ lệ mắc thấp.

Nhóm dân tộc di cư từ những nước có tỷ lệ mắc cao đến nước có tỷ lệ mắc thấp sẽ có tỷ lệ mắc trung gian giữa nước quê nhà và nước mới của họ. Thế hệ đầu tiên vẫn duy trì mức nguy cơ cao nhưng các thế hệ sau đó có mức nguy cơ xấp xỉ với nước mới. Tỷ lệ mắc UTDD người Nhật Bản tại Hawaii (Hoa Kỳ) ở nam và nữ là 21,5 và 10,6, mặc dù tỷ lệ này bằng khoảng 1/3 tỷ lệ mắc trong dân số tại Nhật Bản, nhưng vẫn cao gấp 3 lần so với tỷ lệ mắc ở người da trắng tại Hoa Kỳ [67]. Điều đó cho thấy rõ yếu tố môi trường ảnh hưởng rất nhiều đến nguy cơ mắc UTDD.

1.2. Các yếu tố nguy cơ của UTDD

1.2.1. Các yếu tố môi trường

+ Chế độ ăn uống

Các thức ăn, thức uống có chứa các hợp chất N-nitroso hoặc N-nitroso được sinh ra từ thức ăn hoặc chất gia vị trong thịt đã chế biến có nguy cơ cao UTDD. Các nghiên cứu dịch tễ, thấy rằng chế độ ăn ít rau, trái cây, sữa, vitamin A hoặc ăn nhiều thức ăn rán, thịt, cá đã chế biến sẽ gây tăng nguy cơ UTDD.

Ăn nhiều muối gây tổn thương niêm mạc dạ dày và gia tăng sự nhạy cảm đối với các chất gây ung thư. Một mối tương quan thuận giữa sử dụng nitrate, bài tiết muối và UTDD đã được xác định [64],[78].

+ Hút thuốc lá

Khói thuốc lá là nguyên nhân gây UTDD đã được xác định nhưng chỉ là yếu tố nguy cơ mức độ trung bình [78]. Theo Gonzalez, khoảng 17,6 % trường hợp UTDD được quy cho khói thuốc lá, nguy cơ này gia tăng theo thời gian hút thuốc lá và sẽ giảm đi sau 10 năm cai thuốc [47]. Một phân tích trên 10 nghiên cứu thuần tập (cohort study) và 16 nghiên cứu bệnh chứng (case-control study) tại Nhật Bản xác định hút thuốc lá làm tăng nguy cơ UTDD lên 1,56 lần (1,36-1,80, $p < 0,001$), trong đó ở nam tăng nguy cơ 1,79 lần (1,51 – 2,12; $p = 0,002$) và nữ là 1,22 lần (1,07-1,38; $p = 0,072$) [88].

+ Nhiễm *H. pylori*

H. pylori là xoắn khuẩn gram âm, vi ái khí. *H. pylori* là một trong loại nhiễm khuẩn thường gặp nhất trên thế giới, hơn một nửa dân số trên thế giới bị nhiễm *H. pylori*. Năm 1994, Tổ chức Y tế Thế giới đã xếp *H. pylori* vào loại gây ung thư nhóm 1 ở người [34],[120],[123].

Nhiều nghiên cứu dịch tễ cho thấy có mối liên quan giữa nhiễm *H. pylori* với UTDD. Một phân tích kết hợp 12 nghiên cứu cho thấy 81% trường hợp

UTDD có liên quan đến *H. pylori* và liên quan mạnh đến cả thể ruột và thể lan tỏa của UTDD [34],[52],[56],[124]. Tỷ lệ UTDD cao ở những nước có điều kiện kinh tế xã hội thấp và tình trạng nhiễm *H. pylori* cao [78]. Người ta ước tính 75% các trường hợp UTDD có nhiễm *H. pylori* [53],[95].

Các nghiên cứu thuần tập tiền cứu đã xác định mối liên quan giữa nhiễm *H. pylori* và UTDD. Thông qua quá trình viêm niêm mạc dạ dày mãn tính, viêm teo niêm mạc, dị sản ruột, loạn sản và cuối cùng là ung thư [89],[116].

Nhiều nghiên cứu đã chứng minh rằng tiệt trừ *H. pylori* làm giảm nguy cơ phát triển UTDD từ các tổn thương tiền ung thư [95],[110]. Theo Park và cộng sự, cho rằng chiến lược ngăn ngừa UTDD, tiệt trừ *H. pylori* là phương pháp phòng ngừa ung thư tiên phát [92].

Năm 2008, tại Hội nghị Châu Á Thái Bình Dương đã khuyến cáo nên sàng lọc và điều trị kháng sinh tiệt trừ *H. pylori* ở quần thể có tỷ lệ UTDD cao và có tỷ lệ nhiễm *H. pylori* cao, nhằm ngăn ngừa UTDD, đây là một quan điểm được nhiều tác giả ủng hộ [44]. Năm 2014, IARC của WHO, cũng cho rằng tiệt trừ *H. pylori* như là một chiến lược ngăn ngừa UTDD [59]. Tại Nhật Bản, sự đồng thuận của Bộ Y tế Nhật Bản đã đồng ý cho phép thực hiện sàng lọc và tiệt trừ *H. pylori* ở những BN có nguy cơ cao để phòng ngừa sự hình thành UTDD.

+ Tiền sử có phẫu thuật dạ dày

Nhiều nghiên cứu cho thấy sự tăng tỷ lệ mắc UTDD ở phần dạ dày còn lại sau phẫu thuật cắt dạ dày nhiều năm. Tỷ lệ mắc mới UTDD hàng năm khoảng 3% [70] và tỷ lệ này tăng cao sau 20 năm cắt dạ dày [111]. Kiểu phẫu thuật Billroth II có nguy cơ cao hơn phẫu thuật Billroth I. Về cơ chế bệnh sinh vẫn chưa được biết rõ ràng nhưng có lẽ là do sự trào ngược dịch mật và sự kiềm hóa của dịch mật [70].

1.2.2. Các yếu tố nguy cơ liên quan đến vật chủ

+ Yếu tố di truyền

Người có nhóm máu A nguy cơ UTDD [35] cao so với những người nhóm máu O, B hoặc AB khoảng 20%. Có khoảng 3% tổng số UTDD có liên quan đến yếu tố di truyền [78], chiếm đa số là UTDD thể lan tỏa di truyền (Hereditary diffuse gastric cancer: HDGC), là do đột biến gene dòng phôi E-cadherin CDH1 [26],[82]. Ngoài ra còn có một số hội chứng gây tăng nguy cơ UTDD như Hội chứng Lynch đột biến gene MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, Epcam, hội chứng Li-Fraumeni do đột biến gene p53, và hội chứng ung thư vú-buồng trứng di truyền do đột biến gene BRCA1/2 [78].

+ Polyp dạ dày và các hội chứng polyp.

Polyp dạ dày có tiềm năng ác tính. Có 3 thể polyp thường gặp:

Polyp tăng sản khoảng 1,5-3% phát triển thành ung thư [70].

Polyp tuyến đáy vị chiếm 77% polyp ở dạ dày [124], không diễn biến thành ác tính trừ những người có hội chứng đa polyp tuyến gia đình [70].

Polyp tuyến có nguy cơ cao tiến triển thành ung thư, xuất phát từ lớp biểu mô dạ dày và chiếm khoảng 10% polyp dạ dày [70]. Các hội chứng polyp khác cũng làm tăng nguy cơ UTDD như: Hội chứng đa polyp u tuyến gia đình (FAP) do đột biến gene APC, đa polyp thanh thiếu niên do đột biến gene SMAD4, hội chứng Peutz-Jeghers do đột biến gen STK11 [78].

+ Thiếu máu ác tính.

Thiếu máu ác tính là hậu quả của viêm teo dạ dày tự miễn do tự kháng thể kháng tế bào thành hay còn gọi là viêm teo dạ dày thể A gây tăng nguy cơ ung thư dạ dày [78]. Tương tự như các tổn thương tiền ung thư khác, nguy cơ này thay đổi theo thời gian mắc và vị trí địa lý. Thiếu máu ác tính cũng liên

quan đến tăng nguy cơ u carcinoid dạ dày, là do mất tế bào thành gây vô toan kéo dài làm tăng Gastrin máu bù trừ và tăng sản tế bào ECL.

1.3. Đặc điểm tổn thương đại thể của ung thư dạ dày trên nội soi

1.3.1. Vị trí tổn thương

Ngày nay, các nhà khoa học có khuynh hướng chia UTDD thành 2 loại là ung thư tâm vị và ung thư ngoài tâm vị bởi vì dịch tễ, bệnh sinh, mô bệnh học, điều trị và tiên lượng của UTDD từ hai vị trí này khác nhau rất rõ [77],[78].

Ung thư tâm vị là ung thư trong khoảng 1cm trên đến 2cm dưới đường nối thực quản dạ dày. UTDD ngoài tâm vị gồm ung thư ở phình vị, thân vị, bờ cong lớn, bờ cong nhỏ, hang vị và môn vị.

UTDD ngoài tâm vị thường gặp hơn ở châu Á, những đang phát triển hay khu vực có tỷ lệ mắc UTDD cao, ngược lại các nước phát triển, ung thư tâm vị tăng đáng kể. UTDD ngoài tâm vị có liên quan khá chặt chẽ với tình trạng nhiễm *H. pylori*, ngược lại ung thư tâm vị thường là hậu quả của trào ngược dạ dày thực quản và béo phì [77], [78]. Tiên lượng ung thư tâm vị thường xấu hơn UTDD không thuộc tâm vị [77].

1.3.2. Hình ảnh đại thể của UTDD

1.3.2.1. Ung thư dạ dày giai đoạn sớm

UTDD giai đoạn sớm là tổn thương u còn giới hạn trong lớp niêm mạc hoặc lớp dưới niêm mạc, bất kể là có hay không có di căn. Tiên lượng UTDD sớm rất tốt (sống sau 5 năm trên 90%) vì tỷ lệ di căn rất thấp.

Hiệp hội Ung thư Dạ dày Nhật Bản chia UTDD sớm thành 3 thể [63].

- Típ 0-I (thể lồi): Tổn thương lồi lên niêm mạc, giống polyp, dễ chảy máu.
- Típ 0-II (thể phẳng): Gồm 3 phân típ như sau:

IIa (phẳng gồ): tổn thương ung thư phát triển gồ cao hơn niêm mạc xung quanh. Típ I và típ IIa được phân biệt dựa trên độ dày tổn thương: Típ I có độ dày trên hai lần và típ IIa có độ dày dưới hai lần niêm mạc bình thường.

IIb (phẳng dẹt): tổn thương tạo thành mảng chắc không nổi cao hơn niêm mạc dạ dày.

IIc (phẳng lõm): tổn thương ung thư hơi lõm xuống thấp hơn so với niêm mạc xung quanh, đôi khi có thể hoại tử, xuất tiết.

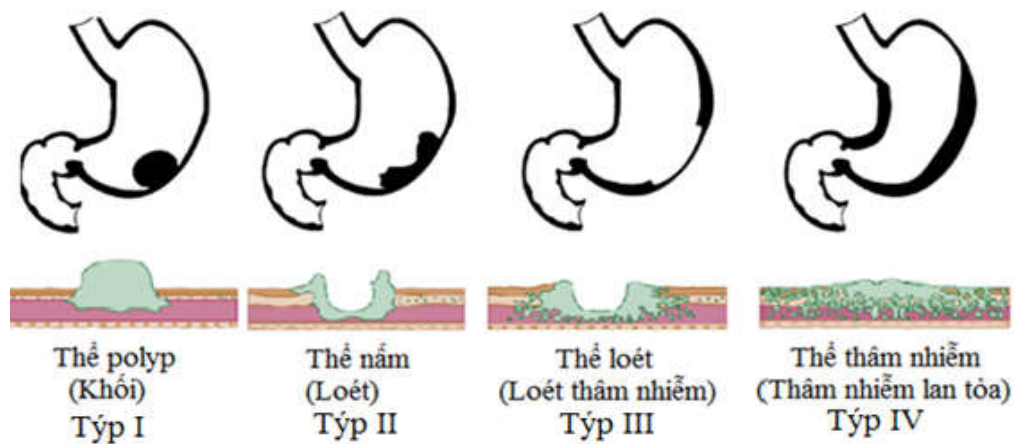
- Típ 0-III (dạng loét): tổn thương dạng loét thường nông, bờ gồ ghề, bản, niêm mạc quanh ổ loét không đều, các nếp niêm mạc có thể tập trung.

1.3.2.2. Ung thư dạ dày giai đoạn muộn

UTDD giai đoạn muộn là tổn thương u đã xâm lấn đến lớp cơ dạ dày.

Tiền lượng rất xấu, tỷ lệ sống sau 5 năm khoảng 28,3% [77].

Dựa trên hình ảnh đại thể, Borrmann chia UTDD giai đoạn muộn thành 4 típ [55]. Phân loại của Hiệp hội Ung thư Dạ dày Nhật Bản cũng chia UTDD thành 4 thể với hình ảnh đại thể tương tự: típ I: dạng polyp; típ II: dạng loét; típ III: dạng loét thâm nhiễm; và típ IV: dạng thâm nhiễm lan tỏa [63].

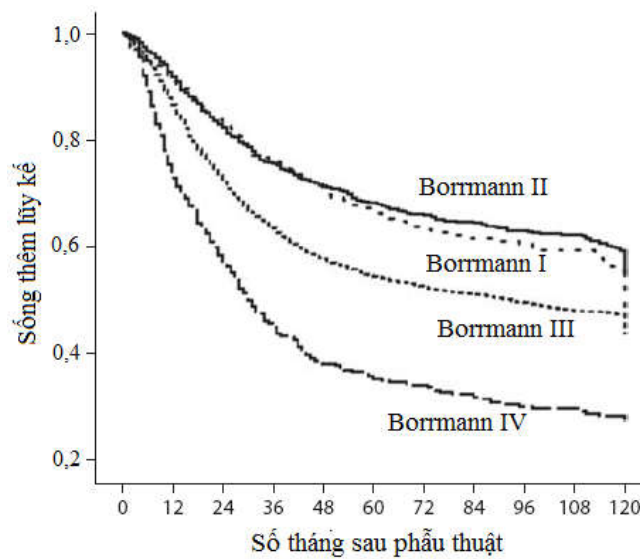


Hình 1.1. Hệ thống phân loại đại thể ung thư dạ dày của Borrmann và phân loại đại thể ung thư dạ dày của Nhật Bản - 2011 [63]

Các nhà nội soi tiêu hóa và phẫu thuật viên thường dùng bảng phân loại này để mô tả hình ảnh đại thể của khối u dạ dày vì nó là phân loại đơn giản, dễ sử dụng cũng có giá trị tiên lượng nhất định trong UTDD.

Theo tác giả Li (2009) nhận thấy phân loại Borrmann là yếu tố tiên lượng độc lập của UTDD. Tỷ lệ sống sau 5 năm của các bệnh nhân Borrmann tít I, II, III và IV lần lượt là 68,1%, 67,5%, 55,2% và 31,8%. Tỷ lệ sống thêm giữa tít I, II không có sự khác nhau đáng kể, song có sự khác nhau có ý nghĩa giữa các tít I, II với tít III, IV ($p < 0,001$).

Tít IV là tít có tiên lượng xấu nhất (Biểu đồ 1.1) [72]. Tác giả An (2008) cũng nhận thấy tỷ lệ sống sau 5 năm của bệnh nhân Borrmann tít IV là 27,6%, thấp hơn đáng kể so với các tít khác (61,2%), với $p < 0,001$ [17].



Biểu đồ 1.1. Đường cong sống thêm của UTDD giai đoạn muộn theo phân loại Borrmann [72]

1.4. Mô bệnh học của UTDD

1.4.1. Phân loại mô bệnh học của UTDD

Về mặt vi thể, có thể chia UTDD thành nhiều thể như ung thư biểu mô (UTBM), u carcinoid, u cơ trơn và ung thư hạch bạch huyết. Trong đó, UTBM là loại thường gặp nhất (90% tổng số UTDD) [35]. Tại Việt Nam, UTDD cũng chủ yếu thuộc loại UTBM trên 86%, các loại khác chiếm tỷ lệ thấp [7],[13].

Hệ thống phân loại UTDD được sử dụng rộng rãi hiện nay là phân loại Lauren -1965, chia UTDD thành hai thể chính là thể ruột, thể lan tỏa và thể hỗn hợp [124]. Hệ thống phân loại thứ 2 cũng được sử dụng rộng rãi là của Tổ chức Y tế thế giới (WHO)

Bảng 1.1. So sánh 2 phân loại Lauren và Tổ chức Y tế Thế giới [124]

Phân loại Lauren – 1965	Phân loại theo WHO - 2010
Thể ruột	Ung thư TB BM tuyến nhú Ung thư TB BM tuyến ống Ung thư TB BM tuyến nhầy
Thể lan tỏa	Ung thư kết dính kém: Ung thư TB nhẵn và các loại khác
Thể hỗn hợp (thể ruột và thể lan tỏa)	Thể hỗn hợp: TB tuyến (nhú/ống) và TB kết dính kém/TB nhẵn
Thể không xác định	Thể không biệt hóa Ung thư TB vảy-tuyến Ung thư TB đệm-lympho Ung thư TB gan- tuyến Ung thư TB vảy

1.4.2. Các thương tổn tiền ung thư

Quá trình gây ra UTDD là một quá trình lâu dài, có thể mất đến vài chục năm. Sự tiến triển từ một tổ chức bình thường sang tổ chức ung thư qua các giai đoạn trung gian là viêm dạ dày mạn tính, trải qua nhiều quá trình biến đổi trong tế bào với tác động của sự đột biến các gene và cuối cùng là ung thư. UTDD thể ruột và thể lan tỏa là kết quả của 2 phương thức sinh bệnh học khác nhau: UTDD thể ruột theo mô thức Correa và mô thức Carneiro cho UTDD thể lan tỏa di truyền [124]. Các thương tổn tiền ung thư thường không có triệu chứng, chẩn đoán dựa vào sinh thiết niêm mạc dạ dày.

1.4.2.1. Các thương tổn tiền ung thư của thể ruột

Theo mô thức Correa mô tả sự tiến triển từ viêm dạ dày mạn tính đến viêm teo niêm mạc, dị sản ruột, loạn sản và cuối cùng đến ung thư biểu mô tuyến dạ dày [33],[70],[92],[124].

+ Viêm teo niêm mạc dạ dày

Viêm teo niêm mạc dạ dày (NMDD) là teo biểu mô tuyến tiến triển kèm theo mất tế bào viền và tế bào chính. Mất tuyến ngoại tiết của NMDD gây ra giảm toan (giảm acid chlohydric) và kết quả là tăng pH dạ dày. Tình trạng pH cao trong dạ dày tạo điều kiện cho vi khuẩn có men nitrate reductase, cho phép nitrosate hóa (nitrosation) gây độc cho gene. Thêm vào đó, mất các tế bào nội tiết, dẫn đến bài tiết các yếu tố tăng trưởng chuyển dạng, yếu tố tăng trưởng biểu mô và làm sự tái sinh tổ chức tổn thương.

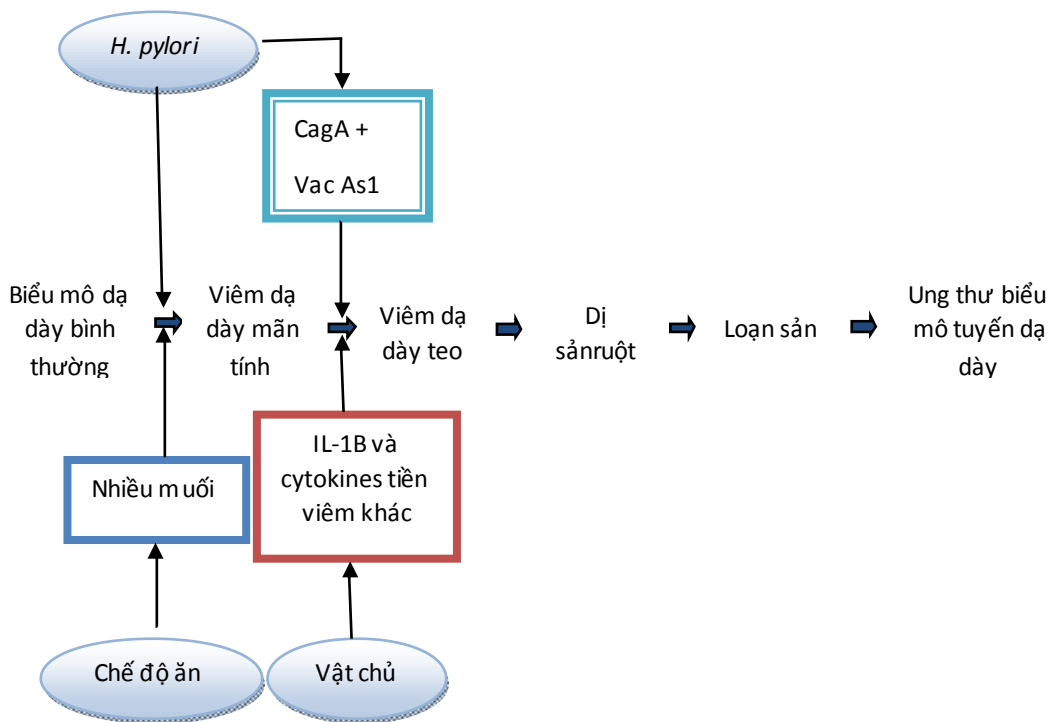
Trong một nghiên cứu theo dõi bệnh nhân bằng nội soi có viêm teo niêm mạc dạ dày, nguy cơ phát triển UTDD trong suốt 4,4 năm theo dõi trung bình tăng 5,7 lần ở những bệnh nhân có viêm teo NMDD [60].

+ Dị sản ruột

Dị sản ruột (DSR) là một thay đổi đảo ngược từ dạng tế bào biệt hóa đầy đủ sang dạng tế bào khác, như là một quá trình thích nghi của tế bào đối với các kích thích của môi trường. Dạ dày thường gặp là dị sản ruột. DSR thường gặp nhiều hơn ở các nước có tỷ lệ hiện mắc ung thư biểu mô tuyến dạ dày cao.

Các nghiên cứu cho thấy DSR là một tổn thương tiền ung thư của UTDD thể ruột. Sự hiện diện của DSR là tiêu chuẩn duy nhất liên quan với sự phát triển UTDD thể ruột.

Ở Trung Quốc, DSR gặp ở 33% dân số ở vùng có tỷ lệ UTDD lưu hành cao và loạn sản, thường gặp ở góc bờ cong nhỏ và thân vị phía bờ cong nhỏ với tỷ lệ 20% [131].



Sơ đồ 1.1. Các yếu tố nguy cơ và quá trình hình thành UTDD

Nguồn: Leung W.K - 2009 [70].

+ Loạn sản

Đa số những BN được chẩn đoán với loạn sản nặng NMDD không bao lâu sau sẽ phát triển UTDD. Trong mẫu cắt niêm mạc dạ dày của UTDD, có 20% đến 40 % BN có liên quan với loạn sản. Tỷ lệ tiến triển từ loạn sản sang UTDD đối với loạn sản nhẹ, trung bình và nặng lần lượt là 21%, 33% và 57%. DSR và loạn sản ở dạ dày liên quan với nguy cơ cao UTDD như trong nghiên cứu được tiến hành ở hai tỉnh Trung Quốc với nguy cơ ung thư cao và thấp [131].

1.4.2.2. Các thương tổn tiền ung thư thể lan tỏa

UTDD thể lan tỏa đa số là dạng “sporadic” hay còn gọi là sporadic diffuse gastric cancer (SDGC), trong đó có khoảng 10% là UTDD thể lan tỏa mang tính gia đình và 1-3% từ các hội chứng di truyền [82],[124], được gọi là UTDD thể lan tỏa di truyền (HDGC). UTDD thể lan tỏa di truyền và UTDD thể lan tỏa dạng sporadic giống nhau về hình thái MBH.

Ngược với UTDD thể ruột, UTDD thể lan tỏa không có tổn thương tiền ung thư rõ ràng. UTDD thể lan tỏa di truyền (HDGC) không liên quan với nhiễm *H. pylori* [56],[124]. Người ta đã thấy rằng *H. pylori* dường như không có vai trò trong UTDD thể lan tỏa di truyền, vì CagA làm tổn thương E-cadherin trên thực nghiệm động vật, nhưng nó không dẫn đến UTDD thể lan tỏa. Trong khi đó UTDD thể lan tỏa dạng sporadic (SDGC) có liên quan với *H. pylori* [52],[124].

1.5. Các yếu tố độc lực của *H. pylori*

H. pylori là một loại xoắn khuẩn Gram âm, vi ái khí, hình cong, đường kính từ 0,3-1 μ m, dài từ 1,5-5 μ m và một đầu có 1-6 lông mảnh. Để sống được trong dạ dày người, *H. pylori* có những đặc tính sinh học đặc trưng riêng để tồn tại trong môi trường acid của dạ dày và đáp ứng với nhiều phản ứng miễn dịch của ký chủ. *H. pylori* là nguyên nhân trong 60-80% các trường hợp loét dạ dày và 95% các trường hợp loét tá tràng [16]. Nhiều nghiên cứu cho thấy rằng *H. pylori* là tác nhân gây UTDD. Năm 1994, Tổ chức Y tế thế giới đã kết luận rằng *H. pylori* là tác nhân gây ung thư nhóm I ở người [34],[120],[123]. Tuy nhiên, khả năng gây bệnh của *H. pylori* phụ thuộc vào yếu tố độc lực của nó, bao gồm các gene sau đây.

1.5.1. Đảo bệnh sinh *cag PAI*

Đảo bệnh sinh *cag – cag PAI* (*cag* pathogenicity Island: *cag PAI*): *cag PAI* là cụm gene khoảng 40kb, gồm 2 đoạn: đoạn *cag I* xuôi dòng (downstream *cag I*) chứa 16 gene và đoạn *cag II* ngược dòng (upstream *cag II*) chứa 14 gene. Nhiều phân tích chi tiết đã phát hiện *cag PAI* chứa 7 gene tương đồng với các gene *virB4*, *virB7*, *virB8*, *virB9*, *virB10*, *virB11* và *virD4* của vi khuẩn *Agrobacterium tumefaciens*. Các gene này mã hóa những protein cấu tạo hệ thống tiết tít IV (HTTT4) [87].

Theo Kusters và cs [68], có 18 protein được mã hóa từ *cag PAI* tham gia vào việc tạo nên HTTT4. Hệ thống này có cấu tạo như một chiếc bơm vận chuyển CagA, peptidoglycan và có thể có một số yếu tố độc lực khác nữa của vi khuẩn vào trong tế bào biểu mô dạ dày vật chủ.

cag PAI có 3 chức năng bệnh sinh quan trọng [87]

- Chứa gene *cagA*, một gene sản xuất protein CagA, được xem là có khả năng gây ung thư.

- *cag PAI* mã hóa HTTT4, một cấu trúc giống như một bơm tiêm chuyên biệt cho việc vận chuyển các thành phần của vi khuẩn như protein CagA, peptidoglycan và có khả năng có những protein khác chưa biết của vi khuẩn vào tế bào vật chủ.

- Thứ ba là *cag PAI* kích thích giải phóng các cytokine viêm từ các tế bào vật chủ bao gồm interleukine 8 (IL-8) và một số IL khác.

Nhiều nghiên cứu cho thấy chỉ có khoảng 60% các chủng *H. pylori* phân lập được ở các nước phương Tây có gene *cag PAI*, trong khi đó 90% các chủng *H. pylori* ở các nước Đông Á có *cag PAI* [49],[119]. Tỷ lệ gặp những chủng *H. pylori* có *cag PAI* phân lập được từ vùng thân vị cao hơn những chủng *H. pylori* không có *cag PAI*. Điều này gợi ý rằng những chủng *H. pylori* có gene *cag PAI* làm tăng gia tăng khả năng dẫn đến viêm teo NMDD và UTDD [27].

1.5.2. Kháng nguyên gây độc tế bào CagA

Protein CagA (Cytotoxin-associated antigen A) được mã hóa từ gene *cagA* nằm ở vị trí cuối cùng của đảo sinh bệnh *cag PAI*. Sau khi vi khuẩn *H. pylori* bám vào niêm mạc dạ dày, CagA của *H. pylori* được bơm trực tiếp vào trong tế bào thông qua HTTT4 [22],[122], [123]. CagA tương tác với nhiều phân tử đích, một trong số đó là SHP-2 (Src homology 2 phosphatase). SHP-2

đóng vai trò quan trọng trong UTDD [101]. Những nghiên cứu gần đây cho thấy rằng *cagA* tít Đông Á biểu lộ hoạt động gắn kết mạnh hơn với SHP-2 và gây nên các thay đổi hình thái ở tế bào biểu mô dạ dày nhiều hơn với *cagA* tít phương Tây [85],[128],[130].

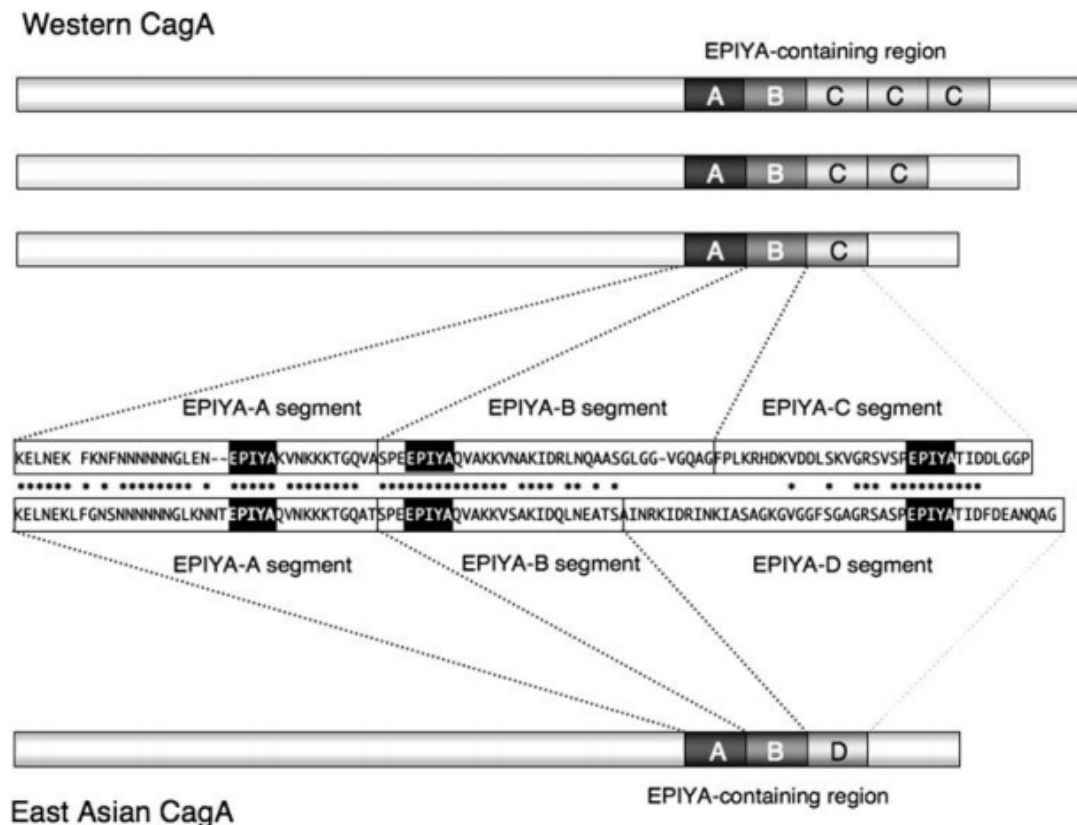
CagA có trọng lượng phân tử từ 128 đến 140 kDa. Sự thay đổi trọng lượng CagA có liên quan đến sự thay đổi các chuỗi lặp ở vùng thứ 3' của gen. Cấu trúc vùng thứ 3' thay đổi giữa các chủng *H. pylori* khác nhau [20]. Chủng *H. pylori* phương Tây có hai chuỗi lặp được phát hiện, đó là chuỗi lặp 57 bp (bp: base pair – cặp đôi Nucleotide) và tiếp theo là chuỗi lặp 102 bp. Chủng *H. pylori* Đông Á có chuỗi 57 bp tương tự, tuy nhiên chuỗi lặp thứ hai có 162 bp và khác biệt hoàn toàn so với chủng *H. pylori* phương Tây [128].

Số lượng các chuỗi lặp thứ hai có liên quan đến UTDD ở các chủng *H. pylori* phương Tây. Vì vậy, tỷ lệ UTDD cao ở những bệnh nhân nhiễm chủng *H. pylori* có nhiều chuỗi lặp so với chủng có một chuỗi lặp. Số lượng các chuỗi lặp cũng liên quan đến mức độ phosphoryl hóa CagA và những thay đổi khung tế bào biểu mô dạ dày ở cả hai chủng *H. pylori* Đông Á và phương Tây. Do vậy, vùng chuỗi lặp thứ hai cũng là dấu chỉ điểm hữu ích trong tiên lượng hậu quả lâm sàng [23],[128].

1.5.2.1. Phân tít *cagA*

Năm 2004, Azuma T. và cộng sự đã phân loại được tít *cagA* dựa vào cấu trúc gene của *cagA* [20]. Gene *cagA* được cấu tạo bởi các EPIYA (EPIYA motif), EPIYA motif là chuỗi bao gồm 5 acid amin (Glu-Pro-Ile-Tyr-Ala) nối với carboxyl tận cùng ở vùng thay đổi của protein. Có bốn kiểu EPIYA khác nhau là EPIYA -A, -B, -C, -D đặc trưng bởi các chuỗi acid amin gắn xung quanh chuỗi EPIYA.

Gene *cagA* có ở các chủng *H. pylori* thường gặp ở các nước phương Tây được đặt tên là *cagA* tít phương Tây. Gene *cagA* *H. pylori* tít phương Tây có cấu trúc EPIYA-A, EPIYA-B và EPIYA-C, EPIYA-C có thể được lặp lại từ một đến ba lần [23].



Hình 1.2. Phân loại các tít *cagA* của *H. pylori*

Nguồn: Hatakeyama M. *J Gastroenterol* (2009) [50]

Gene *cagA* thường gặp ở các nước Đông Á có cấu trúc khác biệt, gọi là *cagA* tít Đông Á. Gene *cagA* *H. pylori* tít Đông Á có cấu trúc EPIYA-A, EPIYA-B, không có EPIYA-C mà thay vào đó là EPIYA-D, có thể được lặp lại từ một đến vài lần [23],[50]. Ngoài ra, có thể gặp các *cagA* tít không điển hình hiếm khác nhưng với tỷ lệ rất thấp.

1.5.2.2. Cơ chế tác động của CagA

+ Tác động của CagA phụ thuộc phosphoryl hóa

Khi tiếp cận với TB biểu mô, protein CagA của *H. pylori* sẽ được bơm vào bào tương của tế bào vật chủ thông qua HTTT4 [18],[22],[122],[123], CagA tập trung ở bào tương, sau đó tyrosine sẽ được phosphoryl hóa bởi các kinase họ Scr như là c-Scr, Fyn, Lyn và Yes hoặc Abl kinase. Quá trình này xảy ra khi có mặt của các EPIYA motif, nơi có các chuỗi tận cùng carboxy của protein. Quá trình phosphoryl hóa tyrosine CagA đòi hỏi có sự tương tác với tyrosine phosphatase SHP-2 trong bào tương. Nhiều phân tích sử dụng các EPIYA đột biến cho thấy SHP-2 chỉ gắn một cách đặc hiệu với EPIYA-C và EPIYA-D [23].

Vùng tyrosine phosphoryl của EPIYA-D có cấu trúc gắn kết phù hợp với các domain SH2 của SHP-2. Do đó, CagA tít Đông Á có chứa EPIYA-D sẽ bộc lộ sự gắn kết mạnh hơn với SHP-2 so với CagA tít phương Tây [50]. Trong các chủng *H. pylori* phương Tây, protein CagA nào có nhiều EPIYA-C hơn thì có khả năng có hoạt động tương tác với SHP-2 hơn và có liên hệ chặt chẽ hơn với các tổn thương tiền ung thư và UTDD [24]. Vì vậy, số lượng các EPIYA-C hay EPIYA-D có liên quan trực tiếp đến mức độ của quá trình tyrosine phosphoryl và hoạt động gắn kết SHP-2 và điều này cũng giải thích tại sao CagA của *H. pylori* tít Đông Á có nguy cơ gây UTDD hơn CagA của *H. pylori* tít phương Tây [119].

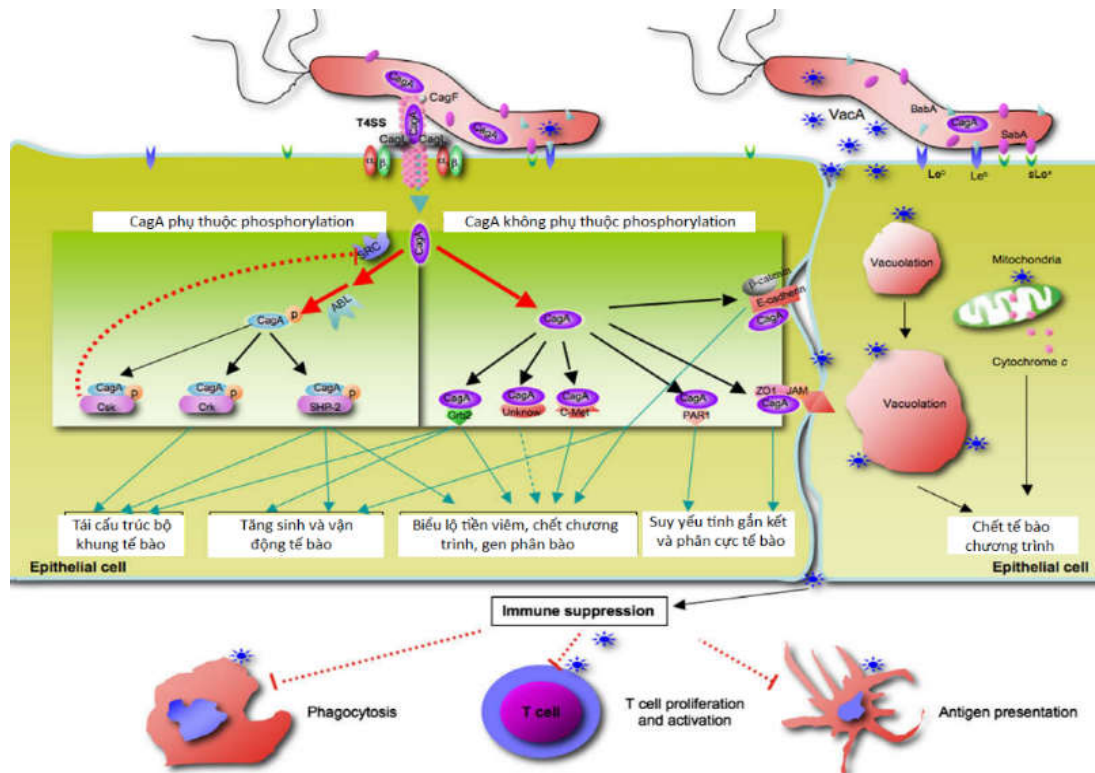
+ Tác động của CagA không phụ thuộc phosphoryl hóa.

Bên cạnh các tác động của quá trình phosphoryl hóa tyrosine, CagA còn gây những tác động lên chức năng tế bào không theo con đường phụ thuộc phosphoryl hóa. CagA không bị phosphoryl hóa sẽ tương tác với một số protein tế bào như protein zonulin có vai trò trong liên kết các tế bào biểu mô (ZO-1), protein E-cadherin trong gắn kết tế bào (cadherin là chất liên kết phụ thuộc calcium, đóng vai trò quan trọng trong liên kết tế bào), thụ thể của yếu tố phát triển tế bào c-Met, protein β -catenin liên hợp cadherin, protein GRB-2

và kinase PAR1. Sự tương tác giữa CagA và các protein tế bào gây phá vỡ các liên kết tế bào, dẫn đến hiện tượng mất phân cực tế bào [23]. Quá trình này còn gây ra các đáp ứng phân bào và các phản ứng tiền viêm, điều này rất quan trọng trong việc hình thành UTDD [119].

Những điểm liên kết giữa các tế bào không những đóng vai trò quan trọng trong việc duy trì tính thấm xung quanh tế bào và sự phân cực tế bào mà còn liên quan đến quá trình vận động tế bào, sự gắn kết giữa tế bào này với tế bào khác và sự tăng sinh tế bào. CagA không phosphoryl hóa tương tác và thu hút các protein ZO-1 và JAM (Junctional Adhesion Molecule – protein tham gia vào việc liên kết tế bào) đến vị trí tiếp xúc của vi khuẩn với tế bào gây phá hủy chức năng liên kết tế bào. CagA còn trực tiếp tương tác với PAR1 là yếu tố điều hòa phân cực tế bào, bằng cách ức chế hoạt động PAR1. CagA tương tác với E-cadherin một cách độc lập với CagA phosphoryl hóa dẫn đến sự suy yếu phức hợp E-cadherin/ β -catenin, từ đó làm tích tụ β -catenin ở nhân và trong bào tương. Hậu quả của quá trình này là sự sao chép các gene biệt hóa tế bào ruột như *cdx1* và *muc2*, các tế bào biểu mô dạ dày biệt hóa thành tế bào ruột. Những tác động này cho thấy CagA gây nên sự mất ổn định của phức hợp E-cadherin/ β -catenin, góp phần hình thành dị sản ruột, một tổn thương có nguy cơ phát triển UTDD [23],[119].

Như vậy, những kết quả nghiên cứu hiện nay cho thấy rằng CagA của vi khuẩn được đưa vào bên trong tế bào thông qua HTTT4. Bằng cách phosphoryl hay không phosphoryl hóa, CagA tương tác với nhiều protein của tế bào vật chủ bằng nhiều phương cách khác nhau và hậu quả của quá trình này là tế bào bị trương to, phân tán, mất tính liên kết và rối loạn phân cực. Bên cạnh đó, CagA còn gây biểu lộ các gene tiền viêm, mất sự kiểm soát tăng sinh tế bào và chết tế bào chương trình. Những hiện tượng này chứng tỏ vai trò gây ung thư của CagA trong bệnh sinh UTDD [119].



Hình 1.3. Tác động của CagA và VacA trên tế bào biểu mô dạ dày

Nguồn: Wen S. - 2009 [119]

+ Vai trò của CagA trong quá trình VDDM và UTDD

CagA được "tiêm" vào các TBBM thông qua HTT4. CagA gắn vào ectodomain của integrin $\alpha 5\beta 1$ là một bước cần thiết cho sự di chuyển của CagA vào tế bào vật chủ. Khi được bơm vào tế bào chất, CagA bám vào bề mặt bên trong của màng tế bào và sẽ được tyrosine phosphoryl hoá dưới sự có mặt của EPIYA motif của các kinase họ Src. Các CagA phụ thuộc phosphoryl hóa và CagA không phụ thuộc phosphoryl hóa kích hoạt các con đường tín hiệu xuôi dòng (downstream), như Ras/mitogen-activated protein kinase (MEK) / đường tín hiệu ngoại bào kinase (ERK), đường NF- κ B và đường b-catenin. Những thay đổi này sẽ tăng cường khả năng tăng sinh của các tế bào biểu mô dạ dày [73],[118].

SHP-2 không chỉ có trong TB mục tiêu của CagA mà còn là trung gian hòa giải quan trọng cho tín hiệu xuôi dòng do CagA gây ra. CagA qua trung gian tín hiệu SHP2 dẫn đến rối loạn điều hòa sự phân cực tế bào biểu mô (đặc trưng bởi sự kéo dài và phân tán của TB, gọi là " kiểu hình Hummingbird: hummingbird phenotype "). Sự tương tác giữa CagA và SHP-2 cũng không phosphoryl hóa và bất hoạt vị trí kết dính kinase (FAK), dẫn đến sự phân chia tế bào kéo dài [23],[84].

CagA có thể kích hoạt các yếu tố tăng trưởng tế bào gan/ thụ thể yếu tố phân tán c-Met và protein tiếp hợp Grb2, gây phosphoryl hóa phospholipase C gamma (PLCC) và làm giảm sự hình thành phức hợp E-cadherin / β -catenin không phụ thuộc CagA [123]. Ngoài ra, CagA không phosphoryl hóa có thể làm trung gian gây ức chế các kinase (PAR1b/MARK2) làm xáo trộn protein tín hiệu kinase C không điển hình, dẫn đến sự phá vỡ các mối liên kết tế bào và mất phân cực tế bào.

Nhiều nhà nghiên cứu cũng cho thấy vai trò của các domain C-tận cùng (C-terminal), mang ba EPIYA motif mà chúng trở thành tyrosine phosphoryl hóa bởi kinase họ Src và Abl trong tế bào nhân điển hình. N-tận cùng (N-terminal) của CagA không phosphoryl hóa của màng tế bào thông qua tương tác với nhiều chỗ nối của protein (như E-cadherin, zonulaoccludens 1 (ZO-1) và JAM A), dẫn đến sự phá vỡ phức hợp nối đỉnh (apical junction complex) của các tế bào biểu mô, mất tính phân cực của tế bào, kích thích gây phản ứng viêm và đáp ứng tác nhân phân bào [118]. Các quá trình này tạo thuận lợi cho chuyển đổi ác tính và sự phát triển của chuyển sản ruột. Ngoài ra, domain N-tận cùng của CagA tương tác với nhiều thành phần khác trong tế bào, như CagA làm thay đổi sự liên kết giữa protein kích thích chết tế bào chương trình của p53-2 (apoptosis-stimulating protein of p53-2: ASPP2) và kích thích sự

suy thoái enzym phân hủy protein (proteasomal) của p53, dẫn đến bất hoạt gene ức chế u [114],[118].

1.5.3. Độc tố gây không bào VacA

Một yếu tố độc lực nữa của *H. pylori* là độc tố gây không bào VacA (Vacuolating cytotoxin), nó gây các không bào trong bào tương [40]. Gene *vacA* hiện diện ở hầu hết tất cả các chủng *H. pylori* [23]. Tuy nhiên, hoạt động gây không bào thay đổi rất đáng kể giữa các chủng *H. pylori* khác nhau, sự thay đổi này chủ yếu do sự khác biệt về cấu trúc gene *vacA* tại vùng tín hiệu (s1 và s2) và vùng giữa (m1 và m2) [128].

Sự kết hợp giữa 2 vùng s và m quyết định sự sản xuất độc tố gây không bào và có liên quan đến độc lực của vi khuẩn. Atherton và cs chỉ ghi nhận ba phân nhóm của gene *vacA* là s1/m1, s1/m2 và s2/m2 (không có s2/m1) [19]. Hoạt động gây không bào cao nhất ở *H. pylori* là *vacA* s1/m1, thấp hơn là *vacA* s1/m2, nhưng các *H. pylori* có *vacA* s2/m2 thì không có độc lực [19], những nghiên cứu sau này đã xác định có phân nhóm *vacA* s2/m1 nhưng tỷ lệ rất thấp 0-3% [61].

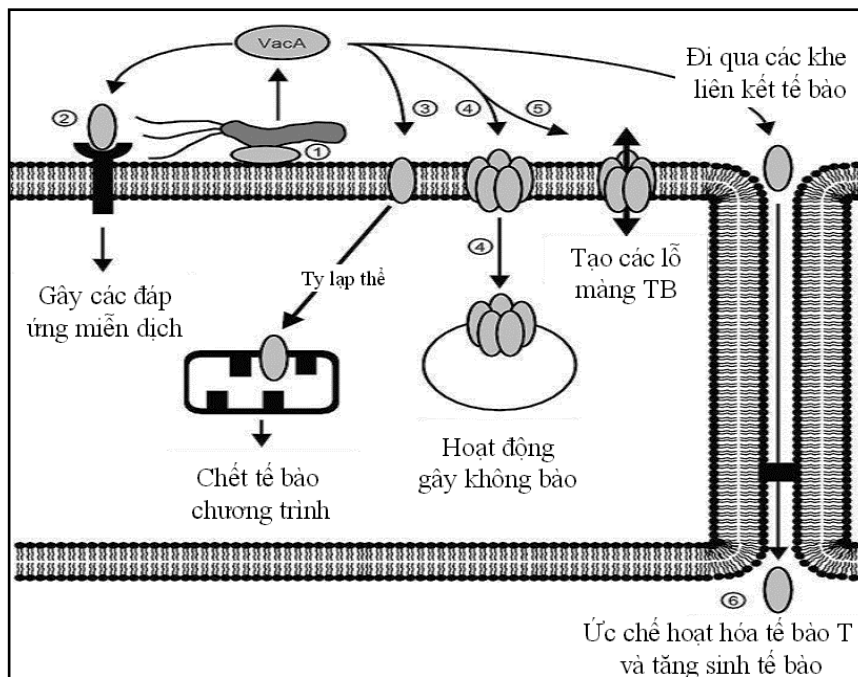
Cấu trúc gene *vacA* thay đổi do các cách kết hợp khác nhau giữa vùng s và vùng m, nhưng kiểu kết hợp s2/s1 là rất hiếm. Kiểu gene s1/m1 có độc lực cao nhất hơn là kiểu gene s1/m2 trên tế bào biểu mô. Kiểu gene s1/m1 và s1/m2 đều có khả năng gây bệnh, đặc biệt là UTDD thường có kiểu gene s1/m1. Chủng *vacA* s2/m2 hầu như không có độc tính và hiếm khi gây bệnh [128].

Protein VacA là một loại protein có trọng lượng 95 kDa có tính miễn dịch cao, gây nên hiện tượng không bào mạnh ở các tế bào biểu mô trong thực nghiệm. Hoạt động của VacA bao gồm sự tạo thành các kênh ở màng tế bào, phá hủy các hạt nội bào và tiêu thể, tác động lên các thụ thể gây dẫn truyền tín

hiệu tế bào, can thiệp vào những chức năng tạo khung tế bào, gây chết tế bào chương trình và các biến đổi miễn dịch.

Mặc dù có rất nhiều tác động qua trung gian VacA tác động một cách trực tiếp hay gián tiếp vào màng tế bào, VacA còn đi vào bên trong bào tương, tích tụ trên màng ty lạp thể, hoạt hóa các kênh ty lạp thể nội sinh, dẫn đến hiện tượng chết tế bào chương trình.

Hoạt động gây chết tế bào chương trình của VacA chỉ giới hạn trong các tế bào biểu mô dạ dày như tế bào thành. Hậu quả là giảm bài tiết acid, do đó có nguy cơ phát triển UTDD [68].



Hình 1.4. Cơ chế tác động của VacA trên tế bào biểu mô dạ dày

Nguồn: Kusters J.G. - 2006 [68]

Có mối liên quan chặt chẽ giữa độc tố vi khuẩn và bệnh sinh do *H. pylori*, trong đó chủng *H. pylori* mang kiểu gene *vacA s1/m1* được xem là có độc lực nhất [40]. Điều đáng chú ý là tất cả các chủng *H. pylori* Đông Á có *vacA s1*, thêm vào đó nhóm những nước Đông Á, *vacA m1* chiếm tỷ lệ cao ở các nước Nhật Bản, Hàn Quốc, ngược lại tỷ lệ *vacA m2* tăng dần ở các nước

phía Nam Đông Á như Hồng Kông, Việt Nam. Tỷ lệ mắc UTDD ở các nước Nhật Bản, Hàn Quốc cao hơn so với Việt Nam và Hồng Kông, từ đó một giả thuyết được đặt ra là kiểu gene *vacA s1/m1* có độc tính cao hơn *vacA s1/m2*. Như đã đề cập ở phần trên, hầu hết các chủng *H. pylori* Đông Á đều có *cagA* dương tính. Vì vậy, không thể giải thích sự khác biệt về tỷ lệ mắc UTDD giữa khu vực phía Bắc và phía Nam của các nước vùng Đông Á mà chỉ dựa vào kiểu gene *vacA s1/m2* cao ở các nước Nam Á, nơi có tỷ lệ UTDD thấp hơn, đã gợi ý rằng vùng tín hiệu s không liên quan trực tiếp đến tỷ lệ mắc UTDD.

+ Vai trò của VacA trong quá trình VDDM và UTDD

VacA vào tổ chức tế bào và nội bào gây ra tổn thương "không bào" nghiêm trọng, đặc trưng bởi sự tạo các túi khí lớn với đặc tính nổi bật cả hai endosomes muộn và lysosome sớm.

VacA đi vào các ty lập thể, gây ra tổn thương tiềm tàng của màng ty thể, phóng thích các cytochrome c và hoạt hóa các yếu tố pro-apoptosis Bcl-2 liên quan đến protein X (Bax), dẫn đến chết TB chương trình [91]. VacA gây nhiễu loạn ty thể, kích hoạt các dynamin -related protein 1 (DRP1) đóng vai trò quan trọng trong việc ức chế DRP1 phụ thuộc nhân đôi ty thể, độc tố VacA trong tế bào ức chế hoạt hóa Bax, tính thấm màng ngoài ty thể (MOMP) và ngăn chết tế bào say. Ngoài ra, VacA có thể phá vỡ sự kết nối chặt của các TBBM và cản trở kích hoạt tế bào lympho T và tăng sinh lớp lamina propria. Một cơ chế khác của VacA làm rối loạn autophagy gây viêm dạ dày và góp phần gây ung thư dạ dày [23],[91].

1.5.4. Các yếu tố độc lực khác của *H. pylori*

1.5.4.1. Tính di động và bài tiết urease của *H. pylori*

Một trong những tính đặc trưng của *H. pylori* là có thể định cư và sống trong môi trường acid dạ dày. Nhờ có hình xoắn và các lông ở một đầu, *H. pylori* vận động vào trong lớp nhầy dạ dày, tiết ra nhiều urease phân hủy urê

trong dạ dày thành ammoniac, gây kiềm hóa vi môi trường xung quanh, môi trường này giúp *H. pylori* tránh được sự tấn công của acid-pepsin trong dịch vị. Cùng với nhiều sản phẩm khác của *H. pylori* như protease, lipase, catalase... sẽ phân hủy các thành phần của chất nhầy dạ dày, làm giảm tính kỵ nước của chất nhầy. Mặt khác, *H. pylori* sau khi bám được vào màng tế bào thông qua các thụ thể sẽ tiết ra các nội độc tố, gây tổn thương trực tiếp các tế bào biểu mô dạ dày [40].

1.5.4.2. Các chất kết dính và protein màng ngoài

Màng ngoài của *H. pylori* tương tự như các vi khuẩn gram âm khác, bao gồm: màng trong là các peptidoglycan và màng ngoài là các phospholipid và lipopolysaccharide (LPS). Các gene của *H. pylori* mã hóa nhiều loại protein màng ngoài khác nhau được chia thành 5 nhóm: Nhóm sản xuất các yếu tố bám dính, các nhóm khác gồm nhóm sản xuất các porin, các chất vận chuyển ion, các protein liên quan đến lông roi và một nhóm sản xuất các protein không rõ chức năng. Màng ngoài của *H. pylori* còn chứa urease và các protein sốc nhiệt (heat shock protein) giúp vi khuẩn tránh được sự tấn công từ môi trường và các đáp ứng miễn dịch của vật chủ [40].

Bên cạnh CagA và VacA, các protein màng ngoài (OMP: outer membrane protein) của *H. pylori* cũng là các yếu tố độc lực như OipA, BabA, AlpAB và DupA.

+ **OipA:** OipA (outer membrane inflammatory protein), có trọng lượng phân tử 34 kDa, có ở các chủng *H. pylori*. OipA có vai trò như chất kết dính, và là protein gây ra các phản ứng tiền viêm, có liên quan đến việc sản xuất các cytokine tiền viêm IL-6, IL-8, IL-18 và RANTES từ tế bào biểu mô của dạ dày trong thực nghiệm và ở người. Những chủng *H. pylori* chứa gene *cagA* và/hoặc *vacA s1* đều có OipA “on”. Vì vậy OipA “on” có liên quan chặt chẽ

đến những bệnh lý DDTT và nguy cơ gây UTDD. Điều quan trọng là cấu trúc của gene *oipA* ở những chủng *H. pylori* Đông Á tương đối khác biệt so với gene *oipA* của các chủng phương Tây. Những khác biệt này có lẽ cũng có liên quan đến sự thay đổi tỷ lệ mắc UTDD ở các vùng địa lý khác nhau [68].

+ **BabA:** BabA (Blood group antigene binding adhesion) là một chất kết dính có liên quan tới kháng nguyên Lewis và cũng có liên quan chặt chẽ đến các bệnh DD-TT và có nguy cơ gây UTDD. Nó hoạt động thông qua việc liên kết với KN nhóm máu người Lewis b. Gene *babA* có 2 alen là *babA1* và *babA2*, chỉ có *babA2* mới có thể mã hóa protein có khả năng kết dính [128].

+ **AlpAB:** AlpAB (Adherence – associated lipoprotein) thuộc họ protein màng ngoài có liên quan đến cách thức kết dính. Những nghiên cứu gần đây cho thấy có sự khác biệt về khả năng sản xuất IL-8 trên thực nghiệm giữa các chủng *H. pylori* Đông Á và phương Tây, chỉ có kiểu gene *alpAB* từ chủng *H. pylori* Đông Á có liên quan đến việc tạo ra IL-8. Do vậy, sự khác nhau về các bệnh lý DD-TT ở các vùng địa lý có thể do sự tác động của protein AlpAB giữa các chủng *H. pylori* tít Đông Á và phương Tây [128].

+ **DupA:** DupA (Duodenal ulcer promoting gene) nằm ở vùng plasticity của bộ gene *H. pylori*. Những chủng *H. pylori* có gene *dupA* sẽ liên quan đến bệnh loét HTT nhưng lại không liên quan đến UTDD [97]. Một số nghiên cứu cho thấy ở những bệnh nhân loét HTT lại có giảm nguy cơ UTDD [119].

1.4.4.3. Lipopolysaccharide

LPS được cấu tạo bởi lipid A, nhân oligosaccharide và chuỗi bên O. Hầu hết các chủng *H. pylori* đều biểu lộ LPS như những kháng nguyên oligosaccharide, mà những kháng nguyên (KN) này về mặt cấu trúc và miễn dịch có liên quan chặt chẽ với những KN nhóm máu người [134]. Những KN

này của vi khuẩn (KN Lewis) biểu lộ sự biến đổi về KN rất rõ rệt và được xem như là một lần trốn các phản ứng miễn dịch. LPS kích thích sản xuất NF- κ B và IL-8 ở tế bào biểu mô dạ dày và các tế bào miễn dịch [68].

1.6. Vai trò của các yếu tố di truyền vật chủ trong UTDD

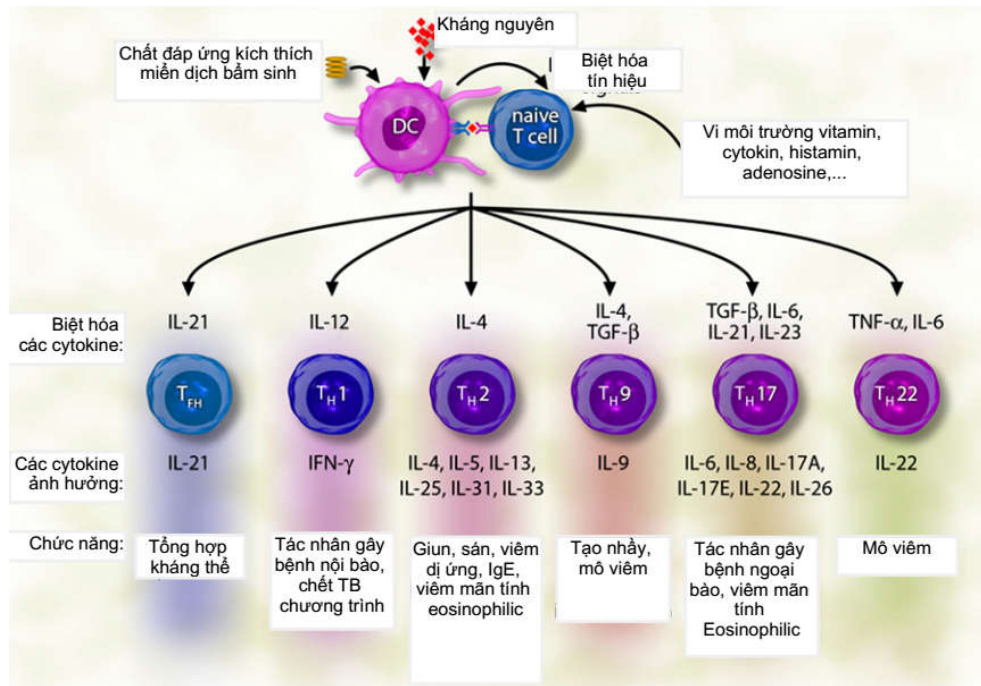
Bệnh sinh của UTDD là quá trình tác động qua lại phức tạp của nhiều yếu tố bao gồm các yếu tố độc lực của vi khuẩn, yếu tố môi trường và yếu tố di truyền của vật chủ. Những nghiên cứu về yếu tố truyền vật chủ là những nghiên cứu mới được ứng dụng trong các năm gần đây ở các nước tiên tiến. Trong chương này, chúng tôi sẽ trình bày về cytokin, một yếu tố quan trọng liên quan đến yếu tố di truyền vật chủ.

1.6.1. Những khái niệm cơ bản về cytokine và Interleukin

Cơ thể chống lại tác nhân gây bệnh như vi khuẩn hoặc vi-rut được thực hiện qua cơ chế tự miễn dịch và đáp ứng miễn dịch. Giai đoạn tương tác hay còn gọi là giai đoạn hiệu ứng (effector phase) của 2 loại miễn dịch này phần lớn được thực hiện qua protein hormon (hormone protein) có nguồn gốc tế bào gọi là cytokine. Trong miễn dịch không đặc hiệu, cytokine được sinh ra chủ yếu do các thực bào đơn nhân (tên chung là monokin). Trong miễn dịch đặc hiệu, cytokine được sinh ra bởi tế bào lympho (tên chung là lymphokin), nhưng chủ yếu là lympho T.

Các phân tử cytokin bản chất là các protein tan trong nước, chúng có cách thức hoạt động theo kiểu tự tiết (autocrine), cận tiết (paracrine) và nội tiết (endocrine). Cytokin có rất nhiều vai trò, nhất là trong hệ miễn dịch của cơ thể, như tăng sinh – phát triển – biệt hóa- chết chương trình (apoptosis) và hóa hướng động (chemotaxis).

Các Interleukin (IL) là một đại diện nhỏ và thuộc nhóm các phân tử cytokine. IL là các phân tử protein đặc biệt của tế bào có chức năng truyền tín hiệu và điều hòa hệ thống miễn dịch của cơ thể.



Hình 1.5. Các nhóm Interleukin và chức năng của chúng

Nguồn: Akdis – 2011 [15]

Hiện tại, các nhà khoa học đã phát hiện được 37 loại Interleukin trong cơ thể con người [15]. Các Interleukin (IL) được tổng hợp chủ yếu bởi các tế bào T, các bạch cầu đơn nhân, đại thực bào và tế bào nội mô. Chức năng của IL là tạo thuận lợi cho việc giao tiếp giữa các tế bào miễn dịch, các gene kiểm soát, điều chỉnh các yếu tố sao chép, sự hình thành phản ứng viêm, sự biệt hóa, sự tăng sinh và tiết ra kháng thể. Vì thế, sự điều hòa đáp ứng miễn dịch của cơ thể phụ thuộc rất nhiều vào chức năng của các IL. Các IL được chia thành các nhóm nhỏ phụ thuộc vào loại tế bào tổng hợp, kích thích và chức năng của chúng. Dựa vào tính sinh học, người ta đã phân chia thành 3 nhóm chính sau:

- Nhóm cytokine tham gia điều hòa tạo huyết gồm: yếu tố kích thích tế bào bạch cầu hạt (G-CSF), đại thực bào (M-CSF), IL-3, IL-7, IL-9, IL-11.

- Nhóm cytokine tham gia hoạt động viêm, kết hợp đáp ứng miễn dịch thu được, bao gồm: IL-1 α , IL-1 β , IL-6, INF- α , INF- β , INF- γ ...

- Nhóm cytokine tham gia hoạt hóa các tế bào lympho và hoạt động miễn dịch đặc hiệu: IL-2, IL-4, IL-5, IL-10, IL-12, IFN- α , INF- β ...

Gần đây, sự đa hình thái của các kiểu gene người liên quan đến các cytokine viêm như interleukin (IL-1, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10,...) hay yếu tố hoại tử u (TNF- α) được báo cáo có liên quan đến quá trình hình thành và tiên lượng UTDD [16],[39],[74]. Interleukin là nhóm quan trọng của các cytokine, chúng được hình thành từ quá trình viêm. Interleukin và các thụ thể của chúng có vai trò quan trọng trong việc thúc đẩy phát triển khối u hoặc ức chế quá trình hình thành u.

Trong những năm gần đây, nhiều nghiên cứu đã tìm được mối tương quan giữa SNP trong cấu trúc DNA và các nguy cơ gây bệnh khác nhau, bao gồm cả ung thư. Vì vậy, tính đa hình thái của các IL được áp dụng như là dấu hiệu đặc biệt trong việc tiên đoán và ngăn ngừa hình thành ung thư.

1.6.2. Cơ chế tác động của Interleukin trong sự phát triển UTDD

Interleukin là phân tử protein truyền tín hiệu ở mức TB, nó có khả năng điều hòa hệ thống miễn dịch cơ thể và hình thành từ quá trình viêm, được tổng hợp chủ yếu bởi các tế bào T, bạch cầu đa nhân, đại thực bào và tế bào (TB) nội mô.

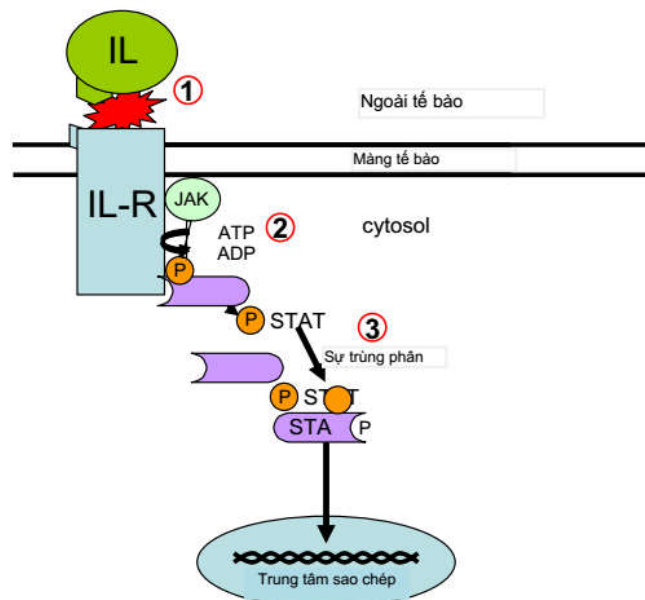
Các IL có các chức năng như sau: Tạo thông tin liên lạc giữa của các TB miễn dịch, kiểm soát gene, điều hòa các yếu tố sao chép và kiểm soát sự viêm, sự biệt hóa, sự tăng sinh và tiết ra kháng thể. Như vậy, điều hòa phản ứng miễn dịch phụ thuộc rất lớn vào chức năng của IL [133]. Vì thế, IL và các thụ thể của chúng có vai trò quan trọng trong việc thúc đẩy phát triển khối u hoặc ức chế quá trình hình thành u.

Ngoài ra, các IL còn có chức năng là thực hiện hợp đồng ở mức tế bào bằng cách tạo ra các tín hiệu và các tín hiệu này được điều hòa bởi hệ thống tiết tự động hoặc bán tự động.

Mỗi IL có một thụ thể chuyên biệt (IL-R), được thể hiện trên bề mặt của các tế bào đích và tham gia trực tiếp trong việc truyền tín hiệu. Các thụ thể này là các glycoprotein màng, bao gồm một miền bên ngoài giống như Globulin miễn dịch, một vùng xuyên màng và một miền tế bào chất.

Cách thức tác động của IL lên tế bào:

Đầu tiên, IL liên kết với các thụ thể trên bề mặt tế bào và tạo thành một phức hợp đơn, dẫn đến thay đổi về IL-R, đưa JAKs (tyrosinekinase đặc biệt) đủ gần để chúng tự động phosphoryl hóa. Sau đó nhờ sự tự động phosphoryl hóa của JAKs gây ra một sự thay đổi thích ứng trong cấu trúc của chính nó, cho phép nó phosphoryl hóa thêm và kích hoạt các yếu tố sao chép được gọi là bộ chuyển đổi tín hiệu và kích hoạt sao chép (signal transducers and activators of transcription: STAT). Và cuối cùng từ sự kích hoạt STAT phân ly các thụ thể và hình thành các trùng phân trước khi di chuyển vào nhân tế bào, là nơi chúng điều hòa và sao chép các gene đã được lựa chọn (hình 1.5).



Hình 1.6. Cách interleukin tác động lên tế bào trung gian

Nguồn: Yuzhalin A. – 2011 [133]

Sự phối hợp của các IL đảm bảo được chức năng của hệ thống miễn dịch hoạt động chính xác và hiệu quả. Bất kỳ rối loạn điều hòa giữa các tương tác của IL hoặc phá vỡ trong con đường JAK/STAT đều có thể dẫn đến tổn thương DNA, sản xuất quá mức các yếu tố gây u, rối loạn miễn dịch, sự hình thành mạch máu và loạn sản. Ngoài ra, chúng thường dẫn đến biến đổi ác tính và hình thành di căn. Sự gián đoạn và rối loạn điều hòa có thể được gây ra bởi nhiều yếu tố như các tác nhân nội tại trong tế bào, vi rút, sự nhiễm trùng hoặc khối thuốc. Yếu tố di truyền đóng vai trò thiết yếu trong sự cân bằng của IL và cả tính đa hình thái của gene.

Từ đó, cho thấy rằng IL đóng vai trò quan trọng vào sự phát triển của bệnh ung thư. Nhiều nghiên cứu đã chứng minh rằng sự hiện diện của một khối u thường có nồng độ IL tăng cao. Các IL tiền viêm tăng cao ở những bệnh ung thư tế bào gan, ung thư tế bào vảy vùng miệng, ung thư dạ dày, ung thư tuyến tụy và ung thư tuyến tiền liệt.

Vì vậy, một sự thay đổi đáng kể về nồng độ IL có thể phản ánh sự rối loạn điều hòa trong sản xuất IL. Gene di truyền của các cá nhân khác nhau gây ra bởi tính đa hình của nucleotide đơn (SNP), có liên quan chặt chẽ với những thay đổi này và cuối cùng ảnh hưởng đến quá trình sinh ung thư.

1.6.3. Sơ lược về SNP trong IL và vai trò của SNP trong ung thư

Sự đa hình của nucleotide đơn (single nucleotide polymorphism: SNIP) là một dạng biến đổi (hay còn gọi là biến dị) di truyền phổ biến nhất trong bộ gene người. Mỗi SNP là sự thay đổi tại một vị trí đơn lẻ trong chuỗi DNA của từng cá thể. Trong đó, mỗi chuỗi DNA được cấu tạo gồm bốn loại nucleotide khác nhau như: Adenine (A), Cytosine (C), Guanine (G), Thymine (T). Nhiều SNP đã được chứng minh có liên quan đến những biểu hiện bệnh lý nhất định. Ngày nay, nhiều nghiên cứu cho thấy rằng SNP trong các gene IL có thể ảnh hưởng đến mức độ biểu hiện hoặc làm thay đổi chức năng của protein, từ đó

dẫn đến các biểu hiện bệnh lý khác nhau như viêm dạ dày, loét DD-TT, và cuối cùng thúc đẩy ung thư xảy ra. Tuy nhiên, cơ chế tác động của chúng lên sự hình thành khối u vẫn chưa được hiểu một cách chính xác và hoàn toàn.

Hơn 10 triệu SNP đã được xác định và đã có nhiều bằng chứng cho thấy chúng có liên quan đến sự xuất hiện và phát triển trong các quá trình sinh bệnh trong cơ thể con người, mà đặc biệt là trong bệnh lý ung thư [38],[133]. SNP thường gây ra sự sai lệch của chức năng protein và/hoặc dẫn đến sự rối loạn ghép nối của các chuỗi tăng. Sự thay đổi của SNP có thể dẫn đến những thay đổi các yếu tố sao chép và thay đổi sự biểu hiện của gene cũng như mở đầu cho sự thay thế đoạn đầu codon chuyển dịch và cuối cùng có thể dẫn đến sự sao chép ngược dòng của tít hoang dã (Wild-type). Ngoài ra, SNP cũng gây ra sự mất ổn định của mRNA.

Vì tỷ lệ tương đối cao trong dân số nên SNP cung cấp rất nhiều thông tin và được sử dụng rộng rãi trong các nghiên cứu điều tra mối liên quan của chúng với nguy cơ của nhiều loại bệnh lý, trong đó có bệnh lý ung thư. Vai trò SNP trong gene mã hóa các IL và các thụ thể của chúng có thể thay đổi chức năng của các IL và gây rối loạn biểu hiện của IL, cũng như nguyên nhân gây ra các khiếm khuyết trong các cytokine. Nhiều nghiên cứu đối chứng có kiểm soát (case-control studies) cho thấy mối tương quan giữa tính đa hình của các gene IL và nguy cơ ung thư, nhưng điều này vẫn còn nhiều bàn cãi. Vì vậy, việc phân tích và hệ thống hóa chúng một cách chính xác là điều cần thiết.

Các nhà khoa học cho rằng ưu điểm của các nghiên cứu về SNP là vì: nó đã được chứng minh có vai trò trong bệnh lý người, đặc biệt là trong ung thư và nếu kết hợp nhiều SNP gọi là kiểu đơn bội (haplotype) có thể được sử dụng như dự đoán ung thư, giúp chẩn đoán và phát hiện sớm ung thư. Hơn nữa, mỗi cá nhân có khả năng tự đánh giá mức độ, khuynh hướng riêng của

minh đối với các loại ung thư nhất định thông qua phân tích di truyền một cách đơn giản này.

1.6.4. Vai trò của các IL trong UTDD

1.6.4.1. IL-1 và tính đa hình của IL-1 β , IL-1RN trong UTDD

Interleukin 1 là một cytokine rất quan trọng trong quá trình viêm NMDD do nhiễm *H. pylori*. Cụm gene IL-1 nằm trên nhiễm sắc thể 2b chứa 3 gene liên hệ trong một vùng có trọng lượng 430-kb: IL-1A, IL-1B và IL-1RN. Chúng mã hóa cho các cytokine tiền viêm IL-1 α , IL-1 β và các thụ thể đối kháng nội sinh *IL-1RN*. *IL-1B* là một chất điều hòa ngược dòng khi nhiễm *H. pylori* và có vai trò trung tâm trong việc khởi xướng và khuếch đại đáp ứng viêm với tình trạng nhiễm trùng này. IL-1B là chất ức chế tiết dịch dạ dày cực mạnh, nó mạnh hơn các thuốc ức chế bơm proton (PPI) khoảng 100 lần và hơn 600 lần so với thuốc kháng H2. Do đó, IL-1B là chất bảo vệ dạ dày, chống loét, chống tiết và ức chế làm trống dạ dày [103]. Nhiều NC cho thấy alen T thay thế alen C tại vị trí -511 vùng điều hòa của gene *IL-1B* (*IL-1B-511*T*) làm tăng sản xuất IL-1 β .

El-Omar và cộng sự [37] đã chứng minh rằng tính đa hình của cụm gene tiền viêm IL-1 làm tăng nguy cơ UTDD đặc biệt ở BN nhiễm *H. pylori*. Những BN có kiểu gene *IL-1B-31*C* hoặc *-511*T* và *IL-1RN*2/*2* sẽ tăng nguy cơ vô toan và teo NMDD khi bị nhiễm *H. pylori*. Những BN có nguy cơ mắc UTDD cao hơn 2-3 lần so với những BN có kiểu gene tạo phản ứng tiền viêm ít hơn.

Mối liên quan giữa tính đa hình của gene *IL-1* và UTDD đã được khẳng định một cách độc lập bởi các nhóm nghiên cứu khác nhau ở các chủng tộc khác nhau.

Machado và cộng sự [75] là nhóm đầu tiên khẳng định mối liên quan giữa IL-1 với UTDD ở nhóm người da trắng. Sau đó, một nghiên cứu tương

tự cũng khẳng định có sự tác động phối hợp giữa IL-1 và các yếu tố độc lực của *H. pylori* (*cagA* (+), *vacA s1* và *vacA m1*) [42], cho thấy nguy cơ UTDD cao nhất ở những BN có kiểu gene nguy cơ cao đồng thời nhiễm *H. pylori* có các yếu tố độc lực trên. Điều này đã nói lên rằng mối tương tác giữa yếu tố độc lực của vi khuẩn và yếu tố vật chủ trong cơ chế bệnh sinh của UTDD. Tuy nhiên, các nghiên cứu ở châu Á về IL-1 có kết quả chưa thống nhất nhau. Một số nghiên cứu cho thấy cytokine IL-1 β mới có vai trò trong bệnh sinh UTDD.

Ở Châu Á có nhiều nghiên cứu về mối liên quan giữa các kiểu gene *IL-1B-31*C*, *-511*T* và *IL-IRN*2/*2* và nguy cơ UTDD nhưng có kết quả khác nhau [30],[74],[132].

Việt Nam, hiện chỉ có 2 nghiên cứu của tác giả Hà Mai Dung khảo sát tính đa hình của kiểu gene *IL-1B-511* [4] và *IL-IRN* [5] trên nhóm khỏe mạnh.

1.6.4.2. Interleukin 8 (IL-8) và tính đa hình của IL-8 trong UTDD

IL-8 là yếu tố tăng cường phát triển tế bào, di cư và hoạt động giống như một chất hóa ứng động (chemoattractant) cho các bạch cầu trung tính, bạch cầu, cũng là một yếu tố tiền tăng sinh mạch máu và là chất trung gian của quá trình viêm mạn tính [133]. IL-8 kích thích sự biểu hiện của protein Reg trong tế bào dạ dày, chất này tăng cường sự tăng sinh của các tế bào niêm mạc dạ dày và gián tiếp thúc đẩy bắt đầu quá trình UTDD. Các đặc tính tạo mạch máu và ung thư hóa u của IL-8 đã được chứng minh trong các thí nghiệm trên chuột trước đây. Các nghiên cứu cũng cho thấy IL-8 tham gia trong độ bám dính, di cư và xâm lấn vào trong các tế bào UTDD ở người trên thực nghiệm (invitro). Nồng độ của IL-8 tăng cao ở các bệnh nhân UTDD so với người khỏe mạnh và mức độ tăng của IL-8 càng cao thì tiên lượng bệnh

càng xấu [129],[133]. Ngoài ra, IL-8 liên quan đến sinh bệnh học của ung thư phổi và tiến triển của bệnh đa u tủy.

Các NC bệnh chứng đã xác định có khoảng 15 vị trí chức năng của gene *IL-8* và có thể làm thay đổi biểu hiện gene. Những vị trí SNP của *IL-8*-251A /T (rs4073), *IL-8*+396T / G (rs2227307), và *IL-8* +781C /T đã được nghiên cứu nhiều. Kang và cộng sự cho thấy: kiểu gene AA ở người nhiễm *H. pylori* có tăng nguy cơ UTDD cao hơn so với nhóm chứng (OR =2,0). Savage và cộng sự đã chứng minh có mối tương quan của các kiểu gene đơn bội *IL-8*-251/396/781 AGT/AGC làm tăng nguy cơ UTDD tầm vị 4 lần (OR=4,14). Nhiều NC phân tích các kiểu gene AA của *IL-8*-251 cho thấy có liên quan với nguy cơ UTDD gấp 2 lần (OR=1,96) so với *IL-8*- 396 và *IL-8*-781[102].

Các nghiên cứu cho thấy, vai trò của các SNP của IL-8 trong UTDD vẫn chưa rõ ràng vì kết quả vẫn còn trái ngược nhau. SNP tại vị trí *IL-8*-251 dường như đóng vai trò chính trong sự phát triển của UTDD, nhưng SNP tại vị trí +396 và +781 của IL-8 vẫn chưa được khám phá hoàn toàn và cần được nghiên cứu thêm.

1.6.4.3. Tính đa hình và vai trò của TNF- α trong UTDD

Các yếu tố hoại tử u (Tumor necrosis factors: TNF), gồm TNF- α và lymphotoxin - α (LT- α , tên trước đây là TNF- β) là những cytokin tiền viêm. Khi niêm mạc dạ dày bị nhiễm *H. pylori* thì TNF- α trong mô tăng làm tăng mức độ và phân bố của quá trình viêm dạ dày. TNF- α có chức năng khởi đầu và khuếch đại quá trình viêm, và cũng có chức năng như chất kích thích tiết acid dạ dày. Khả năng tiết acid một phần phản ánh lại kiểu viêm dạ dày có liên quan *H. pylori*, như viêm nông dạ dày và loét tá tràng có liên quan đến sự tiết acid mức độ cao, nhưng ngược lại loét dạ dày và UTDD thường tiết acid mức độ thấp [71].

Các gene *TNF- α* và *LT- α* trên vị trí giữa vùng HLA nhóm I và nhóm II trên nhiễm sắc thể số 6 và có vai trò nòng cốt trong điều hòa miễn dịch và quá trình viêm [71].

TNF- α là một cytokine tiền viêm ức chế acid gia tăng trong niêm mạc dạ dày của người có nhiễm *H. pylori*. Tính đa hình của *TNF- α* tăng biểu hiện liên quan với tăng nguy cơ ung thư dạ dày

Các vị trí SNP của *TNF- α* được nghiên cứu như: *TNF-A-308 G>A*, *TNF-A-238 G>A*, *TNF-A-857 C>T*, theo phân tích của tác giả Gorouhi F. và cộng sự [48] cho thấy *TNF-A-308G>A* có liên quan tăng nguy cơ UTDD còn các SNP khác thì không và điều này cũng cho thấy sự khác biệt giữa các nghiên cứu trước đây.

Tóm lại, quá trình bệnh sinh của UTDD là một quá trình diễn biến lâu dài và phức tạp, dưới tác động của nhiều yếu tố, trong đó yếu tố vật chủ đóng vai trò quan trọng trong sự biến đổi này. Sự đột biến của SNP trên bộ gene của từng cá thể giữ vai trò quyết định, dưới tác động của các yếu tố từ bên ngoài.

Việc nghiên cứu về sự đột biến của SNP và tính đa hình của các gene IL trong ung thư, giúp chúng ta hiểu và nhận biết được rằng: thứ nhất, đột biến điểm hay xác định mức độ sản xuất của IL, mà chúng có thể khởi đầu thúc đẩy quá trình ung thư diễn ra. Thứ hai, bất kỳ sự mất cân bằng và sai lệch trong tỷ lệ biểu hiện của các IL tiền viêm và kháng viêm, tăng hoặc giảm, có thể dẫn đến rối loạn điều hòa sinh lý và từ đó có thể gây ra biến đổi ung thư. Thứ ba, các kết quả đáng tin cậy nhất là thu được trong một phân tích kiểu gene đơn bội (halotype) phức tạp của các gene nhất định. Thứ tư, cách phân tích đa nghiên cứu là phương pháp tốt nhất để hiểu được tác động của các SNP trên bệnh ung thư mà đặc biệt là UTDD và cho phép chúng ta nhìn thấy bức tranh tổng thể về tính đa hình của gene. Từ đó giúp chúng ta xác

định được các điểm đột biến SNP của các gene trên IL của từng cá thể, và nhằm có biện pháp hiệu quả trong việc ngăn ngừa và phát hiện sớm UTDD.

1.7. Các nghiên cứu trong và ngoài nước liên quan đến đề tài NC

Nghiên cứu các yếu tố độc lực của *H. pylori* và mối liên quan của chúng với những hậu quả lâm sàng đang là đề tài nghiên cứu được nhiều nhà khoa học Tiêu hóa hiện nay quan tâm. *H. pylori* đã được chứng minh có vai trò bệnh sinh trong bệnh lý DDTT.

Các týp *cagA* và *vacA* của *H. pylori* đang là đề tài nghiên cứu rất nhiều trên thế giới, đặc biệt ở Hàn Quốc, Nhật Bản, Trung Quốc.... Các nghiên cứu tập trung vào việc phân tích các yếu tố độc lực của *H. pylori*, tính đa hình thái của *cagA*, *vacA*, từ đó nhằm giải thích tại sao có sự khác biệt rất rõ về tỷ lệ mắc UTDD ở các vùng khác nhau trên thế giới như NC phân tích của Matos J.I (2013) [79], Sugimoto [109], Sugimoto và Yamaoka Y. [107]. Về yếu tố gene vật chủ, từ những năm 2000, đã có nhiều nghiên cứu đã cho thấy chúng đóng vai trò rất quan trọng trong quá trình hình thành UTDD (IL-1 β , IL-1RN, TNF- α , ...) như NC của EL-Omar E. [37], [38], [39], quan trọng hơn là ông cũng đã cho thấy rằng khi kết hợp nhiều yếu tố gene vật chủ thì nguy cơ UTDD sẽ tăng cao [39]. Ngoài ra, nhiều NC cũng cho thấy khi kết hợp giữa các yếu tố độc lực *H. pylori* (các kiểu gene của *cagA*, *vacA*) với yếu tố gene vật chủ thì nguy cơ UTDD tăng lên rất cao như NC của Figueiredo C. (2002) [42], Machado J.C. [75] hay của Chen A. [31]. Tuy nhiên, kết quả của các nghiên cứu cũng có sự khác biệt nhất định giữa các nước Châu Âu và châu Á như nghiên cứu của Shin W.G. [105], He B.S. [51], Lu W. [74].

Ở Việt Nam đã có nhiều nghiên cứu về vai trò của yếu tố độc lực *H. pylori* trong UTDD như NC của Trần Ngọc Ánh (2006) [1], Tạ Long (2006) [10] hay Trần Thiện Trung (2011) [14] nhưng các nghiên cứu vẫn chưa đi sâu vào phân tích các kiểu gene của *H. pylori*, một NC gần đây của Hồ Đăng Quý Dũng (2012) đã khảo sát các kiểu gene của *H. pylori* trên BN VDDMT còn

trên BN UTDD vẫn chưa được NC. Và đặc biệt về yếu tố gene vật chủ chỉ có NC của Hà Mai Dung [4],[5] khảo sát trên nhóm người khỏe mạnh. Từ đó, chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài này nhằm khảo sát các yếu tố độc lực *H. pylori* (gene *cagA*, *vacA*) và các yếu tố gene vật chủ như IL-1 β , IL-1RN, IL-8, TNF- α trên bệnh nhân UTDD. Đồng thời, qua đó cũng nhằm đánh giá hình ảnh tổn thương đại thể và hình thái mô bệnh học của UTDD tại Việt Nam.

Chương 2

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Đối tượng nghiên cứu là những BN được lựa chọn một cách ngẫu nhiên, đã được chẩn đoán UTDD ngoài tâm vị tại Bệnh viện TƯQĐ 108 (Hà Nội) và bệnh viện Chợ Rẫy (TP. Hồ Chí Minh) trong thời gian từ tháng 3/2013 đến tháng 6/2014.

2.1.1. Tiêu chuẩn chọn bệnh

- Tuổi từ 18 trở lên, không phân biệt giới tính, nghề nghiệp.
- Đồng ý và ký vào giấy tình nguyện tham gia nghiên cứu.
- Không có tiền căn phẫu thuật cắt dạ dày.
- Được chẩn đoán xác định UTDD dựa trên kết quả nội soi và MBH.
- Vị trí u ngoài tâm vị.
- Không đang sử dụng các thuốc kháng sinh, thuốc kháng tiết acid, thuốc chứa thành phần Bismuth trong vòng 02 tuần trước khi tham gia nghiên cứu.

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ

- BN xin rút ra khỏi nhóm nghiên cứu.
- BN có bệnh nặng kèm theo không thể tiến hành nội soi.
- BN có rối loạn đông máu không thể sinh thiết nhiều mảnh được.
- BN có rối loạn tâm thần hoặc người nhà không đồng ý.

2.1.3. Nơi tiến hành và qui trình lấy mẫu

- Địa điểm lấy mẫu: Bệnh nhân nội trú và ngoại trú đến nội soi tại Khoa nội soi tiêu hóa của hai bệnh viện:

Bệnh viện TƯQĐ 108, Hà Nội.

Bệnh viện Chợ Rẫy -TP Hồ Chí Minh.

- Trước khi nội soi, tất cả bệnh nhân tham gia nghiên cứu được phỏng vấn theo mẫu bệnh án nghiên cứu đã được thiết kế sẵn, đáp ứng đầy đủ các tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân trong nhóm nghiên cứu. Nội soi được thực hiện và lấy 08 mảnh sinh thiết thống nhất. Những mảnh sinh thiết này được sử dụng để làm xét nghiệm tìm *H. pylori* và xét nghiệm MBH.

- Tất cả các mẫu bệnh phẩm: Mô bệnh học, huyết thanh được bảo quản đúng quy trình và được thực hiện các xét nghiệm tại Khoa Y - Đại học Oita, Nhật Bản.

2.1.4. Khóa cạnh đạo đức của đề tài

Đề tài đã được thông qua Hội đồng Khoa học và Hội đồng Y đức của Bệnh viện TUQĐ 108, Bệnh viện Chợ Rẫy và Khoa Y - Đại học Oita, Nhật Bản.

Người tham gia nghiên cứu không phải trả chi phí hay nhận được khoản lợi nhuận nào, không có hỗ trợ nào về thuốc và các dịch vụ y tế khác.

Bệnh nhân ký giấy cam kết tình nguyện tham gia nghiên cứu.

Danh tính và các thông tin cá nhân của BN được giữ kín.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu được thiết kế theo phương pháp mô tả cắt ngang, tiến cứu.

Để xác định cỡ mẫu nghiên cứu và phản ánh trung thực đúng tình trạng tỷ lệ *H. pylori* trong UTDD, cỡ mẫu được xác định theo công thức của Tổ Chức Y Tế thế giới cho một nghiên cứu mô tả.

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

Trong đó: + $Z^2_{1-\alpha/2}$: hệ số tin cậy với độ tin cậy 95% (1,96)

+ p: tỷ lệ ước lượng nhiễm *H. pylori* trong dân số (%).

+ d: sai số tuyệt đối 5-10%

Theo kết quả nhiều nghiên cứu trước đây, tỷ lệ nhiễm *H. pylori* ước tính khoảng 60% ($p=0,6$), với sai số tuyệt đối 7% ($d=0,07$), độ tin cậy 95% (1,96). Ta có cỡ mẫu của nghiên cứu là $n = 188$ bệnh nhân. Thực tế nghiên cứu này được thực hiện trên 275 bệnh nhân.

2.2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.2.1. Lập hồ sơ bệnh án nghiên cứu

Tất cả các bệnh nhân đủ tiêu chuẩn nghiên cứu đều được khám lâm sàng (triệu chứng cơ năng và triệu chứng thực thể), hoàn thiện xét nghiệm cận lâm sàng, được nội soi dạ dày và sinh thiết tổn thương. Các thông số này được cập nhật vào mẫu bệnh án nghiên cứu.

Các triệu chứng lâm sàng của UTDD

Ghi nhận các triệu chứng: đau thương vị, nôn, buồn nôn, ăn chậm tiêu, chán ăn, sụt cân, xuất huyết tiêu hóa như ói máu, tiêu phân đen hay triệu chứng thiếu máu (da xanh niêm nhạt), khám có khối u,

2.2.2.2. Phương tiện và vật liệu nghiên cứu

- Máy nội soi dạ dày tá tràng video thế hệ GIF-160, GIF-180 của hãng Olympus - Nhật Bản.
- Kim sinh thiết chuyên dụng, chỉ được sử dụng một lần cho một BN
- Lọ dung dịch chứa formol trung tính 10% để cố định mẫu mô.
- Ống nghiệm chứa bệnh phẩm máu.
- Môi trường Portagerm: bảo quản mẫu mô để nuôi cấy *H. pylori* ở nhiệt độ -20°C hoặc -80°C .
- Test Urease (CLO test): Thành phần gồm: Nước cất, muối 0,5%, K_2HPO_4 0,2%, đỏ phenol, Carbamidum, được sản xuất bởi Cty cổ phần công nghệ Việt Á.
- Bộ E Plate kit: Eiken Chemical Co., Tokyo, Japan.

- Đĩa thạch nuôi cấy *H. pylori* (Kyokuto Pharmaceutical Industrial Co. Ltd, Tokyo, Japan) và đĩa cấy (petri) môi trường Mueller Hinton II Agar (Becton Dickinson, Sparks, MD, USA) bổ sung với 10% máu ngựa.
- Kít làm sạch QIAquick (Qiagen).
- Thạch Agarose gel.
- Các cặp mồi dùng trong phản ứng PCR (Bảng 2.1).
- Các cặp mồi, dung dịch Enzym cắt giới hạn (Bảng 2.2).
- Máy quay ly tâm.
- Tủ nuôi cấy: Maruchi Incubator, SANYO, Osaka, Japan.
- Tủ lạnh: bảo quản bệnh phẩm máu và mô ở nhiệt độ -20°C hoặc -80°C .
- Máy lưu nhiệt: S1000 Thermal Cycler (hình 2.6).
- Máy đọc kết quả điện di Molecular Imager: Chemidoc XRS+ BIO-RAD (hình 2.7).
- Máy phân tích gene ABI 310: Applied Biosystems, Foster City, CA (Hình 2.8).
- Hệ thống điện di mao quản với độ phân giải cao: Microchip electrophoresis system for DNA/RNA analysis MCE[®] -202 MultiNA (hình 2.10)

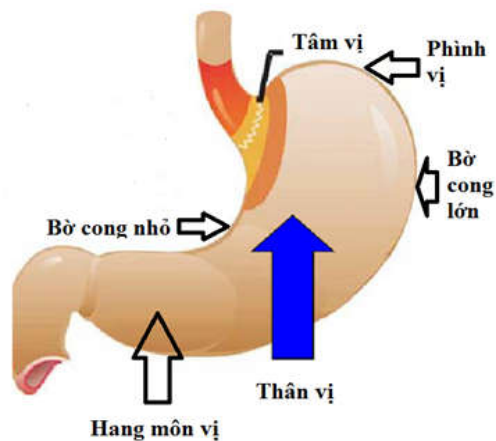
2.2.2.3. Tiến hành nội soi sinh thiết và đánh giá kết quả.

Tất cả các BN đều được hỏi bệnh sử, khám lâm sàng trước khi nội soi, điền đầy đủ các dữ kiện theo mẫu nệnh án nghiên cứu (phụ lục), đáp ứng đầy đủ các tiêu chuẩn lựa chọn, giải thích cặn kẽ và bệnh nhân đồng ý hợp tác nghiên cứu.

+ Xác định vị trí u UTDD trên nội soi

Tiến hành nội soi dạ dày tá tràng, đánh giá vị trí u theo hình 2.1

- U tâm vị: là vùng khoảng 1cm trên đến 2 cm dưới đường nối thực quản dạ dày (u tâm vị loại trừ khỏi nhóm nghiên cứu)
 - U ngoài tâm vị gồm các vị trí sau:
 - Phình vị, thân vị (bờ cong lớn, bờ cong nhỏ)
 - Góc bờ cong nhỏ.
 - Hang vị, tiền môn vị
- Vị trí khác: tổn thương to chiếm 2 vị trí như: hang vị + góc BCN hoặc toàn bộ dạ dày khi u chiếm vùng hang vị + bờ cong nhỏ và một phần của thân vị.



Hình 2.1. Vị trí tổn thương trong ung thư dạ dày

+ Phân loại hình ảnh đại thể UTDD trên nội soi

Đánh giá hình ảnh tổn thương đại thể của UTDD qua nội soi theo Hệ thống phân loại UTDD của Nhật Bản [63] (hình 2.2)

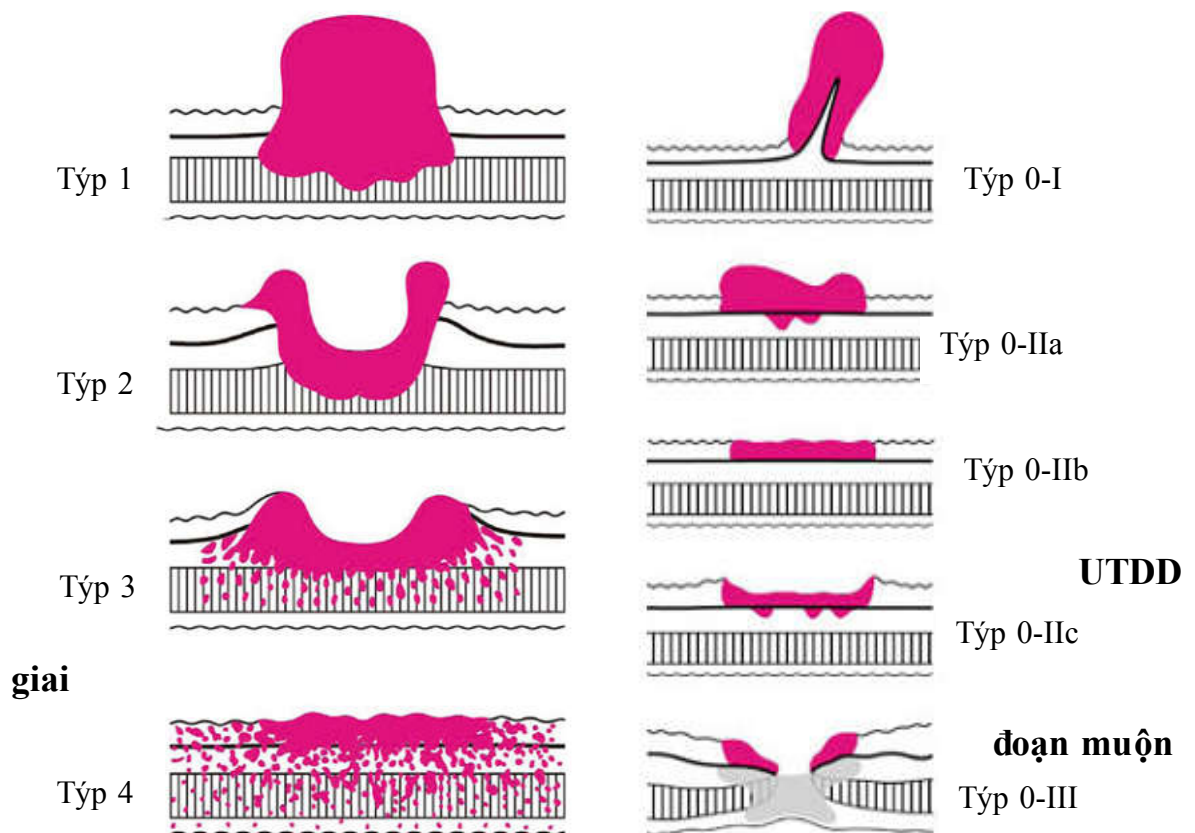
- Đối với UTDD giai đoạn sớm

Týp 0-I:	Tổn thương nhô cao dạng polyp
Týp 0-IIa:	Tổn thương hơi nhô cao nhẹ.
Týp 0-IIb:	Tổn thương phẳng.
Týp 0-IIc:	Tổn thương hơi lõm xuống.
Týp 0-III:	Tổn thương lõm sâu.

- Đối với UTDD giai đoạn muộn (Theo phân loại Borrmann)

Borrmann týp 1: Khối u dạng polyp, tổn thương có ranh giới rõ với mô xung quanh.

Borrmann týp 2: Tổn thương dạng loét, bờ tổn thương ranh giới rõ, không xâm nhập mô xung quanh.



UTDD giai đoạn sớm

Hình 2.2. Hình ảnh đại thể các týp UTDD muộn và UTDD sớm

(Nguồn: Japanese Gastric Cancer Association [62],[63])

Borrmann týp 3: Tổn thương dạng loét xâm nhập, bờ tổn thương ranh giới không rõ, xâm nhập mô xung quanh.

Borrmann tít 4: Tồn thương dạng thâm nhiễm lan tỏa, không u, không loét, thành niêm mạc dày lên, mất tính mềm mại, không rõ bờ.

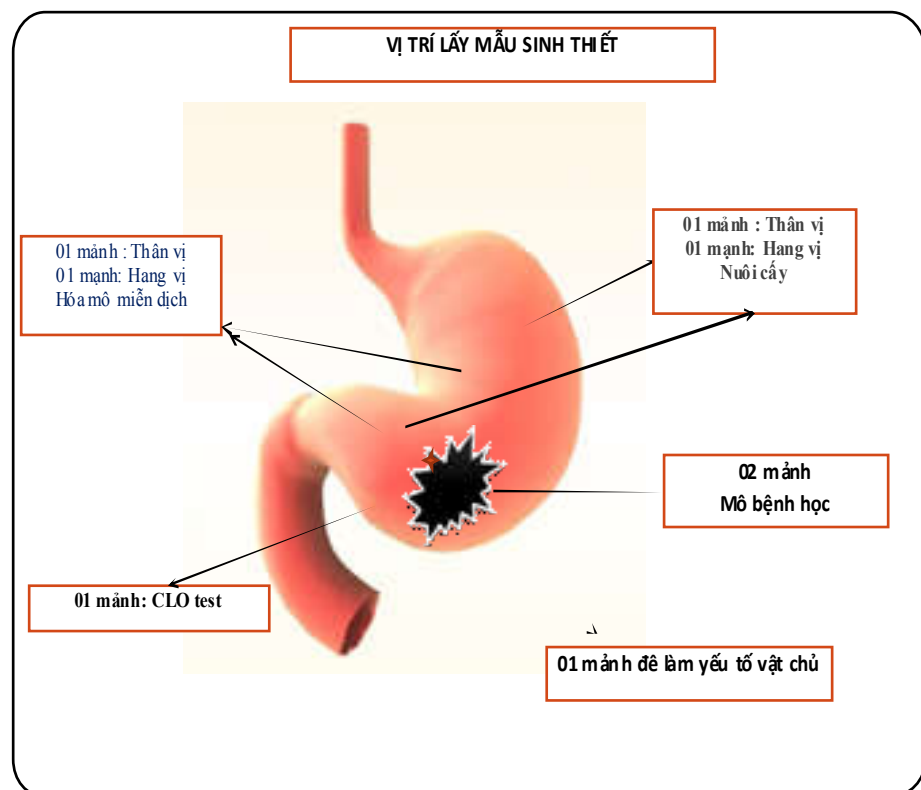
+ Lấy mẫu bệnh phẩm dạ dày khi làm nội soi

Khi nội soi, phát hiện tổn thương nghi ngờ UTDD, tiến hành lấy sinh thiết để làm mô bệnh học.

Số lượng mảnh sinh thiết: 08 mảnh

Vị trí và số lượng mảnh sinh thiết:

- Làm CLO test: 01 mảnh ở hang vị hoặc thân vị.
- Nuôi cấy *H. pylori*: 01 mảnh ở hang vị + 01 mảnh ở thân vị.
- Mô bệnh học: 02 mảnh tại khối u
- Hóa mô miễn dịch: 02 mảnh.
- Yếu tố vật chủ: 01 mảnh hang vị hoặc thân vị



Hình 2.3. Các vị trí sinh thiết ở bệnh nhân UTDD

Các mẫu mô dùng để nuôi cấy *H. pylori* sẽ được vùi trong môi trường vận chuyển (transport medium), sau đó được bảo quản ở nhiệt độ -20°C đến -80°C. Tất cả các mẫu bệnh phẩm được bảo quản, đóng gói và vận chuyển sang Khoa Y - Đại học Oita -Nhật Bản (qua đường chuyên phát nhanh) để thực hiện tất cả các xét nghiệm nuôi cấy, phân lập *H. pylori*, xác định các tít *cagA*, *vacA*, chẩn đoán mô bệnh học, xét nghiệm hóa mô miễn dịch (HMMD) và xác định yếu tố vật chủ: IL-1 β , IL-1RN, IL-8, TNF- α .

+ Xét nghiệm huyết thanh tìm kháng thể *H. pylori*

Tất cả bệnh nhân UTDD được lấy 5ml máu, sau đó tiến hành tách huyết thanh (ly tâm 3000vòng/phút) để xét nghiệm xác định anti - *H. pylori* IgG. Bảo quản huyết thanh ở nhiệt độ -80°C.

2.2.2.4. Xét nghiệm mô bệnh học

Các mảnh mô để xét nghiệm MBH được đánh số để xác định vị trí, sau đó được cố định trong dung dịch Formol trung tính 10% và bảo quản nhiệt độ phòng.

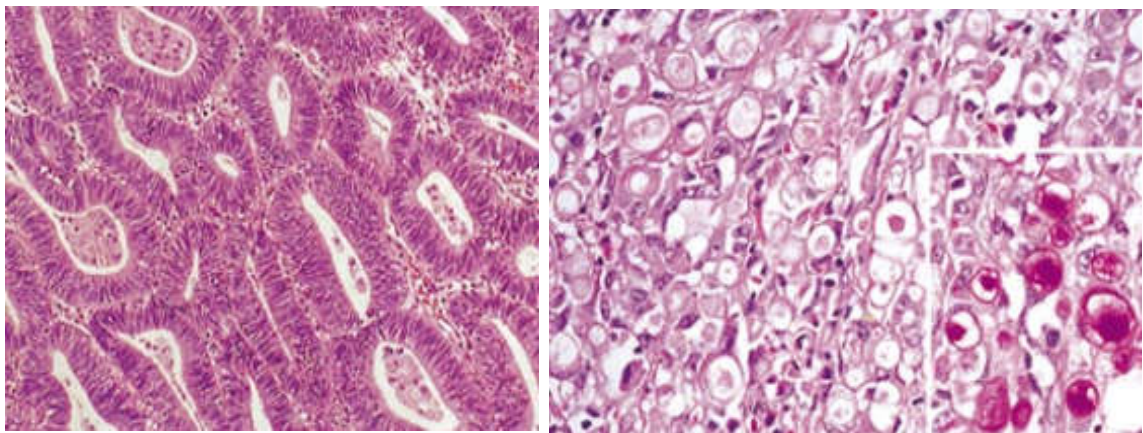
Sau đó, các mẫu bệnh phẩm được xử lý theo phương pháp thông thường bằng máy xử lý mô tự động, rồi đúc khuôn nén, cắt tiêu bản với độ dày lát cắt 4 μ m, nhuộm Hematoxylin-Eosin (HE) và Giemsa. Đánh giá tổn thương MBH trên tiêu bản nhuộm HE, chẩn đoán nhiễm *H. pylori* trên tiêu bản nhuộm Giemsa và hóa mô miễn dịch (HMMD).

Các tổn thương UTDD trên MBH được đánh giá theo tiêu chuẩn phân loại của Hệ thống phân loại UTDD của Nhật Bản [63] và sau đó qui đổi thành phân loại Lauren -1965 [124]. Đánh giá MBH được thực hiện tại Khoa Giải phẫu bệnh, thuộc trường Đại học Oita –Nhật Bản. Kết quả được đánh giá một cách độc lập dựa trên mã bệnh nhân trong điều kiện không biết các thông tin và các kết quả xét nghiệm khác của bệnh nhân.

Chẩn đoán xác định UTDD trên mô bệnh học được áp theo phân loại của Lauren – 1965 [55],[69],[124] và chia thành 2 thể: Ung thư thể ruột (Intestinal type) và ung thư thể lan tỏa (Diffuse type).

- Thể ruột: Khối u cấu trúc đặc, phân biệt rõ, giới hạn ngoại biên rõ. Tổ chức học: cấu trúc ung thư tuyến ống, nhú hay nhày, chất đệm phản ứng rõ.
- Thể lan tỏa: Khối u ranh giới không rõ. Tổ chức học gồm u cấu tạo từ các tế bào độc lập bài tiết chất nhày, không có phản ứng chất đệm.
- Thể hỗn hợp: Bao gồm cả thể ruột và thể lan tỏa.

Trong phân loại này: thể ruột tương ứng với ung thư tế bào biểu mô ống nhú và nhày và thể lan tỏa tương ứng với loại không cấu trúc tuyến (hay không biệt hóa) và nhóm ung thư tế bào nhẵn [55],[124].



(A) Ung thư dạ dày thể ruột

(B) Ung thư dạ dày thể lan tỏa

Hình 2.4. Phân loại Lauren ung thư dạ dày [62]

2.2.2.5. Phương pháp chẩn đoán *H. pylori*

Nhằm tăng mức độ chính xác trong chẩn đoán nhiễm *H. pylori*, chúng tôi tiến hành đồng thời 5 xét nghiệm bằng 4 phương pháp khác nhau bao gồm:

- Nuôi cấy *H. pylori*

- MBH: nhuộm Giemsa và hóa mô miễn dịch
- Xét nghiệm kháng thể kháng *H. pylori*: tìm kháng thể kháng *H. pylori* trong huyết thanh.
- Test nhanh Urease (CLO test).

BN được xác định nhiễm *H. pylori* khi:

- Kết quả nuôi cấy *H. pylori* dương tính.
- Hoặc trong trường hợp kết quả nuôi cấy *H. pylori* âm tính, việc xác định có nhiễm *H. pylori* khi có ít nhất 2 trong 4 xét nghiệm còn lại có kết quả dương tính như xét nghiệm mô bệnh học, xét nghiệm hóa mô miễn dịch, xét nghiệm kháng thể kháng *H. pylori* và CLO test.
- Xác định không nhiễm *H. pylori* khi cả 5 xét nghiệm trên đều cho kết quả (-), hoặc chỉ có 01 trong 4 xét nghiệm trên cho kết quả (+).

2.2.2.5.1. Xét nghiệm test nhanh Urease (CLO test)

Dung dịch để thử test Urease (CLO test) được sử dụng tại khoa Nội soi – Bệnh viện Chợ Rẫy và Bệnh viện TƯQĐ 108.

Mảnh mô sinh thiết dạ dày được cho ngay vào trong dung dịch thử (bình thường có màu vàng) và đọc kết quả ở thời điểm sau 30 phút, 01 giờ và 03 giờ.

- CLO test âm tính: mẫu thử vẫn giữ nguyên màu vàng.
- CLO test dương tính: mẫu thử có màu hồng cánh sen.

2.2.2.5.2. Xét nghiệm tìm kháng thể kháng *H. pylori* trong huyết thanh

Sau khi nội soi, mỗi bệnh nhân được lấy 3-5ml máu lúc đói, quay ly tâm tách lấy huyết thanh, bảo quản ở nhiệt độ -80°C cho đến khi làm xét nghiệm. Xét nghiệm tìm kháng thể kháng *H. pylori* trong huyết thanh bằng thử nghiệm ELISA sử dụng bộ E Plate kit (Eiken Chemical Co., Tokyo, Japan).

Nếu nồng độ KT ≥ 10 UI/ml được xác định dương tính.

2.2.2.5.3. Xét nghiệm mô bệnh học tìm *H. pylori*

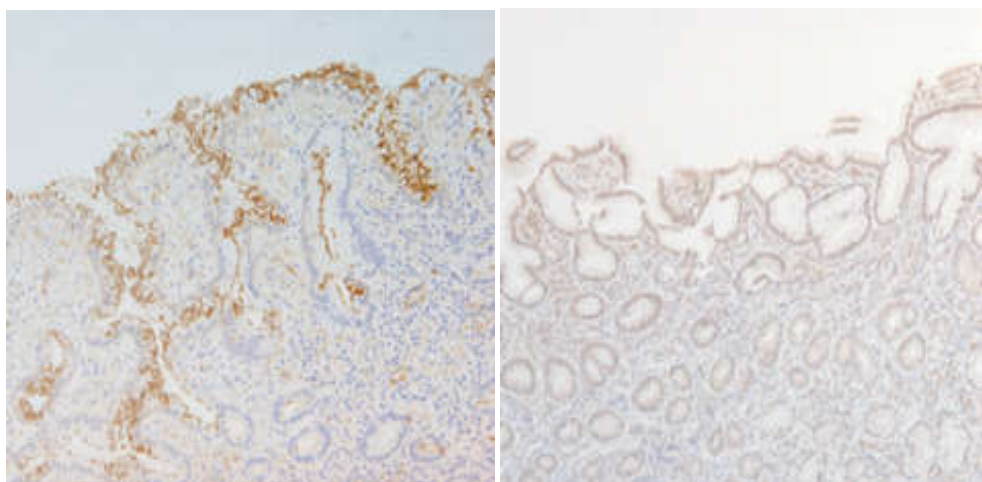
Chẩn đoán *H. pylori* bằng MBH dựa trên tiêu bản nhuộm Giemsa. Đánh giá có hay không có sự hiện diện của *H. pylori* và mức độ nhiễm *H. pylori* theo thứ tự sau: không, nhẹ, vừa và nặng tương ứng 0, 1, 2, 3 theo thang điểm của Hệ thống phân loại Sydney cải tiến [36].

2.2.2.5.4. Xét nghiệm hóa mô miễn dịch

Tiêu bản dùng để nhuộm hóa mô miễn dịch (HMMD) được xử lý bằng cách làm bất hoạt sự hoạt động của peroxidase nội sinh. Sau đó sẽ được ủ qua đêm với kháng thể kháng *H. pylori* đa dòng (polyclonal antibody – Dako, Denmark) ở nhiệt độ 4°C. Tiếp theo, tiêu bản được rửa và ủ với biotinylated goat antirabbit IgG (Nichirei Co., Japan), sau đó sẽ được ủ với dung dịch Avidin-conjugated horseradish peroxidase (Vectastain Elite ABC kit; Vector Laboratories Ins., Burlingame, CA, USA.).

Hoạt động của peroxidase được phát hiện bằng dung dịch H₂O₂/Diaminobenzidine substrate.

Chẩn đoán có nhiễm *H. pylori* khi thấy trên tiêu bản có vi khuẩn bắt màu vàng nâu [115].



Hình 2.5. Hình ảnh nhuộm hóa mô miễn dịch với KT kháng *H. pylori*

Hình bên trái: *H. pylori* (+) và Hình bên phải: *H. pylori* (-)[66]

2.2.2.5.5. Nuôi cấy *H. pylori*

Các mảnh mô dùng để nuôi cấy *H. pylori* sẽ được vùi trong môi trường bảo quản (Transport Medium: 1ml/1tube) bảo quản ở nhiệt độ -80°C. Nuôi cấy và phân lập vi khuẩn *H. pylori* sẽ được tiến hành trên mảnh mô ở một trong hai vị trí thân vị hoặc hang vị.

Mảnh mô sinh thiết được nghiền nát (homogenize) trong nước muối sinh lý. Dịch nghiền được nuôi cấy cho lên trên đĩa thạch có chứa kháng sinh chọn lọc với 5 loại kháng sinh nhằm loại bỏ tạp khuẩn (Kyokuto Pharmaceutical Industrial Co. Ltd, Tokyo, Japan). Nuôi cấy trong thời gian 4-10 ngày, ở nhiệt độ 37°C, trong điều kiện vi khí (hỗn hợp khí 5% O₂, 10% CO₂, 85% N₂), trong tủ cấy MCO-5M, Maruchi Incubator, SANYO, Osaka, Japan).

Chẩn đoán *H. pylori* dựa vào các đặc điểm cơ bản của hình thái khuẩn lạc, nhuộm Gram và có phản ứng dương tính với oxidase, catalase và urease. Sau đó, khuẩn lạc sẽ được nuôi cấy trên môi trường Mueller Hinton II Agar (Becton Dickinson, Sparks, MD, USA) bổ sung với 10% máu ngựa.

Các chủng *H. pylori* phân lập được sẽ lưu trữ ở nhiệt độ -80°C trong Brucella Broth (của Difco, NJ, USA) có chứa 10% dimethylsulfoxide và 10% huyết thanh ngựa.

2.2.2.6. Phương pháp xác định các yếu tố độc lực *cagA*, *vacA* của *H. pylori*

2.2.2.6.1. Phương pháp phản ứng chuỗi polymerase (PCR)

Các chủng *H. pylori* lưu trữ sau khi phân lập được sẽ được sử dụng để khảo sát các yếu tố độc lực *cagA* và *vacA* bằng phương pháp phản ứng chuỗi polymerase (Polymerase Chain Reaction – PCR)

H. pylori thu thập được từ các đĩa cấy (petri) chứa môi trường thạch máu để nuôi cấy *H. pylori* được ly giải và chiết tách lấy DNA bằng kit

QUIAGEN theo phương pháp hexadecyltrimethyl-ammonium bromide. Nồng độ và độ tinh khiết của DNA được đo bằng máy Nanodrop 2000 của Hãng Thermo Scientific.

Dùng kỹ thuật PCR để khuếch đại gene *cagA*, *vacA s/m* bằng chuỗi mồi (primer) đặc hiệu. Phản ứng PCR được thực hiện bằng cách nâng nhiệt độ của phản ứng lên 94°C trong vòng 5 phút, theo sau đó là 35 chu kỳ nhiệt, mỗi chu kỳ bao gồm:

Giai đoạn biến tính: 94°C trong 30 giây.

Giai đoạn gắn mồi: 56°C trong 30 giây.

Giai đoạn nối dài: 72°C trong 30 giây.

Cuối cùng là bước kéo dài 72°C trong 7 phút.

Trong trường hợp PCR với mồi *cagOMF* và *cagOMR* cho kết quả âm tính, chúng tôi tiếp tục sử dụng mồi *cagTF*, *cagTR*:

cagTF: 5'-ACCCTAGTCGGTAATGGG-3'

cagTR: 5'-GCTTTAGCTTCTGAYACYGC-3' [Y=C hoặc T]

Sản phẩm PCR khoảng 500bp

Bảng 2.1: Các cặp mồi dùng cho phản ứng PCR như sau:

Gene	Tên mồi (primer)	Trình tự nucleotit của mồi	Chiều dài sản phẩm PCR
<i>vacA s1</i>	<i>vac-s-F</i>	5'-ATGGAAATACAACAAACACAC-3'	259bp
	<i>vac-s-R</i>	5'-CTGCTTGAATGCGCCAAAC-3'	
<i>vacA s2</i>	<i>vac-s-F</i>	5'-ATGGAAATACAACAAACACAC-3'	286bp
	<i>vac-s-R</i>	5'-CTGCTTGAATGCGCCAAAC-3'	
<i>vacA m1</i>	<i>vac-m-F</i>	5'-CAATCTGTCCAATCAAGCGAG-3'	570bp
	<i>vac-m-R</i>	5'-GCGTCAAATAATTCCAAGG-3'	

<i>vacA m2</i>	vac-m-F	5'-CAATCTGTCCAATCAAGCGAG-3'	645bp
	vac-m-R	5'-GCGTCTAAATAATTCCAAGG-3'	
<i>cagA</i>	cagOMF	5'-AGCAAAAAGCGACCTTGAAA-3'	1000bp
	cagOMR	5'-AGTGGCTCAAGCTCGTGAAT-3'	

(Các cặp mồi theo protocol của ĐH Oita- Nhật Bản đã thiết kế)

Nếu cả 2 trường hợp trên đều cho *cagA* âm tính, chúng tôi tiếp tục sử dụng mồi Lunil và R5280 để xác nhận sự vắng mặt của *cagA*

Lunil : 5'-ACATTTTGGCTAAATAAACGCTG-3'

R5280: 5'-GGTTGCACGCATTTTCCCTTAATC-3'

Phản ứng PCR được thực hiện bằng cách nâng nhiệt độ của phản ứng lên 95°C trong vòng 5 phút, theo sau đó là 45 chu kỳ nhiệt, mỗi chu kỳ bao gồm:

Giai đoạn biến tính: 94°C trong 60 giây

Giai đoạn gắn mồi: 36°C trong 60 giây

Giai đoạn nối dài: 72°C trong 2 phút.

Cuối cùng là bước kéo dài 72°C trong 7 phút.

Nếu *H. pylori* không có *cagA* thì kết quả PCR cho ra một vạch và ngược lại.



Hình 2.6. Hình máy lưu nhiệt sử dụng trong nghiên cứu

Dung dịch sau phản ứng PCR được điện di trên thạch (Agarose gel) với hiệu điện thế 100 volt trong vòng 60 phút. Sau đó thạch được nhuộm bằng cách ngâm vào dung dịch Ethidium Bromide trong 30 phút.

Cuối cùng đọc kết quả dưới đèn chiếu tia cực tím với máy đọc kết quả điện di Molecular Imager (ChemiDoc XRS+ BIO-RAD)



Hình 2.7. Máy đọc kết quả điện di Molecular Imager
(*ChemiDoc XRS+ BIO-RAD*)

2.2.2.6.2. Phương pháp giải trình tự gene

Việc giải trình tự gene được thực hiện tại vùng về phía đầu tận cùng 3' của gene *cagA*, vị trí chứa các vùng phân lập lại gọi là EPIYA. Đầu tiên, thực hiện phản ứng PCR như trên với các mồi đặc hiệu với *cagA*. Sản phẩm thu

được sẽ tiếp tục thực hiện PCR lần 2 để giải trình tự (người ta gọi là PCR for sequencing) bằng cách sử dụng môi cagOMF hoặc môi cagTF

Thực hiện phản ứng PCR lần 2 gồm các bước như sau:

Nâng nhiệt độ phản ứng lên 95°C trong 60 giây

Tiếp theo là 30 chu kỳ nhiệt bao gồm:

Giai đoạn biến tính: 95°C trong 30 giây

Giai đoạn gắn môi: 50°C trong 30 giây

Giai đoạn nối dài: 72°C trong 60 giây

Cuối cùng là bước kéo dài: 72°C trong 10 phút.

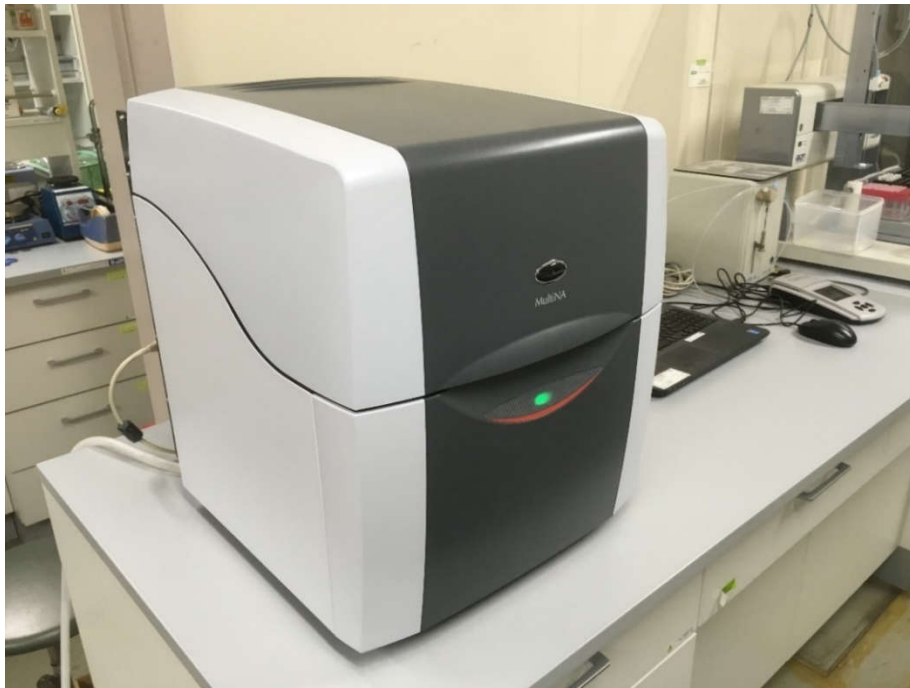
Sản phẩm thu được từ PCR lần 2 sẽ được làm sạch bởi kit làm sạch QIAquick (Qiagen) và định các tít cagA được xác định bởi giải trình tự gene của sản phẩm PCR này. Giải trình tự trực tiếp bằng máy phân tích gene ABI 310 (Applied Biosystems, Foster City, CA) [81].



Hình 2.8. Máy phân tích gene ABI Prism 310 Genetic Analyzer



Hình 2.9. Phòng thực hiện phân tích gene tại Đại học Oita – Nhật Bản



Hình 2.10. Hệ thống điện di mao quản với độ phân giải cao

Đánh giá kết quả

Dựa vào số lượng, trình tự và loại EPIYA, các chủng *H. pylori* sẽ được phân chia thành:



Hình 2.11. Cấu trúc gene *cagA* của *H. pylori*

Nguồn: Yamaoka Y. Nat Rev Gastroenterol Hepatol - 2010 [126]

- *H. pylori* có chứa *cagA* tít Đông Á: bao gồm các chủng *H. pylori* chứa các EPIYA ABD hoặc ABDD.
- *H. pylori* có chứa *cagA* tít Phương Tây: bao gồm các chủng *H. pylori* chứa các EPIYA ABC, ABCC hoặc ABCCC.
- *H. pylori* có chứa *cagA* tít không xác định: khi chủng *H. pylori* chỉ chứa các EPIYA AB.

2.2.2.7. Phương pháp xác định tính đa hình của các gene *IL-1B-511*, *IL-1RN*, *IL-8+781* và *TNF-A-308*

Trong đề cương nghiên cứu, chúng tôi sẽ xác định các yếu tố vật chủ: IL-1 β , IL-6, IL-8 và TNF- α cho bệnh nhân UTDD. Các xét nghiệm này được thực hiện tại Trường Đại học Oita (Nhật Bản). Tuy nhiên, do sinh phẩm không đủ điều kiện để xét nghiệm IL-6 như thuyết minh đề tài ban đầu đưa ra, nên đã được thay bổ sung bằng xét nghiệm: IL-1RN. Sau đây là trình tự xác định các kiểu hình của các gene *IL-1B-511*, *IL-1RN*, *IL-8+781* và *TNF-A-308*

Bước 1: Tách chiết DNA từ mảnh sinh thiết ở NMDD bằng phương pháp Phenol-chloroform.

Bước 2: Phản ứng PCR

Dùng kỹ thuật PCR để khuếch đại các gene *IL-1B*, *IL-1RN*, *IL-8* và *TNF-A* bằng các chuỗi mồi đặc hiệu (bảng 2.2). Phản ứng PCR được thực hiện bằng cách nâng nhiệt độ phản ứng lên 95⁰C trong vòng 5 phút, sau đó là 35 chu kỳ nhiệt, mỗi chu kỳ bao gồm:

Giai đoạn biến tính: 95⁰C trong 30 giây

Giai đoạn gắn mồi: 52-56⁰C trong 30 giây (theo bảng 2.2)

Giai đoạn kéo dài 72⁰C: 30 giây

và bước kéo dài 72⁰C trong 10 phút sau đó làm nguội đến 4⁰C cho đến khi kết thúc.

Bảng 2.2. Các cặp mồi, thời gian gắn mồi và loại enzym cho phản ứng PCR của các SNP [105]

Gene và SNP	Trình tự Nucleotit của mồi	Nhiệt độ gắn mồi	Enzym cắt giới hạn
<i>IL-1 B</i> -511C/T	F: 5'-TGGCATTGATCTGGTTCATC-3' R: 5'-GTTTAGGAATCTTCCCACTT-3'	55 ⁰ C	AvaI
<i>IL-1RN</i> – VNTR	F: 5'-CTCAGCAACTCCTAT-3' R: 5'-TCCTGGTCTGCA GGTA A-3'	56 ⁰ C	
<i>IL-8</i> +781C/T	F: 5'-CTCTAACTCTTTATATAGGAATT-3' R: 5'-GATTGATTTTATCAACAGGCA -3'	52 ⁰ C	EcoRI
<i>TNF-A</i> -308G/A	F: 5'-GAGGCAATAGGTTTTGAGGGCCAT-3' R: 5'-GGGACACACAAGCATCAAG -3'	56 ⁰ C	NcoI

(Các primer theo protocol của DH Oita- Nhật Bản đã thiết kế)

Bước 3: Kiểm tra sản phẩm PCR bằng điện di trên Agarose gel 1,5% và xác định chiều dài các sản phẩm của từng gene như sau:

IL-1B-511C/T = 304bp

IL-1RN = 412bp

IL-8 +781C/T = 203bp

TNF-A-308G/A = 147bp

Bước 4: Xác định vị trí cắt của SNP: Sử dụng enzyme cắt giới hạn (Restriction Enzym) để cắt tại vị trí của các SNP. Enzyme cắt giới hạn sẽ thay đổi tùy từng vào gene và vị trí của SNP trên gene mà ta muốn khảo sát:

Tổng thể tích phản ứng = 20µl

Thành phần phản ứng:

PCR product: 5 µl

Buffer K (x10): 2 µl

Enzym cắt giới hạn: 0,125 µl (phụ thuộc gene và SNP bảng 2.2)

MilliQ: 12,88 µl

Nhiệt độ và thời gian ủ: 37⁰C qua đêm

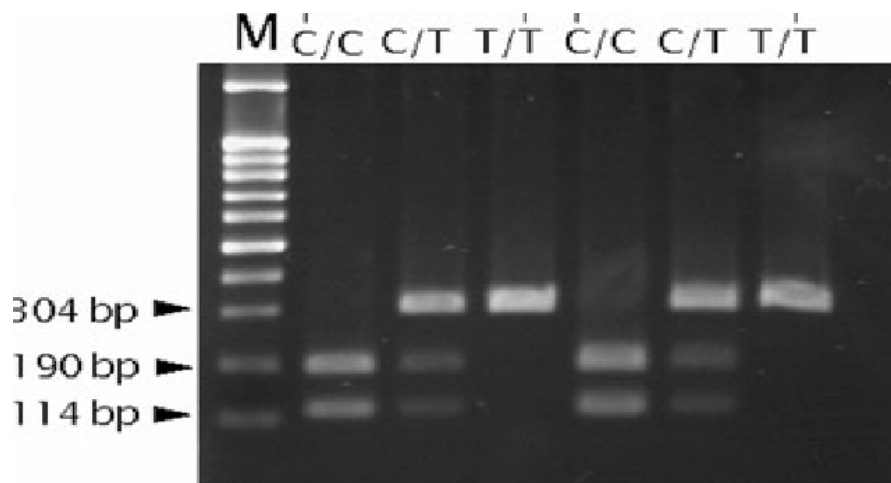
Bước 5: Đọc kết quả

Sản phẩm của phản ứng cắt được điện di bằng Polyacrylamide gel 15% đọc kết quả dưới đèn chiếu tia cực tím với máy đọc kết quả điện di Molecular Imager (ChemiDoc XRS+ BIO-RAD) (hình 2.7).

Đối với các mẫu kết quả đọc bằng Polyacrylamide gel 15% không rõ ràng sẽ được kiểm tra lại trên hệ thống điện di mao quản với độ phân giải cao (Microchip electrophoresis system for DNA/RNA analysis MCE[®] -202 MultiNA) và kết quả được kiểm chứng bằng giải trình tự trên hệ thống phân tích gene ABI Prism 3100 Genetic Analyzer (hình 2.8).

Sau đây là cách đọc kết quả điện di các kiểu gene của các SNP *IL-1B-511*, *IL-1RN*, *IL-8+781* và *TNF-α-308*.

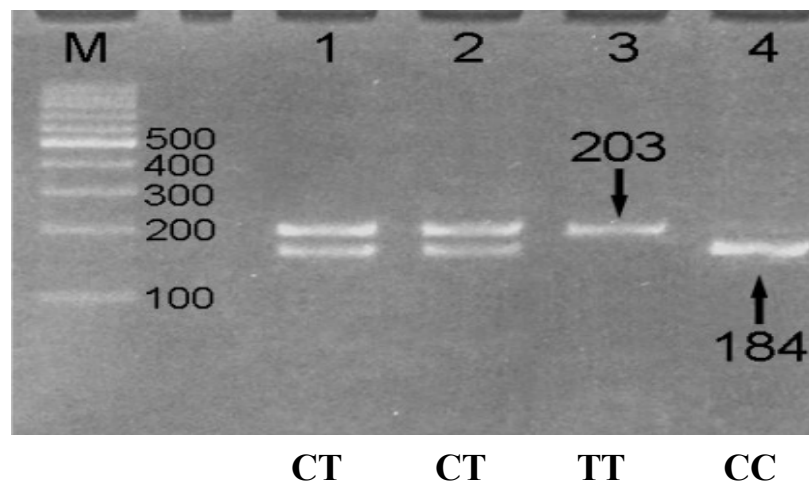
+ **Kết quả các kiểu gene của *IL-1B-511***



Hình 2.12. Kết quả PCR của các kiểu gene *IL-1B-511* [105]

- Đồng hợp trội CC nếu xuất hiện 2 băng với kích thước 190bp và 114bp
- Đồng hợp lặn TT nếu xuất hiện 1 băng với kích thước 304bp
- Dị hợp CT nếu xuất hiện 3 băng có kích thước 304bp, 190bp và 114bp

+ Kết quả các kiểu gene của *IL-8+781*



Hình 2.13. Kết quả PCR của các kiểu gene *IL-8+781*[65]

- Đồng hợp trội CC nếu xuất hiện 1 băng với kích thước 184bp
- Đồng hợp lặn TT nếu xuất hiện 1 băng với kích thước 203bp
- Dị hợp CT nếu xuất hiện 2 băng có kích thước 203bp và 184bp

+ Kết quả các kiểu gene của *TNF-A-308*

- Đồng hợp trội GG nếu xuất hiện 1 băng với kích thước 126 bp
- Đồng hợp lặn AA nếu xuất hiện 1 băng với kích thước 147bp
- Dị hợp GA nếu xuất hiện 2 băng có kích thước 147bp, 126bp

+ Kết quả các kiểu gene của *IL-1RN*

Sau khi chạy phản ứng PCR, tiếp tục điện di sản phẩm PCR thu được trên Agarose gel 2% được nhuộm với 0,1% Ethidium Bromide. (không qua bước 4)

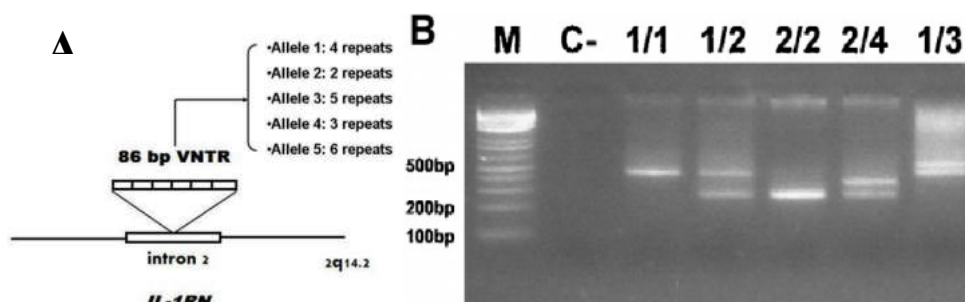
Và cuối cùng đọc kết quả dưới đèn chiếu tia cực tím với máy đọc kết quả điện di Molecular Imager (ChemiDoc XRS+ BIO-RAD) (hình 2.6).

Kết quả phân loại được xác định bởi kích thước của sản phẩm PCR thu được dựa trên các nghiên cứu trước đây [31],[37]:

- Alen 1: 4 vùng lặp lại của đoạn 86bp = 412bp.
- Alen 2: 2 vùng lặp của đoạn 86bp = 240bp.
- Alen 3: 5 vùng lặp của đoạn 86bp = 498bp.
- Alen 4: 3 vùng lặp của đoạn 86bp = 326bp.
- Alen 5: 6 vùng lặp của đoạn 86bp = 584bp.

Do đó, các kiểu gene của gene *IL-1RN* gồm: *IL-1RN* 1/1 (1 vạch 412bp), *IL-1RN* 1/2 (2 vạch 412bp và 240bp), *IL-1RN* 2/2 (1 vạch 240bp), *IL-1RN* 1/3 (2 vạch 412bp và 498bp), *IL-1RN* 1/4 (2 vạch 412bp và 326bp).

Trong đó, Alen 1,3,4,5 được tạo thành một nhóm và được đặt tên là alen dài (long allele, ký hiệu là alen L). Còn alen 2 được phân loại là alen ngắn, có chứa 2 đoạn lặp, ký hiệu là alen 2. Vì vậy, hiện tại ta sẽ có 3 loại đa hình của gene *IL-1RN* với ký hiệu: *IL-1RN* L/L, *IL-1RN* L/2 và *IL-1RN* 2/2 [76],[100].



Hình 2.14. A-Các hình thái của gene *IL-1RN* [5]

B- Kết quả PCR của các kiểu gene *IL-1RN* [76]

2.3. Các tiêu chí đánh giá.

2.3.1. Triệu chứng lâm sàng, đặc điểm nội soi và mô bệnh học

- Triệu chứng lâm sàng: Đau bụng, sụt cân, chán ăn hoặc ăn chậm tiêu, nôn và /hoặc buồn nôn, ói máu và hoặc tiêu phân đen, da xanh – niêm nhạt, sờ khối u thượng vị.

- Tỷ lệ mắc bệnh theo nhóm tuổi, tuổi trung bình mắc UTDD
- Tỷ lệ giới mắc UTDD
- Đặc điểm vị trí u, hình ảnh đại thể của u (phân loại Borrmann).
- Các hình thái mô bệnh học của UTDD (phân loại Lauren).

2.3.2. Tỷ lệ nhiễm *H. pylori* và các yếu tố độc lực của *H. pylori*

- Tỷ lệ nhiễm *H. pylori* ở bệnh nhân UTDD
- Mối liên quan nhiễm *H. pylori* với đặc điểm nội soi của UTDD.
- Mối liên quan nhiễm *H. pylori* các thể MBH của UTDD
- Tỷ lệ *cagA*, *vacA*.
- Mối liên quan giữa các kiểu gene *vacA m1*, *vacA m2* với các thể MBH của UTDD

2.3.3. Tính đa hình của các gene và mối liên quan của chúng

- Tính đa hình của *IL-1B-511*, *IL-1RN*, *IL-8+781* và *TNF-A-308* ở bệnh nhân UTDD.

- Mối liên quan giữa các gene *IL-1B-511*, *IL-1RN*, *IL-8+781* và *TNF-A-308* với tình trạng có nhiễm *H. pylori* và không nhiễm *H. pylori* ở BN UTD

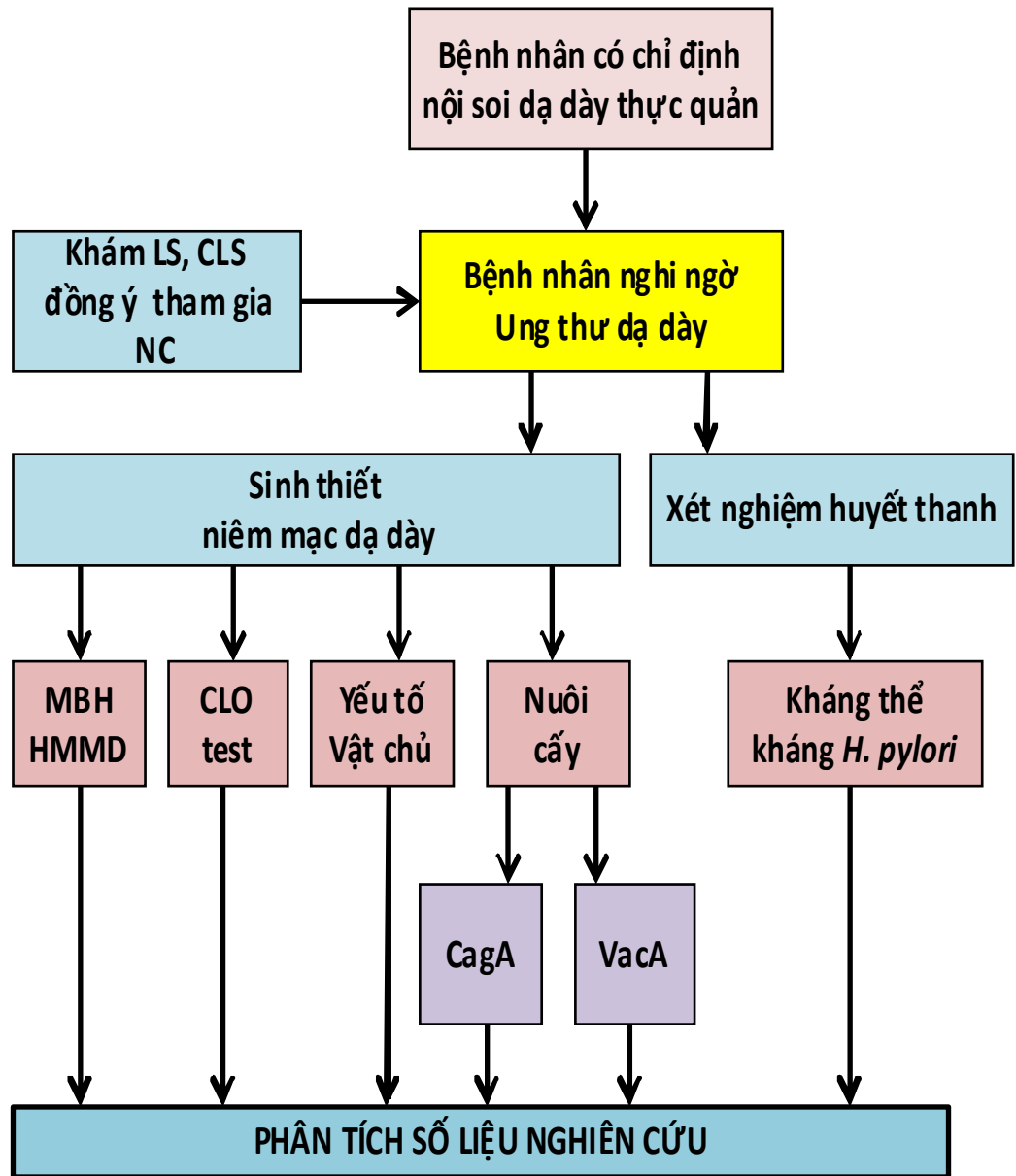
- Mối liên quan giữa các gene *IL-1B-511*, *IL-1RN*, *IL-8+781* và *TNF-A-308* với thể ruột và thể lan tỏa của UTDD.
- Mối liên quan giữa các gene *IL-1B-511*, *IL-1RN*, *IL-8+781* và *TNF-A-308* với BN có *vacA m1* và BN có *vacA m2* UTDD

2.4. Xử lý số liệu

Các số liệu được mã hóa, tính toán được thực hiện trên máy vi tính bằng phần mềm SPSS 22.0.

- Kiểm định χ^2 đánh giá sự khác biệt về tỷ lệ của một thông số.
- Kiểm định phép kiểm Fisher chính xác (Fisher's exact test) đánh giá sự khác biệt về tỷ lệ của một thông số.
- Tỷ suất chênh OR (Odds ratio): đánh giá sự khác biệt giữa 2 nhóm có hay không có nhiễm *H. pylori*, giữa các nhóm *cagA*, *vacA* và giữa thể ruột với thể lan tỏa.
- Kết quả kiểm định được đánh giá là có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

SƠ ĐỒ NGHIÊN CỨU



Sơ đồ 2.1. Sơ đồ nghiên cứu

Chương 3

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Trong thời gian nghiên cứu từ tháng 04/2012 đến 12/2015, chúng tôi đã tiến hành thu thập được 283 bệnh nhân UTDD. Tất cả các bệnh nhân đều được khám lâm sàng, nội soi dạ dày-tá tràng, lấy mẫu sinh thiết, xét nghiệm huyết thanh. Đã có 275 bệnh nhân đủ tiêu chuẩn được chọn vào nhóm nghiên cứu. Sau đây là kết quả cụ thể:

3.1. Đặc điểm chung bệnh nhân UTDD.

3.1.1. Đặc điểm tuổi, giới tính bệnh nhân UTDD.

Bảng 3.1. Phân bố về tuổi ở bệnh nhân UTDD

Nhóm	Số lượng (n)	Tuổi nhỏ nhất	Tuổi lớn nhất	Tuổi trung bình	Độ lệch chuẩn (SD)
Nhóm NC	275	29	87	62,3	12,6

Nhận xét:

Tuổi trung bình của UTDD là: $62,3 \pm 12,6$ (29-87 tuổi).

Tuổi BN thấp nhất là 29 tuổi và BN cao nhất là 87 tuổi.

Bảng 3.2. Phân bố giới tính của nhóm nghiên cứu

Giới tính	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
Nam	215	78,2
Nữ	60	21,8
Tổng cộng	275	100,0

Nhận xét:

Nam chiếm tỷ lệ là 78,2% và nữ chiếm 21,8%.

Tỷ lệ nam/nữ là 3,58.

3.1.2. Đặc điểm về nhóm tuổi bệnh nhân nghiên cứu.

Bảng 3.3. Phân bố theo nhóm tuổi

Nhóm tuổi	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
Dưới 39	14	5,1
40 – 49	29	10,5
50 – 59	71	25,8
60 – 69	75	27,3
Trên 70	86	31,3
Tổng cộng	275	100,0

Nhận xét:

Nhóm dưới 40 tuổi và 40-49 tuổi chiếm tỷ lệ thấp là 5,1% và 10,5%.

BN tăng theo tuổi, nhóm trên 70 tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất là 31,3%.

Bảng 3.4. Phân bố nhóm tuổi theo giới tính

Nhóm tuổi	Nam		Nữ		Giá trị p
	n	%	n	%	
Dưới 39	10	4,7	4	6,7	0,48
40 – 49	26	12,1	3	5,0	
50 – 59	55	25,6	16	26,7	
60 – 69	60	27,9	15	25,0	
Trên 70	64	29,8	22	36,7	
Tổng cộng	215	100,0	60	100,0	

Nhận xét:

Tỷ lệ mắc bệnh tăng dần theo nhóm tuổi tăng ở 2 giới nam và nữ.

Không có sự khác biệt giữa các nhóm tuổi giữa nam và nữ, với $p > 0,05$

3.1.3. Đặc điểm triệu chứng lâm sàng của UTDD

Bảng 3.5. Các triệu chứng lâm sàng ở BN UTDD (n=275)

Triệu chứng lâm sàng	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
Đau vùng thượng vị	233	84,7
Chán ăn và/hoặc ăn chậm tiêu	215	78,2
Gầy sút cân	169	61,5
Buồn nôn và/hoặc nôn	89	32,4
Nôn ra máu và/hoặc tiêu phân đen	67	24,4
Da xanh - niêm mạc nhạt	79	28,7
Sờ khối u thượng vị	12	4,4

Nhận xét:

Trong các triệu chứng, đau bụng thượng vị, chán ăn và/hoặc ăn chậm tiêu và sụt cân là những triệu chứng thường gặp, với tỷ lệ lần lượt là 84,7%; 78,2% và 61,5%. Buồn nôn/nôn, nôn ra máu hoặc đi cầu phân đen và triệu chứng da xanh niêm mạc nhạt chiếm khoảng 1/3 trường hợp và sờ khối u thượng vị chiếm tỷ lệ 4,4%.

3.2. Đặc điểm hình ảnh nội soi của tổn thương và MBH của UTDD

3.2.1. Đặc điểm về vị trí tổn thương của UTDD

Bảng 3.6. Phân bố vị trí tổn thương của UTDD

Vị trí u	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
Hang vị	140	50,9
Góc BCN	52	18,9
HV – Góc BCN	33	12,1
Thân vị	40	14,5
Toàn bộ DD	10	3,6
Tổng cộng	275	100,0

Nhận xét:

Vị trí u vùng hang vị, góc BCN, hang vị-góc BCN, thân vị và toàn bộ dạ dày chiếm tỷ lệ tương ứng là: 51,3%; 19,3%; 11,6%, 14,9% và 2,9%.

3.2.2. Đặc điểm về hình ảnh tổn thương đại thể của UTDD

Kết quả chẩn đoán trên nội soi:

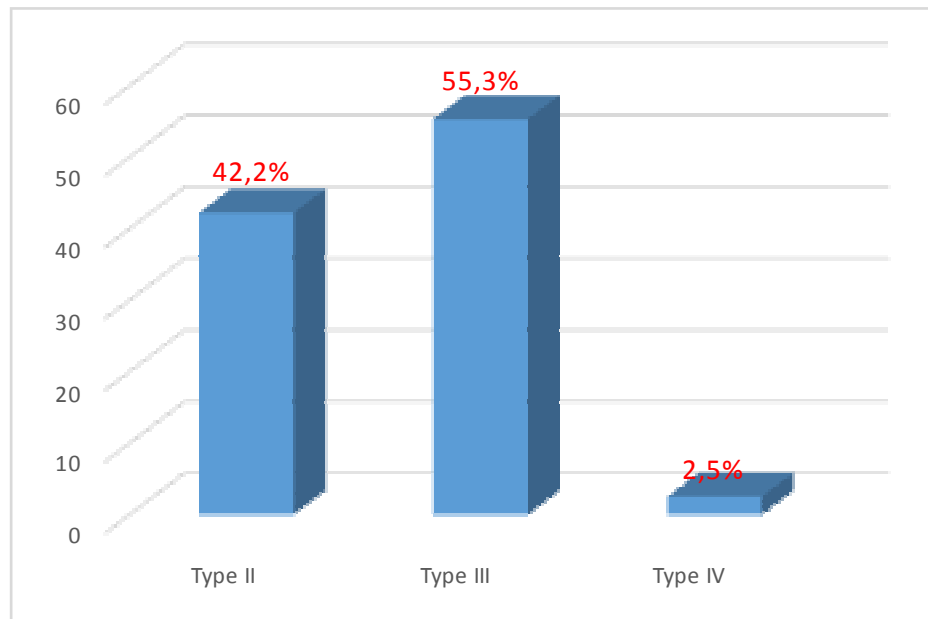
+ Ung thư dạ dày giai đoạn muộn, bao gồm: 273 BN, không có trường hợp nào thuộc tít 1.

+ Ung thư dạ dày giai đoạn sớm: dựa trên hình ảnh nội soi ban đầu có 02 bệnh nhân được chẩn đoán là UTDD giai đoạn sớm: tít 0-IIc (CHN37) và tít 0-III (CHN7). Tuy nhiên, kết quả phẫu thuật xác định u xâm lấn qua lớp dưới niêm mạc (T2) và MBH là ung thư tế bào nhẵn (Sig) và UTBM tuyến biệt hóa kém (por1), nên 02 BN này được xếp vào ung thư giai đoạn muộn tít 2 theo phân loại của Borrmann.

Vì vậy, nhóm nghiên cứu của chúng tôi có 275 BN đều là UTDD giai đoạn muộn.

Bảng 3.7. Phân bố tổn thương đại thể của UTDD

Phân loại Borrmann	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
Tít I	0	0
Tít II	116	42,2
Tít III	152	55,3
Tít IV	7	2,5
Tổng cộng	275	100



Biểu đồ 3.1. Phân bố tổn thương đại thể của UTDD

Nhận xét:

Tổn thương đại thể của UTDD theo phân loại ta có tít III chiếm đa số là 55,3%, tít II chiếm 42,2%, tít IV chiếm 2,5% và không ghi nhận trường hợp nào thuộc tít I.

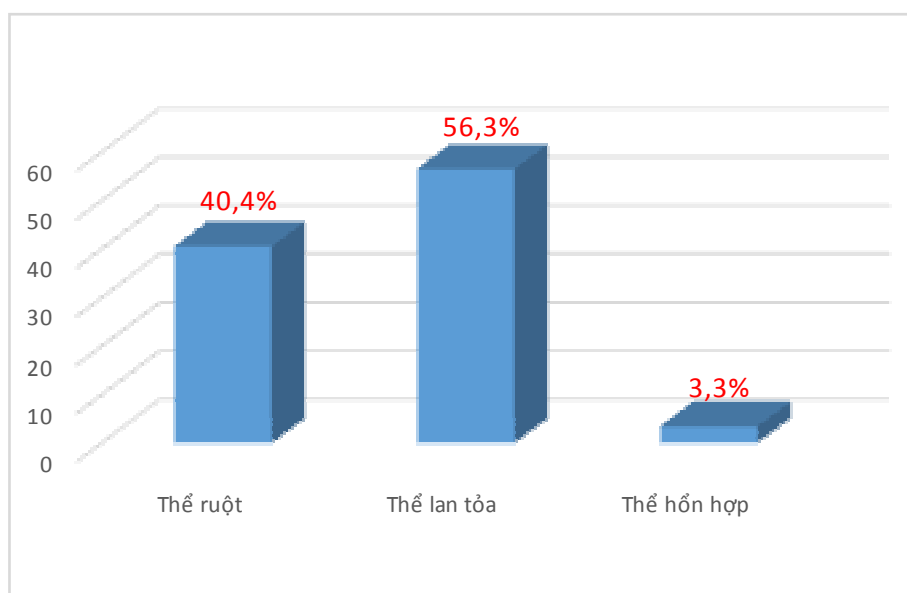
Bảng 3.8. Phân bố tổn thương đại thể theo từng nhóm tuổi

Nhóm tuổi	Phân loại Borrman (n, %)			Giá trị p*
	Tít II	Tít III	Tít IV	
Dưới 39	5 (35,7)	8 (57,2)	1 (7,1)	0,89
40 – 49	11 (37,9)	17 (58,7)	1 (3,4)	
50 – 59	29 (40,9)	40 (56,3)	2 (2,8)	
60 – 69	33 (44,0)	40 (53,3)	2 (2,7)	
Trên 70	38 (44,2)	47 (54,7)	1 (1,2)	
Tổng cộng	116 (42,2)	152 (55,3)	7 (2,5)	

(*: phép kiểm Fisher chính xác – Fisher's exact test)

Nhận xét:

Hình ảnh tổn thương đại thể của UTDD tỳ- III chiếm đa số ở các nhóm tuổi. Không có sự khác biệt về tổn thương đại thể giữa các nhóm tuổi.

3.2.3. Đặc điểm về hình thái MBH của UTDD

Biểu đồ 3.2. Phân bố tỷ lệ MBH theo phân loại Lauren

Bảng 3.9. Phân bố MBH theo Lauren và giới tính

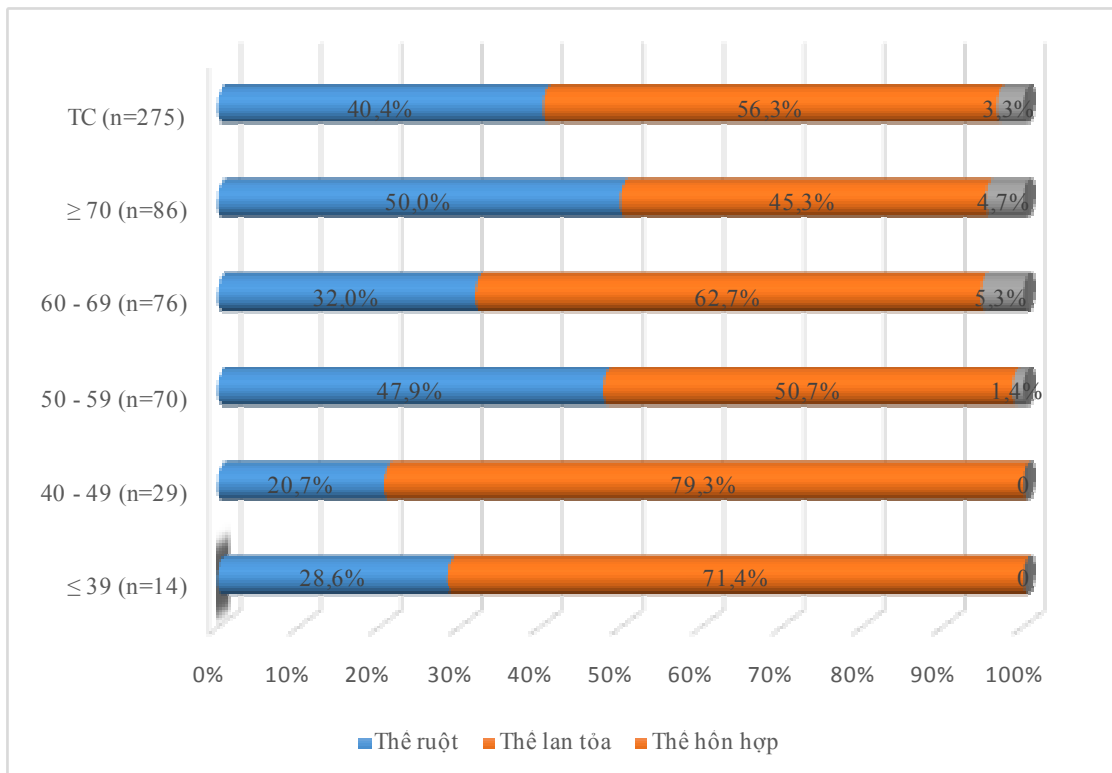
MBH Giới tính	Phân loại theo Lauren (n, %)			Giá trị p
	Thể ruột	Thể lan tỏa	Thể hỗn hợp	
Nam	88 (40,9)	122 (56,7)	5 (2,3)	0,25
Nữ	23 (38,3)	33 (55,0)	4 (6,7)	
Tổng cộng	111(40,4)	155 (56,3)	9 (3,3)	

Nhận xét:

Tỷ lệ thể lan tỏa chiếm ưu thế so với thể ruột (56,4% so với 40,3%), và thể hỗn hợp chiếm 3,3%

Không có sự khác biệt giữa các thể MBH ở 2 giới, với $p > 0,05$

3.2.4. Các mối liên quan giữa MBH với đặc điểm hình ảnh của UTDD



($p = 0,03$ với phép kiểm Fisher chính xác)

Biểu đồ 33. Phân bố tỷ lệ các thể MBH với từng nhóm tuổi

Nhận xét:

Nhóm tuổi <50 (nhóm dưới 40, nhóm 40-49) có tỷ lệ MBH thể lan tỏa cao hơn các nhóm tuổi còn lại và sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Ngược lại, nhóm tuổi trên 70 chiếm tỷ lệ thể ruột cao nhất (50,0%) so với các nhóm tuổi khác và sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

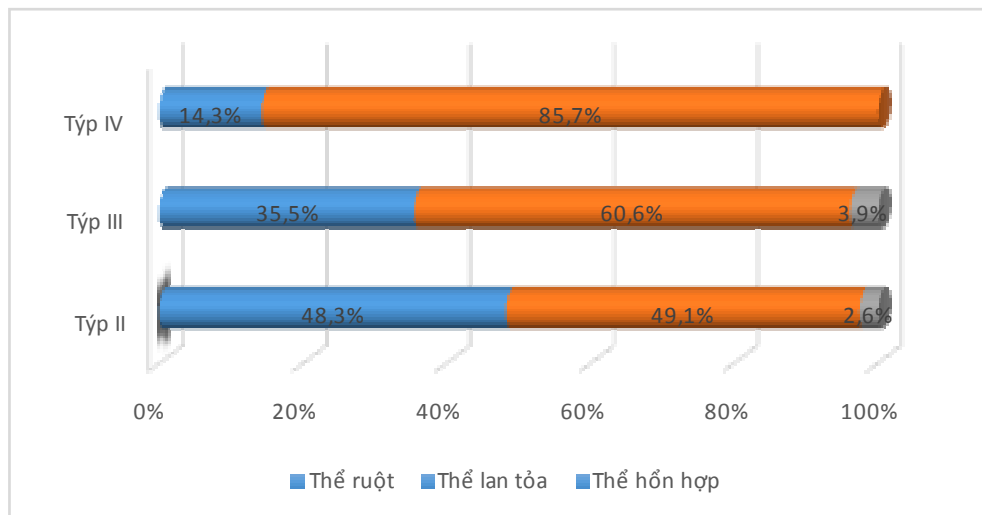
Bảng 3.10. Mối liên quan giữa vị trí u với các thể MBH

Vị trí u	Phân loại theo Lauren (n, %)			Giá trị p*
	Thể ruột	Thể lan tỏa	Thể hỗn hợp	
Hang vị	60 (42,9)	74 (52,9)	6 (4,2)	0,17
Góc BCN	17 (32,7)	34 (64,4)	1 (1,9)	
HV – Góc BCN	18 (54,5)	14 (42,5)	1 (3,0)	
Thân vị	12 (30,0)	28 (70,0)	0	
Toàn bộ DD	4 (40,0)	5 (50,0)	1 (10,0)	
Tổng cộng	111 (40,4)	155 (56,3)	9 (3,3)	

(*: phép kiểm Fisher chính xác – Fisher's exact test)

Nhận xét: Vị trí u ở HV – góc BCN có tỷ lệ thể ruột cao nhất (54,5%) so với các vị trí khác, nhưng không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê, với $p > 0,05$.

Ngược lại, vị trí Thân vị và Góc BCN có hình thái MBH là thể lan tỏa chiếm cao hơn các vị trí tổn thương khác (70% và 64,4%), nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê, với $p > 0,05$.



($p = 0,13$ với phép kiểm Fisher chính xác)

Biểu đồ 3.4. Mối liên quan giữa tổn thương đại thể với các thể MBH

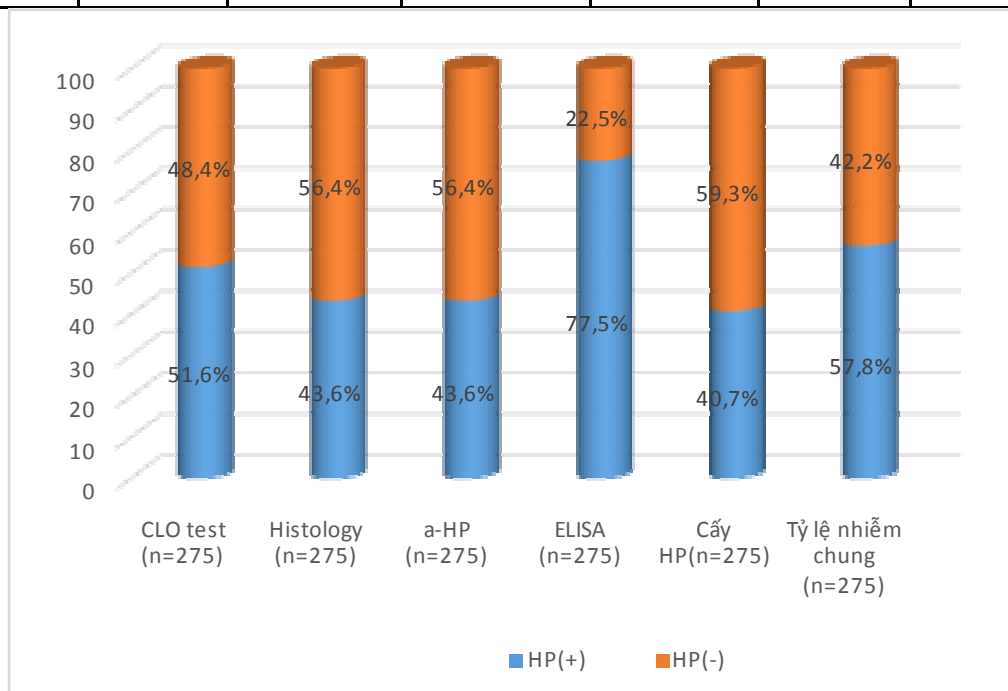
Nhận xét:

Tỷ lệ thể lan tỏa chiếm cao nhất ở tít IV là 85,7% so với các tít còn lại, nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

Ngược lại, tỷ lệ thể ruột ở tít II chiếm 48,3% cao hơn tít III và tít IV, nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

3.3. Khảo sát tình trạng nhiễm *H. pylori* ở bệnh nhân UTDD.**3.3.1. Tỷ lệ XN dương tính với *H. pylori* của các phương pháp****Bảng 3.11. Tỷ lệ *H. pylori* dương tính của các XN (n=275).**

	Urea test	Mô bệnh học	Hóa mô miễn dịch	Huyết thanh	Nuôi cấy	Tỷ lệ <i>H. pylori</i> (+)
Số lượng (n)	142	120	120	213	112	159
Tỷ lệ (%)	51,6	43,6	43,6	77,5	40,7	57,8

**Biểu đồ 3.5. Tỷ lệ XN (+) với *H. pylori* theo các phương pháp****Nhận xét:**

Tỷ lệ nhiễm *H. pylori* chung ở BN UTDD của nhóm NC là 57,8%.

Tỷ lệ phát hiện *H. pylori* của ELISA huyết thanh cao nhất là 77,5% và nuôi cấy có tỷ lệ thấp nhất là 40,7%

3.3.2. Mối liên quan giữa nhiễm *H. pylori* với các đặc điểm của UTDD.

3.3.2.1. Nhiễm *H. pylori* ở 2 giới

Bảng 3.12. So sánh tỷ lệ nhiễm *H. pylori* giữa 2 giới

Giới tính	Nhiễm <i>H. pylori</i> (n, %)		Tổng cộng
	Âm tính	Dương tính	
Nam	94 (43,7)	121 (56,3)	215
Nữ	22 (36,7)	38 (63,3)	60
Giá trị p	0,37		275

Nhận xét:

Tỷ lệ nhiễm *H. pylori* ở giới nữ cao hơn nam giới (63,3% so với 56,3%), nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê, $p > 0,05$.

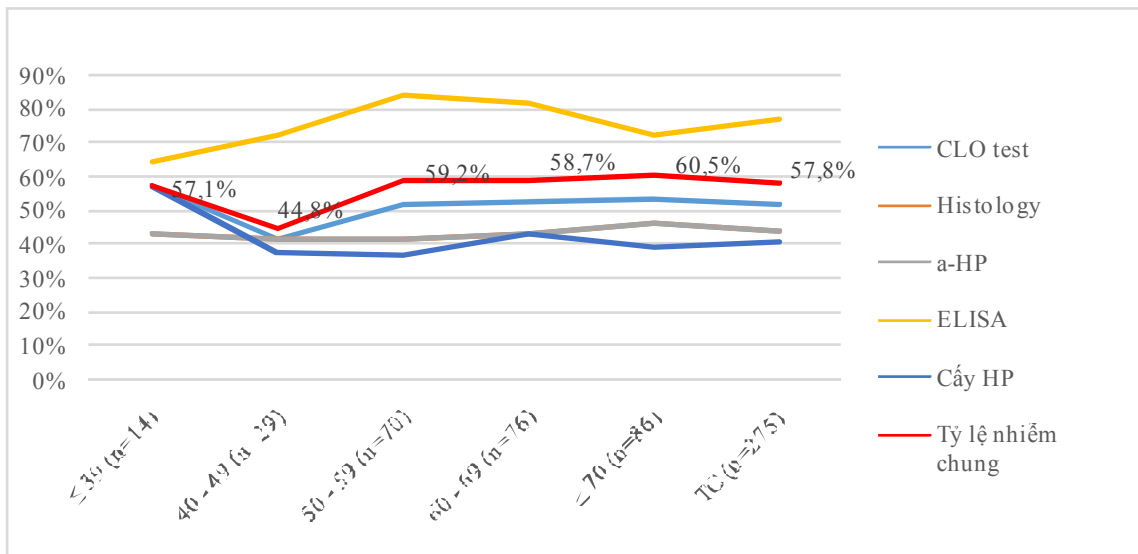
3.3.2.2. Nhiễm *H. pylori* theo mức tuổi bệnh nhân

Bảng 3.13. So sánh tỷ lệ nhiễm *H. pylori* theo từng nhóm tuổi

Nhóm tuổi	Nhiễm <i>H. pylori</i>		Giá trị p
	Âm tính (n, %)	Dương tính (n, %)	
Dưới 39	6 (42,9)	8 (57,1)	0,67
40 - 49	16 (55,2)	13 (44,8)	
50 - 59	29 (40,8)	42 (59,2)	
60 - 69	31 (41,3)	44 (58,7)	
Trên 70	34 (39,5)	52 (60,5)	
Tổng cộng	116 (42,2)	159 (57,8)	

Nhận xét:

Tỷ lệ nhiễm *H. pylori* ở BN UTDD không khác biệt giữa các nhóm tuổi (với $p > 0,05$), trong đó nhóm tuổi nhiễm *H. pylori* cao nhất là trên 70 tuổi chiếm 60,5% và thấp nhất là nhóm tuổi 40 – 49 chiếm 44,8%.



Biểu đồ 3.6. Tỷ lệ *H. pylori* (+) ở các XN theo nhóm tuổi

Nhận xét:

ELISA huyết thanh cho tỷ lệ phát hiện *H. pylori* cao nhất ở các nhóm tuổi.

3.3.2.3. Tỷ lệ nhiễm *H. pylori* theo vị trí u

Bảng 3.14. So sánh tỷ lệ nhiễm *H. pylori* theo vị trí u

Vị trí u	Nhiễm <i>H. pylori</i>		Giá trị p
	Âm tính (n, %)	Dương tính (n, %)	
Hang vị	54 (38,6)	86 (61,4)	0,33
Góc BCN	19 (36,5)	33 (63,5)	
HV – Góc BCN	17 (51,5)	16 (47,5)	
Thân vị	21 (52,5)	19 (47,5)	
Toàn bộ DD	5 (50,0)	5 (50,0)	
Tổng cộng	116 (42,2)	159 (57,8)	

Nhận xét:

Tỷ lệ nhiễm *H. pylori* vùng Hang vị và góc BCN cao hơn các vị trí khác, tương ứng là: 61,4% và 63,5%, nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê, $p > 0,05$.

3.3.2.4. Tỷ lệ nhiễm *H. pylori* với hình ảnh đại thể UTDD

Bảng 3.15. So sánh tỷ lệ nhiễm *H. pylori* theo tổn thương đại thể

Tổn thương đại thể	Nhiễm <i>H. pylori</i> (n, %)		Tổng cộng
	Âm tính	Dương tính	
Týp II	35 (30,2)	81 (69,8)	116
Týp III	79 (52,0)	73 (48,0)	152
Týp IV	2 (28,6)	5 (71,4)	7
Giá trị p	0,001		275

Nhận xét:

Tỷ lệ nhiễm *H. pylori* ở UTDD týp II, IV cao so với tỷ lệ nhiễm *H. pylori* ở UTDD týp III và sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

3.3.2.5. Tỷ lệ nhiễm *H. pylori* với mô bệnh học

Bảng 3.16. So sánh tỷ lệ nhiễm *H. pylori* ở các thể MBH.

MBH	Nhiễm <i>H. pylori</i> (n, %)		Tổng cộng
	Âm tính	Dương tính	
Thể ruột	49 (44,1)	62 (55,9)	111
Thể lan tỏa	64 (41,3)	91 (58,7)	155
Thể hỗn hợp	3 (33,3)	6 (66,7)	9
Giá trị p	0,77		275

Nhận xét:

Không có sự khác biệt về tỷ lệ nhiễm *H. pylori* giữa thể ruột và thể lan tỏa (55,9% so với 58,7%), với $p > 0,05$.

3.4. Các yếu tố độc lực *cagA*, *vacA* của *H. pylori* của nhóm NC

3.4.1. Phân bố các týp *cagA* của *H. pylori*.

Từ kết quả nuôi cấy, chúng tôi đã lấy các mẫu có *H. pylori* dương tính (n = 112) để xét nghiệm về *cagA* và *vacA*. Sau đây là kết quả cụ thể:

Bảng 3.17. Tỷ lệ và phân bố các týp *cagA* của *H. pylori*

Tỷ lệ và phân týp <i>cagA</i>	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
Tỷ lệ <i>cagA</i> (+)	112/112	100
Phân týp <i>cagA</i>		
<i>cagA</i> týp Đông Á	110/112	98,2
<i>cagA</i> týp phương Tây	2/112	1,8
Tổng cộng	112/112	100

Nhận xét:

Tỷ lệ *cagA* dương tính 100%.

cagA týp Đông Á chiếm tỷ lệ là 98,2%.

cagA týp phương Tây ở UTDD chiếm tỷ lệ là 1,8%.

3.4.2. Mối liên quan giữa các týp *cagA* với phân loại MBH**Bảng 3.18. Liên quan giữa các týp *cagA* với thể ruột và thể lan tỏa**

Gene <i>cagA</i>	Phân loại theo Lauren (n, %)			Tổng cộng
	Thể ruột	Thể lan tỏa	Thể hỗn hợp	
<i>cagA</i> týp Đông Á	45 (40,9)	61 (55,5)	4 (3,6)	110
<i>cagA</i> týp phương Tây	0	2 (100)	0	2
Giá trị p *	0,54			112

(* phép kiểm Fisher chính xác)

Nhận xét:

Các BN UTDD nhiễm *H. pylori* có *cagA* týp Đông Á có hình thái MBH thể lan tỏa chiếm 55,5%, thể ruột chiếm 40,9% và thể hỗn hợp chiếm 3,6%.

Không có sự khác biệt về sự phân bố tỷ lệ *cagA* Đông Á và *cagA* phương Tây ở các thể MBH, với $p > 0,05$.

Có 2/2 trường hợp, chiếm 100% là *cagA* phương Tây ở thể lan tỏa.

Bảng 3.19. Thông tin của một số chủng *H. pylori* đã giải mã toàn bộ gene *cagA*

Số chủng (n=14)	Bệnh lý	EPIYA Motif	<i>cagA</i> Kiểu gen	Chiều dài của <i>acagA</i> (bp)	Kích thước protein (aa)	Mức tương đồng với chủng F32 (%) [*]	Mức tương đồng với chủng 26695 (%) ^{**}
CHC06	UTDD	ABD	EastAsian	3546	1182	94.3	86.6
CHC38	UTDD	ABD	EastAsian	3546	1182	94.4	86.3
CHC40	UTDD	ABD	EastAsian	3546	1182	94.7	86.1
CHC62	UTDD	ABD	EastAsian	3531	1177	95.9	86.5
CHC65	UTDD	ABD	EastAsian	3546	1182	94.7	86.5
CHC66	UTDD	ABD	EastAsian	3549	1183	94.6	86.7
CHC68	UTDD	ABD	EastAsian	3531	1177	95.0	86.5
CHC74	UTDD	ABD	EastAsian	3555	1185	95.2	86.9
CHC77	UTDD	ABD	EastAsian	3546	1182	94.7	86.6
CHN08	UTDD	ABD	EastAsian	3549	1183	95.3	86.0
CHN12	UTDD	ABD	EastAsian	3543	1181	94.4	86.3
CHN20	UTDD	ABD	EastAsian	3543	1181	94.3	86.1
CHN22	UTDD	ABD	EastAsian	3585	1195	95.0	86.6
CHN36	UTDD	ABD	EastAsian	3528	1176	96.4	86.3

Ghi chú:

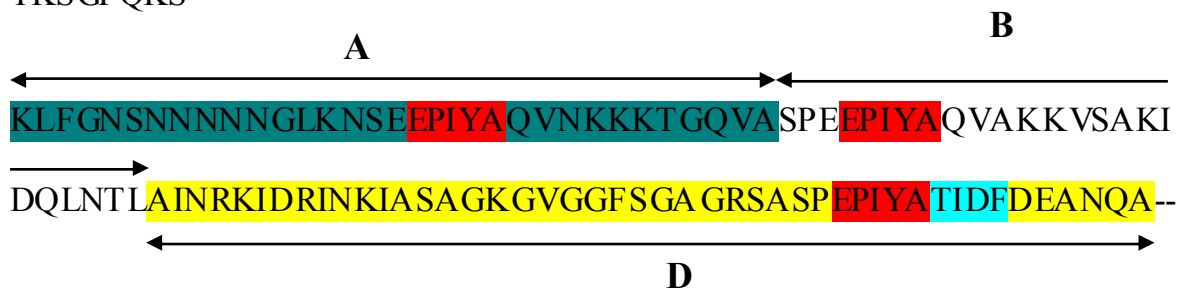
(*: Mức độ tương đồng với chủng *cagA* tít Đông Á (F32) phân lập từ Nhật Bản

** : Mức tương đồng với chủng *cagA* tít Phương Tây (26695) phân lập từ Mỹ)

Một số hình ảnh minh họa về giải trình tự DNA của gene *cagA*: motif

>VietNam*H. pylori*- No: CHC6: East Asian type *cagA*: ABD

MTNETIDQTTTPDQTLNPTDFVPQRFINNLQVAFLKVDNAVASFDPDQKPIV
 DKNDRDNRQAFEKISQLREEYANKAIKNPTKKNQYFSDFINKSNDLINKDN
 LIAVDSSVDSFKKF GDQRYQIFTSWVSLQKDPSKINTQTIQNFMENIIQPPISD
 DKEKA EFLRS AKQSFA GIIIGNQIRSDQKFMGVFDESLKERQEAEKNAEPAG
 DWLDIFLSFVFNKKQSSDLKETLHQEP RPDFEQNLA TTTTDDIQGLPPEARDL
 LDERGNFSKFTLGDM EMLDVEGVA DNDPNYKFNQLLIHNNA LSSVLMGGH
 SSIPEEV SLLYGDNGGPEARHDW NATVGYKNQQGNNVATLINAHL YNGS
 GLVIA GNEDGIKNPSFYLKEDQLTGSQRALSQEEIRNKMDFMELARNNA
 KLDNLSEKEKEKFQTEIKNFQKDRKAYLDA LGNDHVAFVSKKDPKHLALV
 TEFNGEVS YTLKDYGKKQDKALDGEVKTTLQGNLKYDGVMFVNYSNFK
 YTNASKSPDKGVGTTNGVSHLEANFSKVA VFNLPLNNLAITNYIRRDLED
 KLWAKGLSPQEANKLIKDFLNSNKELVGKVVNFNQA VA EAKNIGNYDEVK
 KA QKDLEKSLRKREHLEKEVAKKLESRND SKNRMEAKA QANSQKDKIFAL
 INKEASKEARAAAFDPNLK GIRSELSDKLENINKNLKDFGKSFDELKNGKN
 NDFSKAEETLKALKDSVKDLGINPEWISKIENLNAALNDFKNGKNKDFSKV
 TQVKS DLENSIKDVIINQKITDKVDKLNQA VSETKLTGDFSKVEQALA ELKS
 LSLDQKNESFN VGKNSDLQSVRDSVRGTLVGNGLSKTEATKLSKNFSDIRK
 ELSE **KLFGNSNNNNNGLKNSE EPIYA QVNKKKTGQVASPE EPIYA QVAKKV**
SAKIDQLNEATLAINRKIDRINKIASAGKGVGGFSGA GRSASP EPIYA TIDFD
EANQA GFPLRRYAGVNDLSKVGLSREQELTRRIGDLSQAVSEAKIGHFDKL
 EQKIDELKDSTKNNALKLCAESVKQVPTGLQAKLDNYATNSHTRINSNVKN
 GTINEKVTGMLTQKNPEWLKLVNDKIVAHNVGSAHLSEYDKIGFNQKNMK
 DYSDFKFKSTKLNNAVKDIKSNFVQFLTNAFSQGSYNLMKANVEHGKNT
 TKSGFQKS

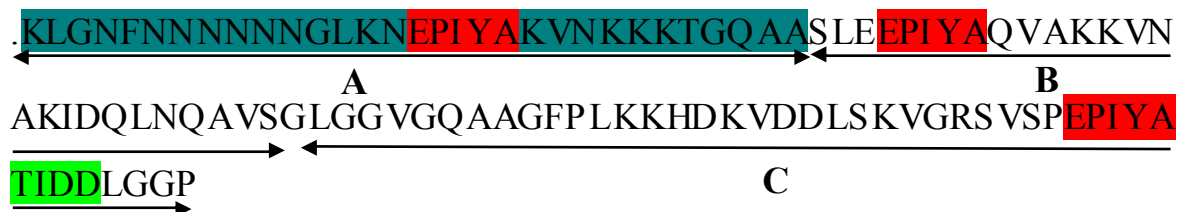


Hình 3.1. Giải trình tự toàn bộ gene *cagA* tít Đông Á: motif ABD

BN Lê Văn T. 60t chủng *H. pylori* số 02/112: *cagA* tít Đông Á

>VietNam*H. pylori*-No: CHN13 Western type *cagA*: ABC

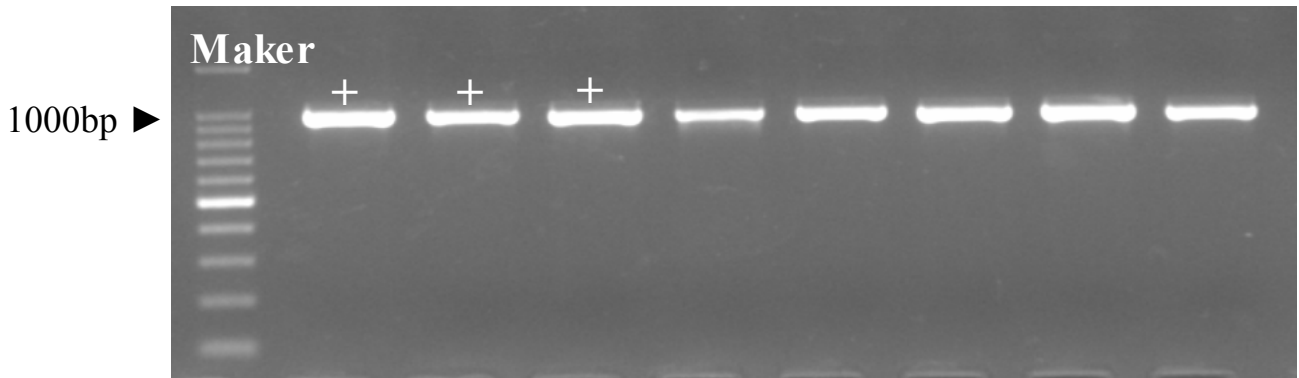
MTNETINQQPQTEAAFNPPQFINNLQVAFLKVDNAVASYDPDQKPIID
 KNDRDNRQAFDGLSQLREEYSNKAIKNPTKKNQYFSDFIDKSNNLINK
 DALIDVESSTKSFQKFGDQRYRIFTSWVSHQNDPSKINTGSIRNFMENII
 QPPIPDDKEKAFLKS AKQSF AGIIVNQIRTDQKFMGVFDESLKERQE
 AEKNGGPTGGDWLDIFLSFIFDKKQSSDVKEAINQEPVPHVQPDIATT
 TTHIQGLPPESRDLLDERGNFSKFTLGDMEMLDVEGVADIDPNYKFN
 QLLIHNNALSSVLMGSHNGIEPEKVSLLYAGNGGFGAKHDWNATVG
 YKNQQGNNVATIINVHMKNGSGLVIAGGEKGINNPSFYLKEDQLTG
 SQRALSQEEIQNKIDFMEFLAKNNAKLDNLSVKEKEKFQNEIKDFQKD
 SKAYLDALGNDRIAFVSKKDTKHSALITEFGNGDLSYTLKDYGKKAD
 KALDREKNVTLQGNLKHGVMFVDYSNFKYTNASKSPDKGVGATN
 GVSHLDAGFSKVAVFNLPDLNNLAITSLIRQDLEDKLATKGLSLQEAN
 KLIKDFLSNNKELVGKALNFNQAVAEAKNTGN YDEVKKAQKDLEKS
 LRKREHLEKEVAKNLESKSGNKNKMEAKSQANSQKDEIFALINKEAN
 KDARAIAYASNLKGIKRELSDKLENVNKNLKDFS KSFDEFKNGKNKD
 FSKAEETLKALKGSVKDLGINPEWISKVENLNAALNEFKNGKNKDFS
 KVTQAKSDLESSVKDVIINQKVTDKVDNLSSAVSVAKATGDFSRVEQ
 ALADLKNFSKDQLAQAQKNEDFNTGKNSALYQSVKNGVNGTLVG
 NGLSKAEATTLKSNFSDIKKELNAKLGNFNNNNNNGLKN **EPIYA** KVN
 KKKTGQAASLE **EPIYA**QVAKKVN AKIDQLNQAVSGLGGVGQAAGFP
 LKKHDKVDDL SKVGRSVSP **EPIYA** **TIDD**LGPPFLKRHDKVGDLSKV
 GLSRNQELAQKIDQLNQAVSEAKAGFFGNLEQTIDNLKDSAKNNPVN
 LWAESAKKVPASLSAKLDNYATNSHIRIDSNIKNGAINEKATGMLTQ
 KNPEWLKLVNDKIVAHNVGSVPLSEYDKIGFNQKNMKDYSDSFKFST
 KLNNAVKDIKPGFTQFLTNAFSTGYCYCLAREN AEHGIKNVNTKGGFQ
 KS



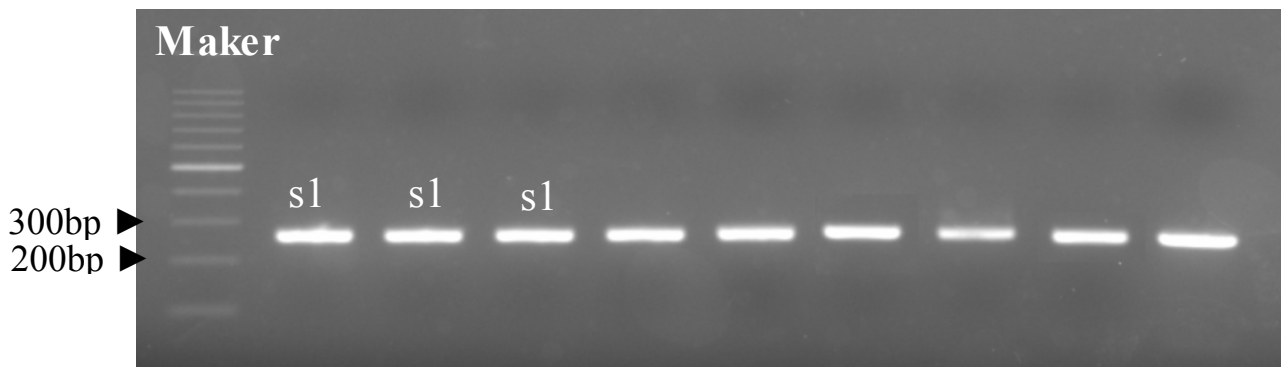
Hình 3.2. Giải trình tự toàn bộ gene *cagA* tít Phương Tây: motif ABD

BN Nguyễn Duy Đ 81t chủng *H. pylori* số 79/112: *cagA* tít phương Tây

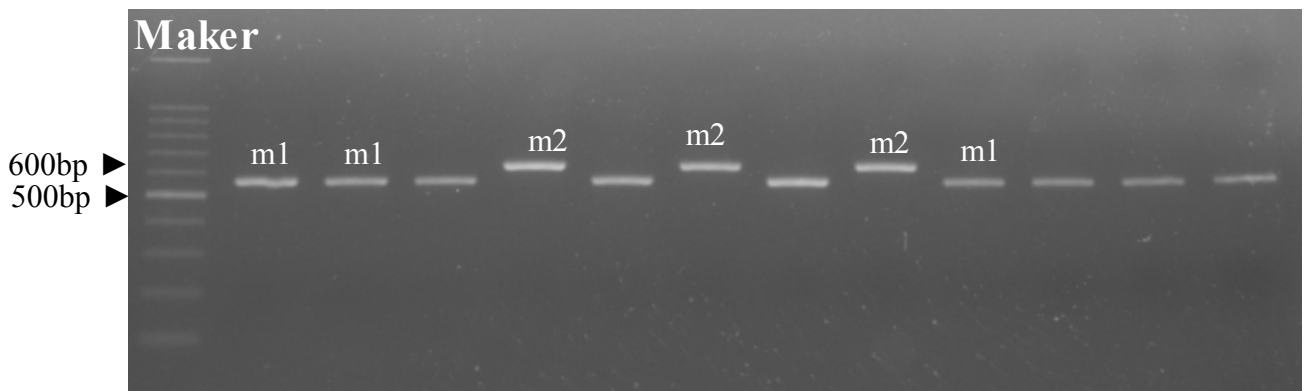
Một số hình ảnh minh họa về kết quả điện di do CagA và VacA



Hình 3.3. Kết quả điện di CagA trong nghiên cứu



Hình 3.4. Kết quả điện di VacA s1 trong nghiên cứu



Hình 3.5. Kết quả điện di VacA m1, m2 trong nghiên cứu

3.4.3. Tỷ lệ và phân bố các tít *vacA s/m* của *H. pylori*

Bảng 3.20. Tỷ lệ *vacA s1, s2* và *vacA m1, m2* của *H. pylori*

Kiểu gene	Nhóm NC	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
<i>vacA s1</i>		112/112	100,0
<i>vacA s2</i>		0	0
<i>vacA m1</i>		77/112	68,8
<i>vacA m2</i>		35/112	31,2
Tổng cộng		112/112	100,0

Nhận xét:

vacA s1 chiếm 100%, không BN nào có *vacA s2*.

Tỷ lệ *vacA m1, vacA m2* tương ứng là: 68,8% và 31,2%.

3.4.4. Mối liên quan giữa *vacA m* với các đặc điểm UTDD.

Bảng 3.21. Mối liên quan giữa tỷ lệ *vacA m1, m2* và giới tính

Kiểu gene	<i>vacA</i> (n, %)		Tổng cộng
	<i>vacA m1</i>	<i>vacA m2</i>	
Nam	59 (70,2)	25 (29,8)	84 (100)
Nữ	18 (64,3)	10 (35,7)	28 (100)
Giá trị p	0,56		112

Nhận xét:

Tỷ lệ *vacA m1* ở nam và nữ chiếm tương ứng là 70,2% và 64,3%.

Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỷ lệ *vacA m1, vacA m2* phân bố ở nam và nữ với $p > 0,05$

Bảng 3.22. So sánh tỷ lệ các kiểu gene *vacA m* ở từng nhóm tuổi

Nhóm tuổi	<i>Gene vacA</i>		Giá trị p
	<i>vacA m1</i> (n, %)	<i>vacA m2</i> (n, %)	
Dưới 39	6 (75,0)	2 (25,0)	0,31
40 - 49	9 (81,8)	2 (18,2)	
50 - 59	16 (61,5)	10 (38,5)	
60 - 69	26 (78,8)	7 (21,2)	
Trên 70	20 (58,8)	14 (41,2)	
Tổng cộng	77/112 (68,8)	35/112 (31,3)	

Nhận xét:

Tỷ lệ *vacA m1* chiếm cao ở nhóm tuổi 40-49 so với các nhóm tuổi khác nhưng sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

Nhóm tuổi trên 70, tỷ lệ *vacA m1* chiếm 58,8% và *vacA m2* là 41,2%

3.4.5. Sự phân bố *vacA m1* và *vacA m2* so với vị trí tổn thương và MBH

Bảng 3.23. So sánh tỷ lệ các kiểu gene *vacA m* theo vị trí khối u

Vị trí u	<i>Gene vacA</i>		Giá trị P*
	<i>vacA m1</i> (n, %)	<i>vacA m2</i> (n, %)	
Hang vị	39 (66,1)	20 (33,9)	0,59
Góc BCN	20 (76,9)	6 (23,1)	
HV – Góc BCN	6 (54,5)	5 (45,5)	
Thân vị	8 (66,7)	4 (33,3)	
Toàn bộ DD	4 (100)	0 (0)	
Tổng cộng	77/112 (68,8)	35/112 (31,3)	

(*: phép kiểm Fisher chính xác)

Nhận xét:

Tỷ lệ *vacA m1* chiếm đa số ở các vị trí u so với *vacA m2*.

Tỷ lệ *vacA m1* cao nhất ở vị trí Toàn bộ DD là 100% và thấp nhất là vị trí HV – Góc BCN là 54,5% so với các vị trí khác nhưng sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

Bảng 3.24. So sánh tỷ lệ các kiểu gene *vacA m* với các thể MBH

Kiểu gene	Phân loại theo Lauren		
	Thể ruột (n, %)	Thể lan tỏa (n, %)	Thể hỗn hợp (n, %)
<i>vacA m1</i> (n= 77)	30/77 (39,0)	45/77 (58,4)	2/77 (2,6)
<i>vacA m2</i> (n= 35)	15/35 (42,9)	18/35 (51,4)	2/35 (5,7)
Giá trị p*	0,62		

(*: phép kiểm Fisher chính xác)

Nhận xét:

BN UTDD nhiễm *H. pylori* mang chủng *vacA m1* có hình thái MBH là thể ruột chiếm 39,0%, thể lan tỏa chiếm 58,4% và tương tự ở chủng *H. pylori* mang kiểu *vacA m2* thể ruột chiếm 42,9%, thể lan tỏa 51,4%.

Không có sự khác biệt về sự phân bố gene *vacA m1*, *m2* ở 2 thể ruột và thể lan tỏa.

3.5. YẾU TỐ VẬT CHỦ TRONG UNG THƯ DẠ DÀY

Theo chương trình nghiên cứu, chúng tôi tiến hành phân tích các SNP: *IL-1B-511*, *IL-1RN*, *IL-8 +781*, *TNF- α -308* ở BN UTDD.

3.5.1. Phân bố tỷ lệ các kiểu gene *IL-1B-511*, *IL-1RN*, *IL-8 +781*, *TNF-A -308* trong UTDD.

Bảng 3.25. Phân bố tỷ lệ của các kiểu gene

Gene/ kiểu gen		Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
<i>IL-1B-511</i> (n=275)	C/C	62	22,5
	C/T	143	52,0
	T/T	70	25,5
	Alen T	283	51,3
<i>IL-1RN</i> (n=275)	1/1	229	83,3
	1/2	39	14,2
	1/3	2	0,7
	2/2	3	1,1
	3/3	2	0,7
	*1/2+2/2	45	8,2
<i>IL-8 +781</i> (n=271)	C/C	125	46,1
	C/T	113	41,7
	T/T	33	12,2
	Alen T	179	33,0
<i>TNF -A -308</i> (n=275)	G/G	184	66,9
	G/A	88	32,0
	A/A	3	1,1
	Alen A	94	17,1

Nhận xét:

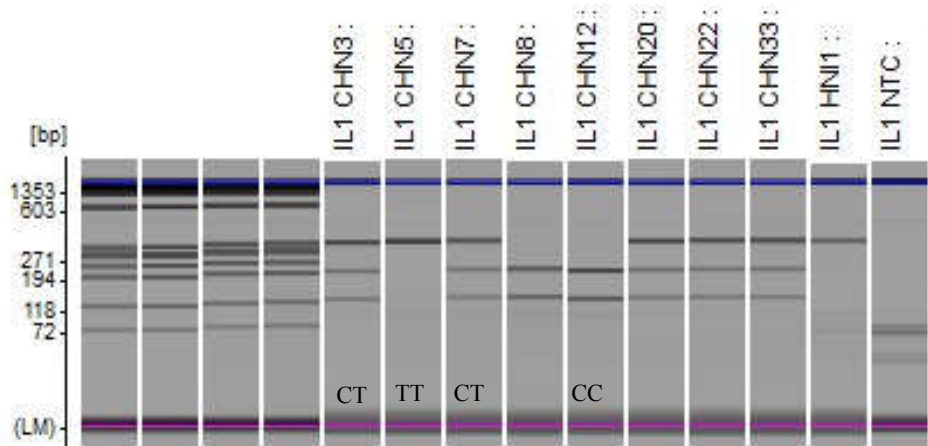
Alen T của *IL-1B -511* chiếm 51,3%

Alen 2 của *IL-1RN* chiếm 8,2%

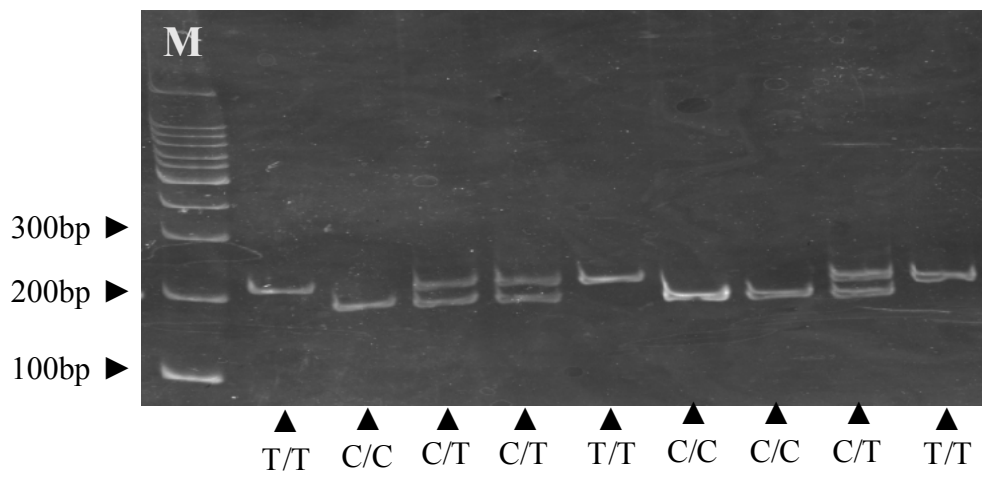
Alen T của *IL-8+781* chiếm 33,0%

Alen A của *TNF-A-308* chiếm 17,1%

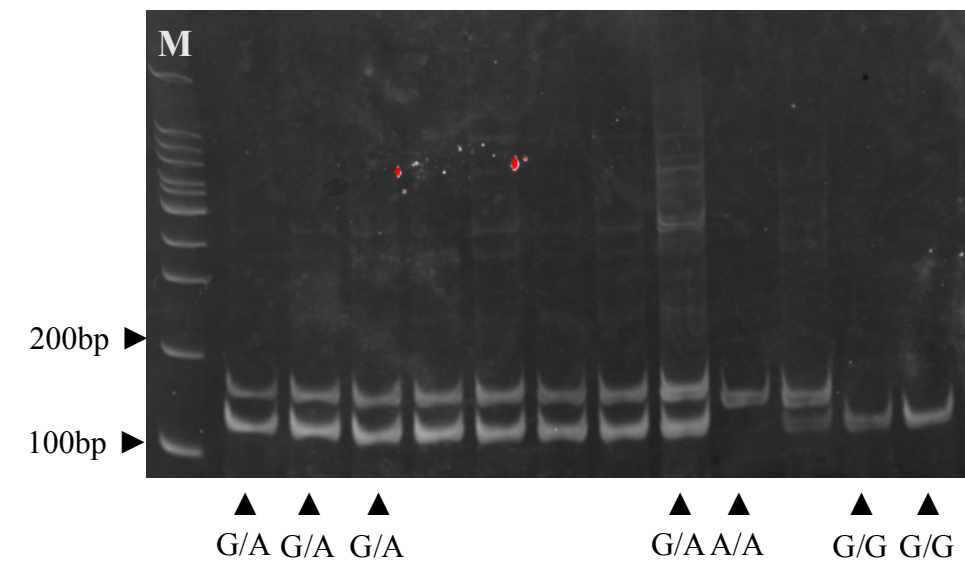
Một số hình ảnh kết quả trong nghiên cứu



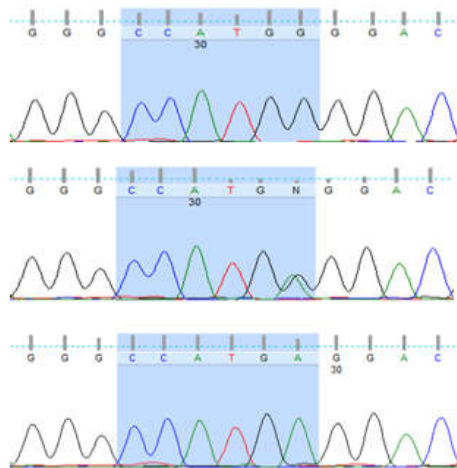
Hình 3.6. Kết quả các kiểu hình của gene *IL-1B-511* đọc trên hệ thống điện di mao quản với độ phân giải cao



Hình 3.7. Kết quả các kiểu hình *IL-8+781* trong NC



Hình 3.8. Kết quả các kiểu hình *TNF-A-308* trong NC



Hình 3.9. Kết quả kiểm tra các SNP của gene *TNF-A-308* bằng hệ thống Sequencing ABI 100

3.5.2. So sánh tính đa hình của *IL-1B-511*, *IL-1RN*, *IL-8 +781*, *TNF-A -308* giữa nam và nữ

Bảng 3.26. So sánh tỷ lệ các kiểu gene ở 2 giới

Giới tính		Nam	Nữ	OR (KTC 95%)	Giá trị p
Gene/kiểu gene		(n, %)	(n, %)		
<i>IL-1-511</i> (n=275)	C/C	49 (22,8)	13 (21,7)	1	
	C/T	111 (51,6)	32 (53,3)	1,0 (0,5-2,2)	0,80
	T/T	55 (25,6)	15 (25,0)	1,0 (0,4-2,3)	1,0
	Alen T	221 (51,4)	62 (51,6)	1,0 (0,5-2,0)	0,80
<i>IL-1RN</i> (n=275)	1/1	178(82,8)	51 (85,0)	1	
	1/2	31(14,4)	8 (13,3)	0,9 (0,3-2,0)	0,80
	1/3	2 (0,9)	0	0	
	2/2	3 (1,4)	0	0	
	3/3	1(0,5)	1(1,7)	3,4 (0,2-56,7)	0,40*
	*2/2+2/2	37(8,6)	8 (6,7)	0,7 (0,3-1,7)	0,50
<i>IL-8+781</i> (n=271)	C/C	101 (47,4)	24 (41,4)	1	
	C/T	84 (39,4)	29 (50,0)	1,4 (0,7-2,6)	0,20
	T/T	28 (13,1)	5 (8,6)	0,7 (0,2-2,1)	0,50
	Alen T	142 (32,8)	39 (33,6)	1,1 (0,6-2,0)	0,60
<i>TNF-A-308</i> (n=275)	G/G	145 (67,4)	39 (65,0)	1	
	G/A	68 (31,6)	20 (33,3)	1,0 (0,5-2,0)	0,70
	A/A	2 (0,9)	1 (1,7)	1,8 (0,1-21,0)	1,0*
	Alen A	72 (16,7)	22 (16,7)	1,1 (0,6-2,0)	0,60

(*: phép kiểm Fisher chính xác)

Nhận xét: Không có sự khác biệt về tính đa hình các kiểu gene *IL-1B-511*, *IL-8+781*, *TNF-A-308* giữa nam và nữ ($p > 0,05$).

3.5.3. So sánh tính đa hình của *IL-1B-511*, *IL-1RN*, *IL-8+781*, *TNF-A-308* với tình trạng nhiễm và không nhiễm *H. pylori* của nhóm NC

Bảng 3.27. So sánh tỷ lệ các kiểu gene giữa *H. pylori* (+) và *H. pylori* (-)

<i>H. pylori</i>		<i>H. pylori</i> (-)	<i>H. pylori</i> (+)	OR (KTC 95%)	Giá trị p
Gene/kiểu gene		(n, %)	(n, %)		
<i>IL-1B-511</i> (n=275)	C/C	30 (25,9)	32 (20,1)	1	
	C/T	55 (47,4)	88 (55,3)	1,5 (0,8-2,7)	0,10
	T/T	31 (26,7)	39 (24,5)	1,2 (0,6-2,4)	0,60
	*/T+T/T	86	127	1,4 (0,8-2,4)	0,20
<i>IL-1RN</i> (n=275)	1/1	91 (78,4)	138 (86,8)	1	
	1/2	19 (16,4)	20 (12,6)	0,7 (0,3-1,3)	0,30
	1/3	1 (0,9)	1 (0,6)	0,6 (0,04-10,6)	1,0*
	2/2	3 (2,6)	0	0	
	3/3	2 (1,7)	0	0	
	*/2+2/2	22	20	0,5 (0,3-1,1)	0,10
<i>IL-8+781</i> (n=271)	C/C	52 (44,8)	73 (47,1)	1	
	C/T	44 (37,9)	69 (44,5)	1,1 (0,6-1,8)	0,60
	T/T	20 (17,2)	13 (8,4)	0,4 (0,2-1,0)	0,05
	*/T+T/T	64	82	0,9 (0,5-1,4)	0,70
<i>TNF-A-308</i> (n=275)	G/G	75 (64,7)	109 (68,6)	1	
	G/A	39 (33,6)	49 (30,8)	0,8 (0,5-1,4)	0,50
	A/A	2 (1,7)	1 (0,6)	0,3 (0,03-3,8)	0,50*
	*/A+A/A	41	50	0,8 (0,5-1,3)	0,40

(*: phép kiểm Fisher chính xác)

Nhận xét: Sự đa hình của các kiểu gene không có sự khác biệt giữa 2 nhóm *H. pylori* (+) và *H. pylori* (-) với $p > 0,05$.

Kiểu gene *IL-1RN* 2/2 và 3/3 chỉ thấy xuất hiện ở nhóm *H. pylori* (-).

3.5.4. So sánh tính đa hình của *IL-1B-511*, *IL-1RN*, *IL-8+781*, *TNF-A-308* giữa thể ruột và thể lan tỏa.

Bảng 3.28. So sánh tỷ lệ các kiểu gene giữa thể ruột và thể lan tỏa

Kiểu gene \ MBH		Thể ruột (n, %)	Thể lan tỏa (n, %)	OR(95%CI)	Giá trị P
<i>IL-1B-511</i> (n=266)	C/C	26 (23,4)	35 (22,6)	1	
	C/T	56 (50,5)	80 (51,6)	0,9 (0,5-1,7)	0,80
	T/T	29 (25,9)	40 (25,8)	1,0 (0,5-2,1)	1,0
	*/T+T/T	85	120	1,0 (0,6-1,9)	0,80
<i>IL-1RN</i> (n=266)	1/1	91 (82,0)	131 (84,6)	1	
	1/2	17 (15,3)	22 (14,2)	0,9 (0,4-1,8)	0,70
	1/3	1 (0,9)	1 (0,6)	0,7 (0,04-11)	1,0*
	2/2	1 (0,9)	1 (0,6)	0,7(0,04-11)	1,0*
	3/3	1 (0,9)	0	0	
	*/2+2/2	18	23	0,8 (0,4-1,7)	0,70
<i>IL-8 +781</i> (n=262)	C/C	49 (45,0)	71 (46,4)	1	
	C/T	43 (39,4)	67(43,8)	1,0 (0,6-1,8)	0,70
	T/T	17 (15,6)	15 (9,8)	0,6 (0,2-1,3)	0,20
	*/T+T/T	60	82	0,9 (0,5-1,5)	0,80
<i>TNF -A</i> -308 (n=266)	G/G	71 (64,0)	108 (69,7)	1	
	G/A	39 (35,1)	45 (29,0)	0,7 (0,4-1,2)	0,30
	A/A	1 (0,9)	2 (1,3)	1,3 (0,1-14)	1,0*
	*/A+A/A	40	47	0,7 (0,4-1,2)	0,30

(*: phép kiểm Fisher chính xác)

Nhận xét: Không có sự khác biệt các kiểu gene giữa thể ruột và thể lan tỏa ($p > 0,05$). Kiểu gene IL-1RN 3/3 chỉ thấy xuất hiện ở thể ruột.

3.5.5. So sánh tính đa hình của IL-1B-511, IL-1RN, IL-8+781, TNF-A-308 giữa vacA m1 và vacA m2

Bảng 3.29. So sánh tỷ lệ các kiểu gene giữa gene vacA m1 và vacA m2

Kiểu gene	vacA	vacA m1 (n, %)	vacA m2 (n, %)	OR(95%CI)	Giá trị p
<i>IL-1B-511</i> (n=112)	C/C	17(22,1)	6 (17,1)	1	
	C/T	45 (58,4)	20 (57,1)	1,2 (0,4-3,6)	0,60
	T/T	15 (19,5)	9(25,7)	1,7 (0,4-5,9)	0,40
	*/T+T/T	60	29	1,3 (0,4-3,8)	0,50
<i>IL-1RN</i> (n=112)	1/1	66 (85,7)	29 (82,9)	1	
	1/2	10 (13,0)	6 (17,1)	1,3 (0,4-4,1)	0,50
	1/3	1 (1,3)	0	0	
	2/2	0	0	0	
	3/3	0	0	0	
	*/2+2/2	10	6	1,3 (0,4-4,1)	0,50
<i>IL-8+781</i> (n=109)	C/C	36 (47,4)	14 (42,4)	1	
	C/T	34 (44,7)	15(45,5)	1,1 (0,4-2,6)	0,70
	T/T	6 (7,9)	4 (12,1)	1,7(0,4-7,0)	0,70*
	*/T+T/T	40	19	1,2(0,5-2,7)	0,60
<i>TNF-A-308</i> (n=112)	G/G	51 (66,2)	26 (74,3)	1	
	G/A	25 (32,5)	9 (25,7)	1,4 (0,5-3,4)	0,40
	A/A	1 (1,3)	0	0	
	*/A+A/A	26	9	1,4(0,6-3,5)	0,30

(*: phép kiểm Fisher chính xác).

Nhận xét: Không có sự khác biệt các kiểu gene của *IL-1B-511*, *IL-1RN*, *IL-8+781*, *TNF-A-308* giữa *vacA m1* và *vacA m2* ($p > 0,05$).

Chương 4

BÀN LUẬN

Ung thư dạ dày (UTDD) với chủ yếu là ung thư biểu mô tuyến, là một bệnh lý ác tính ông tiêu hóa thường gặp, có tiên lượng còn rất xấu và tỷ lệ tử vong cao, nếu bệnh phát hiện muộn. Các nghiên cứu trên thế giới đề cập nhiều đến 3 yếu tố tác động hình thành UTDD bao gồm: nhiễm *H. pylori*, các yếu tố vật chủ và yếu tố môi trường. Trong đề tài này, chúng tôi đi sâu nghiên cứu về *H. pylori*, vai trò của *cagA*, *vacA* và đặc biệt lần đầu tiên ở Việt Nam tiến hành nghiên cứu về yếu tố vật chủ ở bệnh nhân UTDD (n=275). Sau đây chúng tôi đưa ra các nhận xét và bàn luận về kết quả nghiên cứu này.

4.1. Đặc điểm chung của ung thư dạ dày

4.1.1. Đặc điểm về giới tính

UTDD là bệnh ác tính có liên quan với giới tính, với xu hướng nam cao hơn nữ. Trong nghiên cứu của chúng tôi, cho thấy tỷ lệ BN nam chiếm 78,2% cao hơn so với tỷ lệ BN nữ (21,8%) và tỷ lệ nam/nữ là 3,58/1,0 (bảng 3.2). Kết quả này phù hợp với nhiều nghiên cứu trong và ngoài nước, với tỷ lệ nam/nữ thay đổi từ 1,87/1- 3,0/1,0.

Theo nghiên cứu của Mai Hồng Bằng (2006) [3] trên 152 BN UTDD tỷ lệ nam/nữ=3,1; Trần Ngọc Ánh (1999) [2] tỷ lệ này là 3,6. Trong khi đó, một số nghiên cứu khác cho kết quả tỷ lệ nam/nữ thấp hơn của chúng tôi như Đặng Trần Tiến (2013) trên 186 BN UTDD tỷ lệ nam/nữ=1,6 [13], Nguyễn Ngọc Hùng (2007) trên 300 BN UTDD tỷ lệ nam/nữ=2,125 [8], hay nghiên cứu của Trần Văn Hợp (2007) trên 205 BN UTDD tỷ lệ nam/nữ=1,7 [7].

Theo các nghiên cứu của các nước trên thế giới cho thấy UTDD cũng thường gặp ở nam giới hơn là nữ giới, tại Hoa kỳ UTDD vùng ngoài tâm vị tỷ lệ nam/nữ là 2:1, UTDD tâm vị có tỷ lệ nam/nữ là 6:1 ở người da trắng [67].

Tại Thụy Điển (2010) tỷ lệ nam/nữ đối với UTDD tâm vị là 3,69 và UTDD ngoài vùng ngoài tâm vị là 1,64 [99].

4.1.2. Đặc điểm về tuổi

UTDD là một bệnh lý ác tính của đường tiêu có liên quan khá chặt chẽ với tuổi, nhiều nghiên cứu trên thế giới cũng đề cập nhiều về yếu tố tuổi trong UTDD. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tuổi trung bình của BN là $62,3 \pm 12,6$, tuổi thấp nhất là 29, tuổi cao nhất là 87 (bảng 3.1), tỷ lệ mắc bệnh tăng dần theo tuổi, theo đó đa số BN UTDD tập trung ở nhóm tuổi trên 50 tuổi chiếm 84,4%, nhóm tuổi 60 - 69 và nhóm trên 70 tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất là 27,3% và 31,3% tương ứng (bảng 3.3).

Kết quả chúng tôi cũng tương tự với các nghiên cứu trong nước tuổi trung bình của UTDD thay đổi xung quanh 60 tuổi, như Tạ Long (2006) tại Hà Nội trên 104 BN UTDD, tuổi mắc bệnh từ 14 đến 84, tuổi trung bình $60,1 \pm 11,86$ và nhóm tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất là 60-69 [10]. Nghiên cứu của Trần Văn Hợp (2007) tại Hà Nội và vùng khu vực nông thôn ngoài Hà Nội trên 205 BN UTDD, tuổi trung bình là 54,7 và tăng theo tuổi BN, trên 50 tuổi chiếm 73,2% [7]. Một nghiên cứu khác của tác giả Nguyễn Ngọc Huyền (2006) tại Đắk Lắk trên 118 BN UTDD tuổi từ 26-82, tuổi trung bình $57,34 \pm 14,31$ và nhóm tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất là 60-69 [9].

Một nghiên cứu gần đây tại TP. Hồ Chí Minh của tác giả Nguyễn Thiện Trung (2011) [14], và một số tác giả khác như Mai Hồng Bằng (2006) [3], Đặng Trần Tiến [13] cũng cho kết quả tương tự.

Tại một số nước Châu Á có tỷ lệ mắc UTDD cao như Nhật, Hàn Quốc, nhưng nhờ có các chương trình sàng lọc UTDD rộng rãi, nên tuổi trung bình khi chẩn đoán UTDD thường sớm hơn so với các nước phương Tây. Tại Hàn Quốc, nhiều nghiên cứu ghi nhận tuổi trung bình của UTDD là 52 tuổi. Theo NC của tác giả Siman ở Thụy Điển tuổi trung bình của UTDD là 55,8 [106].

Nói chung tuổi trung bình của UTDD giữa các nghiên cứu trong và ngoài nước không có sự khác biệt. Phần lớn các tác giả cho rằng UTDD tăng dần theo tuổi, tuổi càng cao thì tỷ lệ UTDD càng cao mà cao nhất là nhóm tuổi từ 50 đến 70 tuổi và rất hiếm trường hợp UTDD trước tuổi 30 [35],[67].

Kết quả này là cho thấy UTDD là bệnh tổn thương tiến triển từ từ qua các giai đoạn khác nhau (viêm teo, loạn sản, dị sản, ung thư), cùng với đó là sự phơi nhiễm các yếu tố nguy cơ tăng dần theo thời gian, gây ra các biến đổi về mặt cơ thể và cuối cùng là ung thư. Vì vậy mà UTDD thường gặp sau 50 tuổi.

Qua đây, chúng ta cần phải có các biện pháp tầm soát ung thư dạ dày giai đoạn sớm ngay từ khi tuổi trẻ với các đối tượng có nguy cơ cao, có như thế khả năng điều trị thành công mới đạt hiệu quả cao.

4.1.3. Đặc điểm triệu chứng lâm sàng

Bệnh nhân UTDD thường không có triệu chứng lâm sàng rõ ràng và đặc hiệu. Các triệu chứng toàn thân và cơ năng thường gặp nhất trong NC của chúng tôi gồm đau vùng thượng vị, sụt cân, chán ăn hay ăn chậm tiêu, buồn nôn và/hoặc nôn mửa. Các triệu chứng ít gặp hơn gồm xuất huyết tiêu hóa (như ói máu, tiêu phân đen) hay sờ thấy khối u vùng thượng vị (bảng 3.5).

Tỷ lệ các triệu chứng thường gặp trong nghiên cứu của chúng tôi khá phù hợp với kết quả nghiên cứu của các tác giả trong nước, cũng như một số tác giả nước ngoài (bảng 4.1).

Tỷ lệ bệnh nhân UTDD có đau bụng vùng thượng vị của chúng tôi tương tự với nghiên cứu khác như Mai Hồng Bằng (89,5%) [3], Lê Việt Nho (98,8%) [11]. Theo Wanebo, tỷ lệ đau bụng thượng vị và đau thượng vị dạng loét trong UTDD lần lượt là: 51,6% và 11,7%, theo ông cũng nhận thấy đau bụng thượng vị là triệu chứng thường gặp nhất trong UTDD [117].

Bảng 4.1. Các triệu chứng lâm sàng thường gặp trong ung thư dạ dày

Triệu chứng lâm sàng	Wanebo [117] (n = 18365)	Mai Hồng Bàng [3] (n = 152)	Lê Viết Nho [11] (n=90)	Chúng tôi (n = 275)
Gầy sút cân	61,6 %	48,7 %	47,8%	61,5%
Đau bụng	51,6 %	89,5 %	98,8%	84,7%
Buồn nôn, nôn	34,3 %	-	26,7%	32,4%
Chán ăn	32,0 %	67,1 %	27,8%	78,2%
Xuất huyết tiêu hóa	20,2 %	-	11,1%	24,4%
Mau no	17,5	-		-
Phù hai chi dưới	5,9 %	-		-
Thiếu máu	-	64,5 %	70,0%	-

Trong nghiên cứu này, một triệu chứng cũng khá thường gặp trong UTDD là sụt cân (61,5%), tỷ lệ này cao hơn so với Mai Hồng Bàng (48,7%) [3], Lê Viết Nho (47,8%) [11], nhưng tương tự như tác giả Wanebo cũng gặp triệu chứng sụt cân với tỷ lệ cao hơn (61,6 %) [117].

Các triệu chứng khác như chán ăn hoặc ăn chậm tiêu, buồn nôn và hoặc nôn máu hay tiêu phân đen cũng chiếm tỷ lệ cao và cũng tương tự như các các giả khác, điều đó cho thấy bệnh nhân đến khám muộn, do đó tổn thương to gây biến chứng hẹp môn vị và hoặc gây xuất huyết tiêu hóa như bệnh nhân ói ra máu hoặc tiêu phân đen.

4.2. Đặc điểm hình ảnh nội soi BN UTDD của nhóm nghiên cứu

4.2.1. Vị trí tổn thương của UTDD

Vị trí khối u ảnh hưởng rất nhiều lên tiên lượng và điều trị. Ngày nay, các nhà giải phẫu bệnh đã phân loại rất cụ thể, trong đó ung thư tâm vị là một

thực thể bệnh lý khác với UTDD ngoài tâm vị về dịch tế học, bệnh nguyên, mô bệnh học và tiên lượng của hai loại này cũng rất khác nhau.

Trong NC của chúng tôi theo tiêu chuẩn chọn bệnh đã đề ra, chỉ chọn tổn thương u ngoài tâm vị. Vị trí tổn thương u của NC này chiếm đa số là vùng hang môn vị (51,3%), tiếp đến là Góc BCN chiếm 18,9%, vùng thân vị 14,9% và tỷ lệ thấp nhất là u chiếm gần hết dạ dày (TBDD) 3,6% (bảng 3.6).

Kết quả NC chúng tôi cũng tương tự như các NC trước đây, các tác giả đều cho thấy vị trí u vị hang - môn vị chiếm đa số, sau đến góc BCN hoặc thân vị, ít nhất là u toàn bộ dạ dày hoặc u vùng tâm vị, như Nguyễn Ngọc Hùng (2007) trên 300 BN UTDD u vùng hang môn vị chiếm 54,3%, toàn bộ dạ dày chiếm 0,7% và tâm vị chiếm 0,3% (1/300) [8], Đặng Trần Tiến (2013) trên 186 BN UTDD u vùng hang môn vị chiếm 52,8% [13], Tạ Long (2006) [10] vị trí u vùng hang - môn vị chiếm 48,03% và góc BCN (40,3%). Một số tác giả khác có tỷ lệ UTDD vùng hang môn vị cao hơn như: Mai hồng Bằng (2006) vị trí hang - môn vị (70,4%), tâm vị (1,3%) [3], Nguyễn Ngọc Huyền (2006) u vùng hang vị (72,03%), tâm vị (0,85%) [9] và Trần Ngọc Ánh (2006) vùng hang vị (78,6%), tâm vị (3,6%) [1].

Khi so sánh với các nước Đông Nam Á cũng cho kết quả tương tự, vị trí u vùng cuối dạ dày (vùng hang môn vị) chiếm đa số có lẽ do liên quan đến tỷ lệ nhiễm cũng như vị trí cư trú của vi khuẩn *H. pylori* trong dạ dày. Tuy nhiên, các nghiên cứu gần đây ở các nước phát triển (Hoa Kỳ và Anh), UTDD đoạn cuối có xu hướng giảm dần nhưng ngược lại tỷ lệ ung thư tâm vị ngày càng tăng lên, điều này có liên quan đến tỷ lệ bệnh lý trào ngược dạ dày thực quản và Barrett thực quản ngày càng tăng ở các quốc gia này [35].

4.2.2. Hình ảnh tổn thương đại thể của UTDD

Về tổn thương đại thể, chúng tôi tiến hành nội soi đánh giá các tổn thương đại thể ở giai đoạn muộn theo Hệ thống phân loại UTDD của Nhật

Bản (và phân loại Borrman) [63], kết quả cho thấy chiếm tỷ lệ cao nhất là tít III (55,3%), kế tiếp là tít II (42,2%), ít nhất là tít IV (2,5%) và tít I (0%) (bảng 3.8). Và không có sự khác biệt về hình ảnh tổn thương đại thể của UTDD giữa các nhóm tuổi (bảng 3.7).

Kết quả NC của chúng tôi tương tự các NC trong nước như Nguyễn Ngọc Huyền: tít III chiếm đa số 67,79%, tít IV chiếm 3,4% [9], Lê Việt Nho: tít III chiếm cao nhất là 42,2%, tít II chiếm 40,0% [11]. Ngoài ra, một số tác giả khác cũng cho thấy tổn thương đại thể UTDD thể loét (tít III) chiếm đa số [3],[8]. Ngược lại, Đặng Trần Tiên đã cho kết quả tổn thương đại thể tít II chiếm ưu thế là 48%, tít III chiếm 22% [13].

Khi so sánh với các tác giả nước ngoài cho thấy tít III chiếm tỷ lệ cao nhất như An và cs (2008) trên 4.191 BN UTDD giai đoạn muộn tít III, chiếm 62,5%, kế đến là tít II chiếm 19,8% [17].

Qua đó cho thấy đa số các trường hợp phát hiện UTDD thường là UT giai đoạn muộn, tổn thương to, có triệu chứng lâm sàng rõ, còn ở UTDD giai đoạn sớm triệu chứng mơ hồ, không rõ ràng, BN thường tự mua thuốc uống và tổn thương kín đáo rất khó phát hiện trên hình ảnh nội soi và đôi khi dễ bỏ sót tổn thương hơn, một số trường hợp hình ảnh tổn thương loét trên nội soi nghĩ loét lành tính không sinh thiết hoặc không nội soi đánh giá sau khi điều trị. Do đó, cần sinh thiết những tổn thương loét mãn tính hoặc cần nội soi đánh giá sau khi điều trị và sinh thiết (nhiều lần nếu cần thiết) đối tổn thương không (hoặc kém) đáp ứng với điều trị.

4.3. Các hình thái MBH của UTDD

4.3.1. Phân bố tổn thương MBH

Xác định MBH của UTDD được đánh giá theo tiêu chuẩn phân loại của Hệ thống phân loại UTDD của Nhật Bản [63] và sau đó quy theo phân loại Lauren P. – 1965 [124]. Đánh giá MBH trong NC của chúng tôi do khoa GPB

- Đại học Oita, Nhật Bản. Kết quả MBH được đánh giá một cách độc lập dựa trên mã BN.

Kết quả NC chúng tôi về MBH trên 275 BN UTDD: thể lan tỏa chiếm ưu thế 56,4% so với thể ruột là 40,3% (biểu đồ 3.2) và không có sự khác biệt giữa các thể MBH ở 2 giới với $p > 0,05$ (bảng 3.9)

So sánh với các tác giả trong nước, ta thấy thể ruột chiếm đa số so với thể lan tỏa như: Tạ Long (2006) thể ruột chiếm 78,9% và thể lan tỏa chiếm 17,3% [10], Nguyễn Ngọc Hùng (2007) tại Bệnh viện 103 – Hà Nội trên 300 BN UTDD: thể ruột chiếm 73% và thể lan tỏa 27% [8], Đặng Trần Tiến (2013) tại bệnh viện E – Hà Nội, chiếm đa số là thể ruột 60,0%, thể lan tỏa là 24,0% [13] và Nguyễn Ngọc Huyền (2006) tại BVĐK ĐakLak với tỷ lệ thể ruột và thể lan tỏa lần lượt là 61,02% và 34,75%. Trần Văn Hợp (2007) tại Hà Nội và khu vực nông thôn ngoài Hà Nội cũng cho thấy thể ruột chiếm ưu thế [7].

Điều đó cho thấy kết quả của các tác giả trong nước trước đây đều có tỷ lệ thể ruột chiếm ưu thế so với thể lan tỏa, các tỷ lệ này có sự khác biệt so với kết quả nghiên cứu của chúng tôi.

Sự khác biệt này vẫn chưa có một cơ sở lý luận khoa học nào để giải thích một cách hợp lý, chúng tôi nhận thấy rằng Bệnh Viện Chợ Rẫy và Bệnh viện TWQĐ 108 là bệnh viện tuyến cuối, các BN nhập viện thường là ở giai đoạn muộn, tổn thương rộng hoặc những BN khó của các tuyến trước nên có thể nó không mang tính đại diện cho cả cộng đồng. Điều này cần được nghiên cứu, đánh giá thêm với số lượng BN lớn hơn từ đó có kết luận rõ hơn, chính xác hơn về hình thái MBH của UTDD ở người Việt Nam hiện nay.

Theo Yakirevich E. cũng cho rằng thể ruột chiếm cao hơn thể lan tỏa, tuy nhiên trong thời gian gần đây tỷ lệ thể ruột và thể lan tỏa ngang bằng nhau ở các nước phương Tây [124]. Điều đó cho thấy đang có sự thay đổi về tỷ lệ

các thể MBH và sinh học phân tử trong bệnh lý ung thư dạ dày và ông cũng cho rằng UTDD giai đoạn muộn, về hình thái MBH rất khó phân biệt giữa thể ruột biệt hóa kém và thể lan tỏa. Từ đó cũng lý giải phần nào sự khác biệt về hình thái MBH của NC chúng tôi có khác với các tác giả khác trong nước.

Tại các nước Âu Mỹ, tỷ lệ UTDD thể lan tỏa thường có xu hướng cao hơn thể ruột. Gamboa-Dominguez A. ghi nhận thể ruột chỉ chiếm 40,4%, trong khi thể lan tỏa chiếm đến 55,1% [45]. Matsubara thấy 46% thể ruột và 54% thể lan tỏa [80]. Theo Rubio C. A và cs ở Mexico tỷ lệ thể lan tỏa chiếm 89,3% và 10,7% là thể ruột [98].

Tại Hàn Quốc, các tác giả đều ghi nhận tương tự các nước Âu Mỹ là UTDD thể lan tỏa có xu hướng cao hơn UTDD thể ruột như An J.Y (2008) tại Hàn Quốc trên 4.191 UTDD giai đoạn muộn cho kết quả Borrmann tít I, II, III thể lan tỏa chiếm 53,9% và Borrmann tít IV thể lan tỏa chiếm 87,7% [17].

Tại Việt Nam, các nghiên cứu gần đây của cũng ghi nhận UTDD thể ruột cao hơn không đáng kể so với thể lan tỏa như Lê Viết Nho thể ruột là 51,1% và thể lan tỏa 48,9% [11], Nguyễn Văn Thành thể ruột cao hơn thể lan tỏa không đáng kể (43,9%, 40,2%) [12]. Và trong nghiên cứu của chúng tôi, UTDD thể lan tỏa cao hơn UTDD thể ruột.

Điều đó cho thấy phải chăng Việt Nam MBH của UTDD đang có xu hướng thay đổi. Cần phải có những nghiên cứu với số mẫu lớn hơn để làm rõ giả thuyết này.

4.3.2. Mối liên quan giữa hình thái MBH với hình ảnh đại thể và vị trí u

UTDD giai đoạn muộn có tiên lượng rất xấu, tỷ lệ sống sau 5 năm từ khi được chẩn đoán là 28,3% [77], về hình ảnh đại thể u thuộc tít IV có tiên lượng xấu hơn các tít còn lại [17] và thể lan tỏa có tiên lượng xấu hơn so với thể ruột.

Kết quả NC của chúng tôi cho thấy thể lan tỏa chiếm tỷ lệ cao ở BN nhóm tuổi dưới 50 tuổi so với thể ruột (71,4%, 79,3% so với 28,6%, 20,7%) và chiếm tỷ lệ cao hơn các nhóm tuổi khác sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$ (biểu đồ 3.3).

Khi so sánh với các tác giả nước ngoài cho thấy, thể ruột thường gặp ở lớn tuổi (55-80 tuổi) còn thể lan tỏa thường gặp ở bệnh nhân trẻ (40-60 tuổi) [77].

Mối liên quan giữa vị trí u và thể MBH, NC chúng tôi có ở vị trí thân vị và vùng góc BCN thể lan tỏa chiếm tỷ lệ cao hơn các vị trí tổn thương khác (70% và 64,4%), nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê, với $p > 0,05$. Điều này cũng phù hợp với NC của An [17] tổn thương tỳ IV u vị trí 1/3 giữa chiếm đa số và có hình thái MBH là thể lan tỏa và một NC khác cũng cho thấy viêm toàn bộ dạ dày và viêm phì đại niêm mạc dạ dày vùng thân vị tăng nguy cơ UTDD thể lan tỏa [125].

4.4. Tỷ lệ nhiễm *H. pylori* ở BN UTDD

Năm 1983, hai nhà khoa học người Úc là bác sỹ Warren R. và Marshall B. đã phân lập và chứng minh được vai trò của *H. pylori* trong bệnh lý dạ dày tá tràng và ngày nay *H. pylori* được xếp trong nhóm I gây UTDD [34], [120],[123].

Tuân thủ theo đề cương nghiên cứu hợp tác đôi bên (Đại học Oita và bệnh viện TƯQĐ 108 + bệnh viện Chợ Rẫy), chúng tôi đã tiến hành 05 phương pháp (urea test, mô bệnh học, hóa mô miễn dịch, huyết thanh học và nuôi cấy) để xác định tình trạng nhiễm *H. pylori* ở bệnh nhân UTDD. Xác định nhiễm *H. pylori* khi nuôi cấy *H. pylori* có kết quả dương tính, nếu trong trường hợp nuôi cấy cho kết quả âm tính, bệnh nhân nhiễm *H. pylori* khi 02 trong 4 xét nghiệm còn lại dương tính. Và không nhiễm *H. pylori* khi cả 5 xét

nghiệm cho kết quả âm tính hoặc chỉ 1 trong 4 xét nghiệm trên cho kết quả dương tính.

4.4.1. Tỷ lệ nhiễm *H. pylori*

Kết quả NC của chúng tôi cho biết tỷ lệ nhiễm *H. pylori* là 57,8% (bảng 3.11) và không có sự khác biệt giữa nam và nữ với $p < 0,05$ (bảng 3.12)

Kết quả cũng phù hợp với kết quả NC của Trần Thiện Trung (2007) tỷ lệ nhiễm *H. pylori* ở BN UTDD là 57,7% [14]. Tuy nhiên, Trần Văn Hợp nghiên cứu trên 205 BN UTDD thì tỷ lệ nhiễm *H. pylori* 66,3% [7], cao hơn so với của chúng tôi (57,8%).

Tỷ lệ nhiễm *H. pylori* ở BN UTDD tại các châu lục, các quốc gia và ngay cả trong một quốc gia cũng khác nhau [25],[28]. Quá trình hình thành UTDD là do sự tác động qua lại của nhiều yếu tố như: yếu tố môi trường, yếu tố gene vật chủ và yếu tố độc lực của vi khuẩn. Đã có rất nhiều công trình đề cập đến mối tương quan giữa nhiễm *H. pylori* với tỷ lệ mắc UTDD. Tỷ lệ này cũng bị thay đổi phụ thuộc vào giới tính và thông thường tăng lên ở nam giới.

Đối với châu Á được xếp vào khu vực có tỷ lệ nhiễm *H. pylori* cao và tỷ lệ mắc UTDD cao so với các châu lục khác. Tuy nhiên, tỷ lệ mắc UTDD tại châu Á cũng khác nhau và được chia thành 3 mức: cao, trung bình và thấp. (bảng 4.2) trình bày về tỷ lệ nhiễm *H. pylori* và tỷ lệ mắc UTDD ở các quốc gia Châu Á.

Tại Việt Nam, thông qua xét nghiệm huyết thanh, phát hiện tỷ lệ nhiễm *H. pylori* khá cao (74,6%) [54] và tỷ lệ mắc UTDD mới chuẩn hóa theo tuổi/100.000 dân ở nam và nữ là: 21,8 và 10,0 (GLOBOCAN 2002).

Tại châu Á, Hàn Quốc được xếp vào nước có tỷ lệ mắc UTDD cao, với tỷ lệ nhiễm *H. pylori* trong UTDD là 59,6% [96]. Đã có nhiều nghiên cứu tại Hàn Quốc về mối tương quan giữa nhiễm *H. pylori* với UTDD và nó được xem là nguy cơ chính gây UTDD.

4.4.2. Mối liên quan giữa nhiễm *H. pylori* với các đặc điểm của UTDD

4.4.2.1. Nhiễm *H. pylori* với tuổi, giới ở bệnh nhân UTDD

Trong NC của chúng tôi đã chia tuổi của bệnh nhân UTDD thành 5 mức, mức thấp ≤ 39 tuổi và mức ≥ 70 tuổi (bảng 3.3) và kết quả nghiên cứu cho biết UTDD có thể xuất hiện ngay ở những người trẻ tuổi (≤ 39 tuổi). Kết quả cũng cho biết không có sự khác nhau có ý nghĩa ($p > 0,05$) về tỷ lệ nhiễm *H. pylori* ở mức tuổi khác nhau (bảng 3.13). Như vậy, tỷ lệ nhiễm *H. pylori* không phụ thuộc vào tuổi của bệnh nhân UTDD.

Bảng 4.2. Tỷ lệ nhiễm *H. pylori* và UTDD tại châu Á [43]

Tỷ lệ mắc UTDD	Nước	<i>H. pylori</i> (+) / huyết thanh	Tỷ lệ mắc UTDD ở nam/100.000	Tỷ lệ mắc UTDD ở nữ/100.000
Mức cao	Hàn Quốc	59,6%	69,7	26,8
	Nhật Bản	39,3%	62,1	26,1
	Trung Quốc	58,07%	41,4	19,2
	Hồng Kông	58,4%	19,3	9,6
Mức trung bình	Malaysia			
	Chung	35,9%		
	Người Trung Quốc	26,7-57,8%	11,9	8,7
	Người Malaysia	11,9-29,3%	2,6	1,3
	Người Ấn độ	49,4-52,3%	12,9	7,9
	Singapore			
	Chung	31,0%		
	Người Trung Quốc	48,3%	21,7	10,8
	Người Malaysia	27,9%	6,6	3,8
	Người Ấn độ	48,1%	7,8	6,1
	Đài Loan	54,5%	18,6	10,5
	Việt Nam	74,6%	21,8	10,0
Mức	Úc	15,1%	9,8	4,1
	Bangladesh	92,0%	1,6	1,0

Tỷ lệ mắc UTDD	Nước	<i>H. pylori</i> (+) / huyết thanh	Tỷ lệ mắc UTDD ở nam/100.000	Tỷ lệ mắc UTDD ở nữ/100.000
thấp	Ấn Độ	79,0%	5,7	2,8
	Thái Lan	57,0%	4,3	2,9

Một số NC trên thế giới đề cập về mối liên quan nhiễm *H. pylori* với tuổi ở bệnh nhân UTDD, đặc biệt ở các nước công nghiệp, có tỷ lệ mắc UTDD cao (Hàn Quốc, Nhật Bản, Trung Quốc...) thấy rằng tỷ lệ nhiễm *H. pylori* có xu hướng tăng dần theo tuổi của bệnh nhân UTDD, nhưng mối liên quan này không chặt chẽ. Nghiên cứu của Bruce M.G [28], cho rằng tỷ lệ nhiễm *H. pylori* liên quan đến tình trạng kinh tế xã hội, vệ sinh môi trường sống kém và cũng liên quan đến tuổi của bệnh nhân. Nghiên cứu của Ohkuma K. [90] cho thấy tỷ lệ nhiễm *H. pylori* tăng theo lứa tuổi, tỷ lệ cao nhất ở lứa tuổi 70-79, nhưng cũng không tìm thấy sự khác biệt rõ rệt về mối tương quan này.

Trong NC của chúng tôi trình bày tại bảng 3.12 cho biết tỷ lệ *H. pylori* dương tính ở nam giới chiếm tỷ lệ 56,3%, thấp hơn so với BN nữ (63,3%), tuy nhiên sự khác nhau không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

Các nghiên cứu trên thế giới đều thấy rằng UTDD có nguy cơ cao hơn ở nam giới so với nữ giới. Lý giải cho nghiên cứu của chúng tôi có thể do số lượng nghiên cứu của chúng tôi chưa nhiều và để đánh giá khách quan cần tập hợp số lượng nghiên cứu nhiều hơn.

4.4.2.2. Tỷ lệ *H. pylori* (+) theo các phương pháp chẩn đoán

Chẩn đoán nhiễm *H. pylori* được thực hiện theo 2 phương pháp: xâm lấn và không xâm lấn. Các phương pháp xâm lấn được thực hiện lấy bệnh phẩm từ niêm mạc dạ dày qua nội soi dạ dày. Phương pháp này cho độ nhạy, độ đặc hiệu cao. Tuy nhiên, đây là phương pháp khá phức tạp, đắt tiền và

không thể cho kết quả nhanh và gây phiền hà cho BN. Ngược lại, phương pháp không xâm lấn có ưu điểm: dễ thực hiện, nhanh chóng và giá cả phù hợp

Trong NC của chúng tôi, nhằm tăng độ chính xác trong chẩn đoán nhiễm *H. pylori*, chúng tôi tiến hành thực hiện đồng thời 5 xét nghiệm chẩn đoán *H. pylori* bằng 4 phương pháp khác nhau bao gồm: Nuôi cấy, mô bệnh học, hóa mô miễn dịch, huyết thanh và Urease test. Bản chất của xét nghiệm là tìm kháng thể IgG trong huyết thanh (bảng 3.11 và biểu đồ 3.5) cho biết tỷ lệ *H. pylori* dương tính đạt cao nhất (77,5%) và tỷ lệ này có xu hướng tăng dần theo tuổi của bệnh nhân UTDD. Tuy nhiên, trong nghiên cứu của chúng tôi xét nghiệm huyết thanh là một thông số tham khảo và để đánh giá đúng cần phải phối hợp phương pháp khác.

4.4.2.3. Tỷ lệ nhiễm *H. pylori* với đặc điểm MBH của UTDD.

Quá trình nhiễm *H. pylori*, sự biến đổi niêm mạc dạ dày và các yếu tố tác động khác dẫn tới hình thành UTDD. Ngay sau khi phát hiện ra vi khuẩn *H. pylori* đã có nhiều nghiên cứu trình bày về mối liên quan giữa mô bệnh học với tình trạng nhiễm *H. pylori*

Trong NC của chúng tôi (bảng 3.14) cho biết: tỷ lệ nhiễm *H. pylori* vùng hang vị và góc BCN chiếm tỷ lệ cao nhất, tương ứng là: 61,4% và 63,5%. Tỷ lệ nhiễm *H. pylori* ở týp II, týp IV chiếm tỷ lệ tương ứng là: 69,8%, 71,4% (biểu đồ 3.15), trong khi đó tỷ lệ nhiễm *H. pylori* týp III thấp nhất (48,0%), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Ngoài ra, khi phân tích theo hình thái MBH cho thấy không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (với $p > 0,05$) về tỷ lệ nhiễm *H. pylori* giữa thể ruột (55,9%) với thể lan tỏa (58,7%) (bảng 3.16).

Nghiên cứu của chúng tôi tương tự của Parsonnet J và cs, với 186 BN UTDD ở các chủng tộc người khác nhau (châu Á, da đen và da trắng) và kết quả cho biết tỷ lệ nhiễm *H. pylori* ở thể ruột và thể lan tỏa không có sự khác

biệt có ý nghĩa (82,7% so với 89,2%, $p > 0,05$) [94]. Từ những kết quả nghiên cứu cho ta thấy tình trạng nhiễm *H. pylori* không phụ thuộc nhiều vào hình thái MBH ở bệnh nhân UTDD, hay nói cách khác *H. pylori* đều có vai trò trong bệnh sinh UTDD ở cả 2 thể ruột và thể lan tỏa.

4.4.3 Các yếu tố độc lực *cagA*, *vacA* của *H. pylori* ở bệnh nhân UTDD

Tỷ lệ mắc UTDD có khác nhau giữa các quốc gia, chủng tộc và thậm chí có sự khác nhau về tỷ lệ mắc ngay trong cùng một nước. Mặc dù, nhiễm *H. pylori* có liên quan chặt chẽ đến UTDD, tuy nhiên có những quốc gia có tỷ lệ nhiễm *H. pylori* rất cao, nhưng tỷ lệ mắc UTDD lại không cao như bảng 4.2 cho thấy ở Banglades, một quốc gia tại vùng Đông Nam Á có tỷ lệ nhiễm *H. pylori* rất cao trong cộng đồng (92%), nhưng tỷ lệ mắc UTDD ở 2 giới chiếm tỷ lệ rất thấp, tương ứng là: 1,6 và 1,0/100.000 dân. Ngược lại, ở Nhật Bản tỷ lệ nhiễm *H. pylori* trong cộng đồng là 39,3%, nhưng tỷ lệ mắc UTDD rất cao. Những điều này được gọi là “*Hiện tượng nghịch lý châu Á*” đề cập đến tỷ lệ nhiễm *H. pylori* rất cao, nhưng tỷ lệ mắc UTDD lại rất thấp và ngược lại. Các công trình NC về *H. pylori* đã đề cập đến về yếu tố gene của vi khuẩn *H. pylori* và được coi đây là những “*yếu tố độc lực của vi khuẩn*”.

Có khoảng 1590 gene đã được các nhà khoa học tìm thấy ở vi khuẩn *H. pylori*, nhưng chỉ có một số gene quan trọng có liên quan nhiều tới các bệnh VDDM, loét DDTT và UTDD đó là gene *cagA* và *vacA*.

Gene *cagA* mã hóa protein CagA là một trong các yếu tố độc lực của vi khuẩn *H. pylori* được nghiên cứu rộng rãi nhất. Và cho thấy những người nhiễm *H. pylori* có mang *cagA* (+) có nguy cơ UTDD cao hơn những người bị nhiễm với chủng *cagA* (-), hoặc CagA tít Đông Á có nguy cơ bị loét dạ dày tá tràng và/hoặc UTDD cao hơn so với chủng mang CagA tít Phương Tây.

VacA là một yếu tố độc lực khác của *H. pylori* có độc tính gây không bào, và có ở hầu hết các chủng *H. pylori* nhưng có sự khác nhau về cấu trúc

của gene *vacA* bởi vùng tín hiệu (s) và vùng giữa m [123]. Các NC cho thấy rằng, *vacA s1m1* có tính gây độc tế bào nhất, kể đến là *vacA s1m2* trong khi đó *vacA s2m2* gần như không có độc lực. Và cũng thấy rằng các chủng *H. pylori* có chứa *vacA s1* hoặc *vacA m1* thì có nguy cơ gây loét dạ dày và UTDD cao hơn so với các chủng chứa *vacA s2* hoặc *vacA m2* [127].

4.4.3.1. Phân bố các týp *cagA* của *H. pylori* ở bệnh nhân UTDD

Qua nuôi cấy, chúng tôi phân lập được 112 chủng *H. pylori*. Bằng việc giải trình tự gene *cagA* của *H. pylori*, kết quả cho biết tỷ lệ *cagA* dương tính 100%, tỷ lệ CagA týp Đông Á chiếm 98,2% và CagA týp phương Tây chiếm tỷ lệ là 1,8% (bảng 3.17). Với kết quả này đã phản ánh trung thực và khẳng định về vai trò của gene *cagA* Đông Á, một gene quan trọng của vi khuẩn *H. pylori* trong cơ chế bệnh sinh UTDD ở Việt Nam.

Kết quả NC của chúng tôi cũng phù hợp với các NC trong nước như Trần Thiện Trung cho kết quả tỷ lệ gene *cagA* (+) ở 162 bệnh nhân UTDD là 100% (nhưng ở NC này không xác định được phân týp của gene *cagA*) [14].

Một NC khác Bùi Xuân Trường [113] phân tích trên 22 chủng *H. pylori* ở bệnh viện Chợ Rẫy ở BN UTDD và loét DDTT bằng phương pháp giải trình tự gene tại trường Đại học Kobe – Nhật Bản cho kết quả gene *cagA* 100% (22/22), trong đó *cagA* týp Đông Á chiếm 95,5% (21/22), chỉ có 1/22 (4,5%) *cagA* phương Tây và kết quả này tương tự kết quả của chúng tôi.

Ngược lại, tỷ lệ gene *cagA* của chúng tôi lại cao hơn các NC khác như Nguyễn Ngọc Ánh, Tạ Long. Mặc dù tỷ lệ của gene *cagA* có khác nhau nhưng các nghiên cứu này vẫn khẳng định gene *cagA* là gene chính của *H. pylori* có vai trò quan trọng trong cơ chế bệnh sinh UTDD.

So sánh với các NC ở các nước khác, tỷ lệ *H. pylori* có *cagA* (+) có sự khác biệt rất lớn và có liên quan đến các vùng địa lý, cũng có sự khác nhau ngay trong cùng một quốc gia. Tại Nhật Bản, CagA týp Đông Á đóng vai trò

chủ đạo trong UTDD và tỷ lệ gene *cagA* dương tính giao động: 98-100% [21],[135]. Nghiên cứu tại Nhật cho kết quả 24 bệnh nhân UTDD có tỷ lệ gene *cagA* (+) chiếm 23/24 (95,8%), trong đó CagA týp Đông Á chiếm 21/24 (87,5%) và CagA týp phương Tây chiếm 2/24 (8,3%). Tác giả đã tìm thấy tỷ lệ mắc UTDD thấp ở đảo Okinawa có liên quan đến CagA týp phương Tây nhưng loại gene hoàn toàn khác hẳn với loại gene *cagA* phương Tây khác.

Kết quả của chúng tôi tương tự như kết quả các NC tại Hàn Quốc, Nhật Bản và Trung Quốc. Tuy nhiên, tỷ lệ *cagA* (+), tỷ lệ CagA týp Đông Á và CagA týp phương Tây của chúng tôi lại khác với các nước vùng Đông Nam Á như: Thái Lan trên các nhóm dân tộc khác nhau (người Trung Quốc, Thái, Thái-Trung Quốc) ở các BN có bệnh lý dạ dày và kết quả NC cho biết tỷ lệ CagA týp Đông Á, phương Tây và hỗn hợp chiếm tỷ lệ tương ứng là: 71%, 7% và 21%. Điều này có phải là những nguyên nhân chính làm tỷ lệ mắc UTDD tại Thái Lan thấp hơn so với các quốc gia khác và Việt Nam, mặc dầu tỷ lệ nhiễm *H. pylori* trong cộng đồng cũng khá cao (57%).

Tỷ lệ gene *cagA* (+), CagA týp Đông Á và CagA týp phương Tây có khác biệt với khu vực châu Á và NC của chúng tôi như ở Ý trên BN UTDD cho biết tỷ lệ gene *cagA* (+) chiếm tỷ lệ 82,6%.

Khi phân tích mối liên quan của các phân týp *cagA* với các thể MBH ta có: các BN nhiễm *H. pylori* có *cagA* týp Đông Á có hình thái MBH thể lan tỏa chiếm 55,5%, thể ruột chiếm 40,9% và thể hỗn hợp chiếm 3,6% nhưng không có sự khác biệt về sự phân bố tỷ lệ *cagA* Đông Á và *cagA* phương Tây ở các thể MBH, với $p > 0,05$ và có 2/2 BN, chiếm 100% là *cagA* phương Tây gặp ở thể lan tỏa (bảng 3.18).

Vấn đề khó khăn hiện nay là việc chẩn đoán týp *cagA* chủ yếu dựa vào phương pháp giải trình tự gene, do vậy việc chẩn đoán gây mất nhiều thời gian, công sức và giá thành cao, chỉ thích hợp cho việc nghiên cứu. Tuy nhiên

theo nghiên cứu của Kanada K. và cs (2008) [66], bằng kỹ thuật HMMD với KT đặc hiệu với *cagA* tít Đông Á, kết quả bước đầu cho thấy độ nhạy, độ đặc hiệu và độ chính xác cao. Như vậy, kỹ thuật chẩn đoán này hứa hẹn là công cụ hữu ích trong thực hành lâm sàng.

4.4.3.2. Phân bố các tít *vacA* s/m của *H. pylori* ở bệnh nhân UTDD

Một yếu tố độc lực quan trọng nữa của *H. pylori* đó là độc tố không bào VacA, nó gây nên các không bào trong bào tương. Gene *vacA* hiện diện hầu hết các chủng *H. pylori*. Tuy nhiên, độc lực *vacA* thay đổi rất đáng kể giữa các chủng *H. pylori* khi có các kiểu gene *vacA* s/m khác nhau.

Do những đặc tính trên của *H. pylori* khác nhau, nên tỷ lệ các kiểu gene *vacA* cũng khác nhau. Ở châu Âu, Mỹ Latinh, Trung Đông và châu Phi thấy rằng *vacA* s1 hoặc m1 chiếm chủ yếu và là nguy cơ gây loét DDTT và UTDD nhiều hơn so với *vacA* s2 hoặc m2. Nhưng ngược lại, tại châu Á, tỷ lệ *vacA* s1 chiếm đa số, do vậy không thể dựa vào gene này để lý giải sự khác nhau về tỷ lệ mắc UTDD khác nhau giữa các quốc gia Châu Á. Do đó, người ta đã dựa vào sự thay đổi các kiểu gene *vacA* m1, *vacA* m2. Các kết quả NC trước đây đã cho thấy *vacA* m1 tăng cao hơn ở các nước vùng Đông Bắc Á như: Hàn Quốc, Nhật Bản và Trung Quốc, đây cũng là những quốc gia có tỷ lệ mắc UTDD ở mức cao. Ngược lại, các gene *vacA* m2 lại xuất hiện cao ở các nước vùng Đông Nam Á như: Đài loan, Việt Nam [127].

Trong kết quả NC của chúng tôi: 100% chủng *H. pylori* đều có kiểu gene *vacA* s1, không có kiểu gene *vacA* s2 và *vacA* m1 và *vacA* m2 chiếm tỷ lệ tương ứng là: 68,8% và 31,2% (bảng 3.20). Và sự phân bố của chúng không có sự khác biệt giữa nam và nữ với $p > 0,05$ (bảng 3.21)

Khi so sánh với các NC khác ở Việt Nam, kết quả cũng tương tự với Trần Thiện Trung (2011) tỷ lệ gene *vacA* s1 chiếm 98,1%, trong đó 68/68 (100%) BN UTDD đều chứa gene *vacA* s1[14].

Các tác giả nước ngoài đã nghiên cứu về *vacA s1* và *vacA m1* ở bệnh nhân UTDD. Tuy nhiên, các NC thực hiện trên nhiều cỡ mẫu khác nhau và các chủng tộc khác nhau, nên các số liệu cũng khác nhau. Basso D (2008) [24] trên BN UTDD cho tỷ lệ *vacA s1* và *vacA m1* là: 91,8% và 77,8%. NC của Figueiredo C. tại Bồ Đào Nha cho tỷ lệ *vacA s1* và *vacA m1* tương ứng là: 92% và 69% ở BN UTDD [42] và kết quả của chúng tôi tương tự.

Một NC tại Đức cho thấy có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (với $p = 0,005$) về tỷ lệ gene *vacA s1/m1* giữa nhóm UTDD và nhóm chứng (70,6% so với 34,3%) [83]. Yamaoka Y. đã phân tích các NC khu vực Châu Á để tìm hiểu vai trò của *vacA m* với nguy cơ UTDD và nhận thấy các nước có tỷ lệ mắc UTDD cao thì có chủng *H. pylori* mang kiểu gene *vacA m1* cao [126].

Các NC ở Việt Nam cũng tương tự các nước Châu Á, các chủng *H. pylori* trên BN UTDD đều có *vacA s1* chiếm đa số và gene *vacA m1* chiếm tỷ lệ cao hơn *vacA m2*. Điều này cho thấy chủng *H. pylori* ở Việt Nam có độc lực cao và có vai trò trong bệnh sinh UTDD. Từ đó, phần nào giải thích tại sao Việt Nam là một quốc gia có tỷ lệ mắc UTDD cao, nhưng làm rõ giải thuyết này cũng cần nhiều NC hơn với cỡ mẫu lớn hơn và có nhóm chứng.

4.4.3.3. Vai trò của các yếu tố độc lực trong ung thư dạ dày

Nhằm thấy rõ vai trò của yếu tố độc lực *cagA*, *vacA* của *H. pylori* trong bệnh sinh UTDD ở người Việt Nam, chúng tôi tiến hành so sánh với NC của Hồ Đăng Quý Dũng (2012) trên nhóm BN VDDM [6].

Bảng 4.3. So sánh yếu tố độc lực *vacA m* giữa UTDD với VDDM*

	<i>vacA m1</i>		<i>vacA m2</i>		OR (KTC 95%)	p
	n	%	n	%		
VDDM	46/103	44,6	53/103	51,5	OR = 2,5(1,4-4,4)	0,001
UTDD	77/112	68,8	35/112	31,3		

(* Số liệu VDDM trong nghiên cứu của Hồ Đăng Quý Dũng - 2012) [6]

Theo kết quả trên nhóm BN VDDM cho thấy tỷ lệ *vacA m1* thấp hơn *vacA m2* (44,6% so với 54,4%), ngược lại trên BN UTDD tỷ lệ *vacA m1* cao hơn *vacA m2* (68,8% so với 31,2) và khi so sánh theo bảng 2x2 (bảng 4.3), ta có: $p = 0,001$ và $OR = 2,5$ (KTC 95%, 1,4 - 4,4), tức là nguy cơ UTDD tăng 2,5 lần ở người VDDM nhiễm *H. pylori* có *vacA m1* so với người VDDM nhiễm *H. pylori* có *vacA m2*.

Kết quả này cũng tương tự như NC của Trần thiện Trung (2011) tại TP. HCM, trên 162 BN (71 BN UTDD và 91 BN VDD) có tỷ lệ *vacA m1* là 63,8% còn *vacA m2* là 36,2% ở nhóm bệnh và $OR = 2,569$, với $p < 0,004$ [14].

Ngoài ra, có một số NC khác như Tạ Long và CS (2006) [10], nghiên cứu mối liên quan giữa UTDD và nhiễm khuẩn *H. pylori* cho kết quả 24/38 (63,1%) có *CagA* (+) tít Đông Á với khả năng gây bệnh mạnh trong đó VDD tỷ lệ *CagA* (+) là 82,3% (14/17) cao hơn UTDD *CagA* (+) là 47,6%(10/21). NC của Trần Ngọc Ánh, cho kết quả tỷ lệ *H. pylori* tít I trong UTDD là 78,6% cao hơn trong VDD là 33,3%, tỷ lệ *H. pylori* có *cagA* (+) và *vacA* (+) ở nhóm UTDD lần lượt là 80,9% và 97,6% cao hơn nhóm BN VDD là 47,6% và 52,3% có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$) và nguy cơ UTDD là 4,86 lần với *cagA* (+) và 32,27 lần với *vacA* (+) so với nhiễm chủng *H. pylori* có *cagA* (-) và *vacA* (-) [1].

Matos J.I. và CS (2013) tập hợp 44 nghiên cứu khác nhau [79] trên 17.374 BN để phân tích về vai trò của các kiểu gene *vacA* ở nhóm UTDD và nhóm VDDM. Kết quả nghiên cứu cho biết:

vacA s1 và *vacA s2* có $OR = 5,32$ (KTC 2,76 -10,26) ($p < 0,00001$)

vacA m1 so với *vacA m2* có $OR = 2,50$ (KTC 95% 1,67-3,75) ($p < 0,00001$)

vacA s1/m1 so với *s2/m2* có $OR = 4,36$ (KTC 95% 2,08-9,10) ($p < 0,0001$)

Một phân tích khác của Sugimoto [109] trên 17 NC với 1.646 BN ở vùng Trung Đông, so sánh giữa 2 nhóm VDD và UTDD đã cho kết quả *vacA* s1: OR = 4,0, với *vacA* m1: OR= 2,50 và đối với *vacA* s1/m1: OR=5,27. Hay một phân tích khác của Sugimoto và Yamaoka Y. [107] trên 2612 BN từ Châu Mỹ Latin (2285 chủng *H. pylori*) và 520 BN từ Châu Phi (434 chủng *H. pylori*), cho kết quả như sau: OR = 4,17 đối với *vacA* s1 và OR = 3,59 đối với *vacA* m1. Nhưng ngược với vùng Châu Phi có nguy cơ UTDD cao hơn với OR = 10,18 đối với kiểu gene *vacA* m1.

Từ đó cho ta thấy các chủng *H. pylori* có kiểu gen *vacA* s1/m1 ở Việt Nam có độc lực cao và có vai trò trong bệnh sinh UTDD. Ngoài ra, điều này cũng cho thấy ngoài độc lực của *H. pylori* còn ảnh hưởng rất lớn bởi các yếu tố khác đó là yếu tố môi trường và yếu tố gene vật chủ trong bệnh sinh UTDD.

4. 5. Các yếu tố vật chủ ở bệnh nhân UTDD

4.5.1. Tính đa hình của IL-1B-511, IL-1RN, IL-8 +781, TNF-A -308

Chúng ta đều biết cơ chế bệnh sinh của UTDD ngoài yếu tố độc lực của vi khuẩn *H. pylori* thì yếu tố gene vật chủ và yếu tố môi trường cũng giữ vai trò rất quan trọng. Trên thế giới đã có nhiều NC về các yếu tố độc lực của *H. pylori* trong bệnh lý VDDM, loét DDTT và UTDD. Tại Việt Nam, cũng đã có nhiều công trình NC về *H. pylori* trong các bệnh lý dạ dày tá tràng và UTDD.

Tuy nhiên, về yếu tố gene vật chủ ở NB UTDD chưa được NC ở Việt Nam và NC của chúng tôi được xem là NC đầu tiên về lĩnh vực này. NC đã thực hiện trên số lượng BN khá lớn (n =275), bao gồm BN UTDD tại bệnh viện TƯQĐ 108- Hà Nội (n = 97) và BN UTDD tại bệnh viện Chợ Rẫy -TP Hồ Chí Minh (n = 178). NC trước đây như Trần Thiện Trung, Nguyễn Ngọc Ánh, ... hay kết quả NC của chúng tôi so sánh với nhóm VDDM (trình bày ở bảng 4.2) cho thấy vai trò của yếu tố độc lực CagA và VacA m1/s1 trong

UTDD và điều này có thể giải thích phần nào sự khác nhau về tỷ lệ mắc UTDD ở người Việt Nam. Tuy nhiên, những bằng chứng này chưa đủ và chưa thuyết phục để giải thích các hiện tượng trên mà cần NC thêm yếu tố gene vật chủ. Vì vậy, kết quả NC của chúng tôi cũng hy vọng tìm ra sự khác biệt nào đó ở Việt Nam, thông qua NC về yếu tố vật chủ.

Năm 2000, El-Omar và cs là những người đầu tiên NC về yếu tố vật chủ ở bệnh nhân UTDD. Các NC của ông đã cho thấy mối liên quan giữa sự đa hình của các gene *IL-1RN* và *IL-1B* với nguy cơ UTDD, đặc biệt là kiểu gene *IL-1RN*/2* và kiểu gene *IL-1 B-511*/T* làm tăng nguy cơ cao với UTDD [37].

Những NC này đã mở ra một hướng mới và được thực hiện trên các nhóm bệnh khác nhau và cả ở BN UTDD. Các NC đánh giá trên nhiều gene hoặc nhiều SNP trên 1 gene, như *IL-1B* (-31, -511, 1473, + 3954); *IL-1RN*; *IL-2*(-330, -384, +114...); *IL-4*(-168, -590, -33); *IL-6* (- 174, - 572, - 597, - 634); *IL-8* (- 251, + 396, +781); *IL-10* (-1082, -596); *TNF- α* (- 238, - 308, - 857).

Điều điều thú vị hơn là một số NC đã kết hợp giữa yếu tố độc lực của *H. pylori* (*cagA*, *vacA*) và các yếu tố gene vật chủ cho thấy nguy cơ UTDD tăng lên đến 87 lần [42].

Trong chương trình NC, chúng tôi đã tiến hành khảo sát các yếu tố vật chủ thông qua các SNP gồm: *IL-1B-511*, *IL-1RN*, *IL-8+781*, *TNF-A -308* ở BN UTDD tại 2 bệnh viện lớn ở Việt Nam. Bảng 3.25 đã cho biết tỷ lệ các kiểu gene *IL-1B-511*, *IL-1RN*, *IL-8 +781*, *TNF-A-308* ở BN UTDD.

Để đánh giá vai trò của từng gene trong UTDD, chúng tôi sẽ phân tích từng gene riêng biệt để hiểu rõ hơn và so sánh với các NC của các tác giả khác.

4.5.1.1. Vai trò của gene *IL-1B-511* trong UTDD.

Kết quả trình bày trong bảng 3.25 cho biết: tỷ lệ của các kiểu gene *IL-1B-511* với: C/C là 22,5%; C/T là 52,0%; T/T là 25,5% và tỷ lệ Alen T chiếm là 51,3%.

So sánh với kết quả NC của Hà Mai Dung (2014) tại Tp.HCM, khảo sát *IL-1B-511* cho 153 người khỏe mạnh cho tỷ lệ Alen T là 49% tương đương như trong NC của chúng tôi (49% so với 51,3%). Khi so sánh với các NC ở châu Á (Trung Quốc, Hàn Quốc và Đài loan) cho biết tỷ lệ alen T của *IL-1B-511* ở

Bảng 4.4. Tỷ lệ Alen T của *IL-1B-511* ở các NC trước đây

	Tác giả/năm/nước Bệnh (n)/chứng (n)	Tỷ lệ Alen T		P
		Bệnh	Chứng	
Châu Âu	El-Omar E.M. (2000)- Ba Lan [37] (n = 366/ 429)	42,1%	30,0%	<0,05
	El-Omar E.M. (2003)- Mỹ [39] (n = 188/ 210)	48,9%	27,4%	<0,05
	Machado J.C. (2003)-Bồ Đào Nha [75] (n = 287/ 306)	68,6%	55,2%	<0,05
	Glas J. (2004)-Đức [46] (n = 88/ 145)	43%	35%	>0,05
	Ruzzo A. (2005) - Ý [100] (n = 138/ 100)	40,6%	31%	>0,05
Châu Á	Shin W.G. (2008) - Hàn Quốc [105] (n = 122/ 100)	53%	54%	> 0,05
	He B.S. (2011) - Trung Quốc [51] (n = 392/ 508)	56,6%	44,7%	> 0,05

	Lu W. (2005) - Trung Quốc [74] UTDD (n = 250/ 300)	46,2%	50,5%	> 0,05
	Chang Y.W. (2005)- Hàn Quốc [30] (n = 234/ 434)	49,5%	51,7%	> 0,05
	Chen A. (2004) - Đài loan [31] (n =142/ 164)	52,5%	50,9%	> 0,05
Việt Nam	Hà Mai Dung (2014)-Việt Nam [4] (n = 153)		49%	
	Nghiên cứu chúng tôi /UTDD (n = 275)	51,3%		

nhóm BN UTDD (giao động: 46,2 -56,6%) tương đương với alen T của nhóm chúng (44,7% -54,0%) và không có sự khác biệt có ý nghĩa giữa nhóm chúng và nhóm bệnh, $p > 0,05$. Kết quả NC của chúng tôi về tỷ lệ alen T của *IL-1B* ở BN UTDD tương tự (bảng 4.4).

Nhưng khi so sánh với các tác giả phương Tây như El-Omar E.M, Glas J. và Ruzzo A. (bảng 4.4) có tỷ lệ alen T thấp hơn so với NC của chúng tôi, nhưng không có sự khác biệt ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Ngược lại, chỉ có Machado J.C tỷ lệ alen T chiếm 68,9% cao hơn kết quả chúng tôi (51,4%) [75].

Điều này cho thấy người các nước vùng châu Á có tính đa hình của gene *IL-1B-511* tương tự nhau.

4.5.1.2. Vai trò của gene *IL-1RN* trong UTDD.

Gene *IL-1RN* cũng đóng vai trò quan trọng trong các bệnh lý dạ dày, trong đó có UTDD. Trong NC của chúng tôi, tỷ lệ của các kiểu gene *IL-1RN* 1/1, *IL-1RN* 1/2, *IL-1RN* 1/3, *IL-1RN* 2/2, *IL-1RN* 3/2 và *IL-1RN* *2+2/2 tương ứng là: 83,3%; 14,2%; 0,7%; 1,1%; 0,7% và 8,2% (bảng 3.25), khi so sánh các kiểu gene giữa 2 giới sự khác biệt không có ý nghĩa, $p < 0,05$ (bảng 3.26).

Đã có nhiều NC *IL-1RN* nhằm tìm vai trò của alen 2 trong UTDD. Các nước thuộc khu vực châu Á cũng tiến hành khảo sát tỷ lệ alen 2 của *IL-1RN* ở BN UTDD có đối chiếu với người khỏe mạnh, như kết quả tại Trung Quốc, Hàn Quốc và Đài loan cho thấy tỷ lệ *IL-1RN* *2 ở BN UTDD (4,2 -8,2%) tương đương với *IL-1RN**2 ở nhóm chứng (2,7-9,3%).

Kết quả NC của chúng tôi về tỷ lệ của *IL-1RN* *2 ở BN UTDD (8,2%) tương đương với kết quả NC ở Trung Quốc, Hàn Quốc và Đài Loan và cũng tương tự với NC Hà Mai Dung trên người khỏe mạnh (8,6%) (bảng 4.5).

Ngược lại, khi so sánh với các NC ở châu Âu, kết quả cho thấy: Tỷ lệ alen 2 của *IL-1RN* ở nhóm UTDD tại các nước phương Tây tăng cao hơn so với các nước châu Á và tại Việt Nam ($p < 0,05$) (bảng 4.5).

Bảng 4.5. Tỷ lệ Alen 2 của *IL-1RN* ở các NC trước đây

	Tác giả/năm/nước Bệnh (n)/chứng (n)	Tỷ lệ <i>IL-1RN</i> *2		p
		Bệnh	Chứng	
Châu Âu	El-Omar E.M. (2000)- Ba Lan [37] (n = 366/ 429)	41,4%	26,9%	< 0,05
	El-Omar E.M. (2003)- Mỹ [39] (n = 188/ 210)	39,6%	24,3%	< 0,05
	Machado J.C. (2003)-Bồ Đào Nha [75] (n = 287/ 306)	18,8%	9,2%	< 0,05
	Glas J. (2004)- Đức [46] (n = 88/ 145)	62,0%	29%	< 0,05
	Ruzzo A. (2005) -Ý [100] (n = 138/ 100)	27,5%	22%	> 0,05
	Shin W.G. (2008) - Hàn Quốc [105] (n = 122/ 100)	7,3%	8%	>0,05

Châu Á	He B.S. (2011) - Trung Quốc [51] (n = 392/ 508)	7,1%	3,7	<0,05
	Lu W. (2005) - Trung Quốc [74] (n = 250/ 300)	7,2%	9,3%	>0,05
	Chang Y.W. (2005)- Hàn Quốc [30] (n = 234/ 434)	4,2%	3,3%	> 0,05
	Chen A. (2004) - Đài loan [31] (n =142/ 164)	8,2%	2,7%	<0,05
Việt Nam	Hà Mai Dung (2010)-Việt Nam [5] (n = 130)		8,6%	
	Nghiên cứu chúng tôi UTDD (n = 275)	8,2%		

4.5.1.3. Vai trò của gene *IL-8 + 781* trong UTDD.

IL-8 có vai trò quan trọng trong cơ chế bệnh sinh UTDD. Nhưng nhiều NC cho thấy có nhiều ý kiến khác nhau khi đánh giá các SNP khác nhau. Từ đó chúng tôi muốn khảo sát SPN *IL-8 +781* trên BN UTDD ở Việt Nam. Theo kết quả bảng 3.25 cho biết tỷ lệ các kiểu gene *IL-8+781*: C/C, C/T, TT và Alen T tương ứng là: 46,1%; 41,7%; 12,2% và 33,0%. Khi so sánh các kiểu gene giữa 2 giới nam và nữ không có sự khác biệt có ý nghĩa với $p > 0,05$ (bảng 3.26).

Tại Việt Nam *IL-8 + 781* hiện chưa có nghiên cứu.

Theo Kamangar F. (2006) [65] trên 112 bệnh nhân UTDD và 208 bệnh nhân nhóm chứng, kết quả cho tỷ lệ của các kiểu gene C/C, C/T và T/T tương ứng là: 42%; 47% và 11%, cũng tương đương với kết quả của chúng tôi.

Trong các gene của yếu tố vật chủ, kiểu gene *IL-8 +781* ít được nghiên cứu hơn, vì các nhà khoa học cho rằng *IL-8 +781* ít có vai trò trong bệnh lý dạ dày tá tràng, đặc biệt là trong UTDD khi phân tích đơn lẻ. Tuy nhiên, nếu

kết hợp với các SNP khác tạo các haplotype như *IL-8-251/+396/+781 AGT/AGC* thì sẽ làm tăng nguy cơ UTDD tâm vị lên 4 lần [102],[108].

Từ đó, để thấy rõ được vai trò của *IL-8* cần phải thực hiện nhiều nghiên cứu hơn và trên nhiều SNP.

4.5.1.4. Vai trò của gene *TNF-A-308* trong UTDD.

Các nhà NC đã tìm ra alen A là alen đột biến trên SNP *TNF-A-308*. Do vậy, nhiều NC đã thực hiện và cho biết kiểu gene *TNF-A-308* */A và A/A có nguy cơ gây bệnh, trong đó có UTDD.

Trong NC của chúng tôi, tỷ lệ của các kiểu gene *TNF-A-308* là: G/G (66,9%), G/A (32%), A/A (1,1%) và alen A (17,1%) (bảng 3.25).

Tỷ lệ alen A của *TNF-A-308* ở UTDD không thống nhất trong các NC và giữa các châu lục khác nhau. Tuy nhiên, phần lớn tỷ lệ alen A của *TNF-A-308* ở BN UTDD khu vực châu Âu, Mỹ có xu hướng cao hơn so với alen A ở châu Á. Nghiên cứu của El-Omar (2003) và Machado J.C (2003) xác định tỷ lệ alen A của *TNF-A-308* ở BN UTDD tương ứng là: 26,3% và 37,6% cao hơn so với kết quả của chúng tôi (17,1%) và các NC khu vực châu Á [39],[75].

Tuy nhiên, kết quả NC của chúng tôi tương tự với kết quả của Ruzzo và cs (2005) (17% so với 14%), nhưng lại cao hơn so với của Lu W. (2005) (17,1% so với 7,25%) [74].

Theo phân tích của Gorouhi F và cs.[48], tỷ lệ kiểu gene *TNF-A-308* trên người khỏe mạnh là 0,9- 16%. Mặc dù tỷ lệ khác nhau, nhưng đa số các NC đều cho thấy kiểu gene *TNF-A-308**/A tăng nguy cơ UTDD. Do vậy, nguy cơ hình thành UTDD thông qua đánh giá alen của *TNF-A-308* khi so với nhóm chứng.

Theo tác giả El-Omar (2003) cho rằng những người mang alen A (*TNF-A-308A+*) tăng nguy cơ UTDD lên 2,2 lần (KTC 95% 1,4-3,7) so với

người không mang alen A của *TNF-A-308*. Nguy cơ tăng lên 4,8 lần (KTC 95% 1,8-12,8) nếu mang kiểu gene đồng hợp tử *TNF-A-308A/A* đối với UTDD ngoài tâm vị [39].

Tương tự như NC của Machadao J.C [75] cũng cho thấy những người mang alen *A tăng nguy cơ UTDD lên 2,2 lần (KTC 95% 1,4-3,5) so với người mang alen *G. Một NC ở Trung Quốc của tác giả Lu W. [74] nguy cơ UTDD tăng 1,81 (KTC 95% 1,04-3,14) của kiểu gene *TNF-A-308G/A* so với nhóm chứng, nhưng đối với kiểu gene đồng hợp tử A/A thì không.

Một phân tích của Gorouhi F và cs [48] trên 23 nghiên cứu cho thấy rằng tăng nguy cơ lên 2,88 (KTC 1,74-4,77) UTDD ngoài tâm vị và tăng 2,17 (KTC 95% 1,17-4,77) đối với UTDD thể ruột.

Nhìn chung, alen A của SNP *TNF-A-308* làm tăng nguy cơ UTDD trên nhiều NC ở các nước châu Á và phương Tây. Điều đó cho thấy cần NC thêm xác định vai trò của *TNF-A-308* trong bệnh sinh UTDD ở Việt Nam.

Chúng tôi cũng tìm hiểu mối liên quan giữa các kiểu gene của *TNF-A-308* ở BN UTDD giữa 2 giới không có sự khác biệt với $p > 0,05$ (bảng 3.26).

4.5.2. Mối liên quan giữa *IL-1B-511*, *IL-1RN*, *IL-8+781*, *TNF-A-308* với tình trạng nhiễm *H. pylori*.

Dựa trên các kết quả xét nghiệm *H. pylori*, chúng tôi đã tiến hành so sánh tỷ lệ các alen của các kiểu gene *IL-1B-511*, *IL-1RN*, *IL-8+781*, *TNF-A-308* giữa BN UTDD có nhiễm *H. pylori* (*H. pylori* (+)) (n = 116) với BN UTDD không nhiễm *H. pylori* (*H. pylori* (-)) (n = 119). Kết quả NC trình bày tại bảng 3.27 cho biết: Không có sự khác nhau về tỷ lệ các kiểu gene *IL-1B-511*, *IL-1RN*, *IL-8+781*, *TNF-A-308* ở BN *H. pylori* (+) so với tỷ lệ của các gene ở BN *H. pylori* (-) (với $p > 0,05$).

Điều đáng chú ý là kiểu gene *IL-1RN* 2/2 và *IL-1RN* 3/3 chỉ thấy xuất hiện ở nhóm *H. pylori* (-), trong khi đó nhóm *H. pylori* (+) thì không xuất

hiện 2 kiểu gene này. Với kết quả nghiên cứu ban đầu này đã cho thấy tình trạng nhiễm *H. pylori* không ảnh hưởng đến tỷ lệ các kiểu gene *IL-1B-511*, *IL-1RN*, *IL-8+781*, *TNF-A-308* ở BN UTDD ($p > 0,05$). Điều này có trái ngược với một số các NC khác trên thế giới.

Các NC trước đây đã cho biết các *IL-1B-511*, *IL-1RN* có thể gây vô toan niêm mạc dạ dày (tức là ức chế quá trình tiết acid trong dạ dày), dẫn đến làm viêm teo niêm mạc dạ dày và cuối cùng là ung thư dạ dày. Theo chu trình Corea, ở BN nhiễm *H. pylori* mạn tính, nguy cơ gây viêm teo dạ dày, loạn sản, dị sản và cuối cùng là UTDD. Do vậy, sự kết hợp 2 yếu tố: nhiễm *H. pylori* và sự hiện diện của các Interleukin như: *IL-1 β* , *IL-1RN*, *IL-8*, *TNF- α* sẽ làm tăng nguy cơ mắc UTDD [39]. Và đã có nhiều NC tìm thấy tăng nguy cơ mắc UTDD do sự tương tác giữa Interleukin ở người có nhiễm so với không nhiễm *H. pylori*.

Machado JC và cs [75] cho thấy mối liên quan giữa nhiễm *H. pylori* với hiện diện của *TNF-A-308* làm tăng nguy cơ UTDD, như sau:

+ Nguy cơ UTDD tăng 25,6 lần ở người có *vacA s1* và mang *alen*A* so với người có *vacAs2* và mang *alen*G/*G*

+ Nguy cơ UTDD tăng 7,1 lần ở người có *vacA s1* và mang *alen*A* so với người có *vacA m2* và mang *alen*G/*G*

+ Nguy cơ UTDD tăng 18,7 lần ở người có *cagA (+)* và mang *alen*A* so với người có *cagA (-)* và mang *Alen*G/*G*

Hoặc Chen A và cs [31] tại Đài Loan cho biết nguy cơ UTDD tăng lên 2,1 lần ở người nhiễm *H. pylori* có mang gene *IL-1B-511* alen T so với người không nhiễm *H. pylori* mang gene *IL-1B-511* alen C. Nguy cơ UTDD tăng lên 8,1 lần ở người nhiễm *H. pylori* mang gene *IL-1RN* alen *2 so với người không nhiễm *H. pylori* mang gene *IL-1RN* alen 1.

Theo NC của Figueiredo C. (2002) ở Bồ Đào Nha trên 221 BN VDDM và 222 BN UTDD, ông cho rằng khi kết hợp yếu tố độc lực *H. pylori* và yếu tố gene vật chủ thì nguy cơ UTDD cao nhất nếu kết hợp cả độc lực vi khuẩn và gene vật chủ có nguy cơ cao nhất như: Những người mang kiểu gene *IL-1B-511*T* nhiễm chủng *H. pylori* với *vacAs1-*, *vacAm1-* và *cagA (+)* thì nguy cơ UTDD với OR lần lượt là 87, 7,4 và 25. Đối với người mang kiểu gene *IL-1RN*2* có nhiễm *H. pylori* với *vacAs1-*, *vacAm1-* và *cagA (+)* thì nguy cơ UTDD với OR lần lượt là 32, 8,8 và 23 [42]

Từ những NC trên phần nào cho thấy vai trò quan trọng của yếu tố gene vật chủ trong UTDD và phần nào giải thích tại sao cùng nhiễm *H. pylori* có người dẫn đến UTDD nhưng có người lại không.

4.5.3. Mối liên quan giữa *IL-1B-511*, *IL-1RN*, *IL-8+781*, *TNF-A-308* với các hình thái mô bệnh học

Nhiễm *H. pylori* có liên quan chặt chẽ đến MBH của UTDD. Tuy nhiên, khảo sát mối liên quan giữa các Interleukin (SNP *IL-1B-511*, *IL-1RN*, *IL-8+781*, *TNF-A-308*) với MBH ở UTDD chưa được nhiều.

Trong NC của chúng tôi (trình bày trong bảng 3.28) cho thấy: Không có sự khác biệt các kiểu gene của *IL-1B-511*, *IL-1RN*, *IL-8+781*, *TNF-A-308* giữa thể ruột và thể lan tỏa ($p > 0,05$). Điều đáng chú ý là kiểu gene *IL-1RN* 3/3 chỉ thấy xuất hiện ở thể ruột.

Kết quả của chúng tôi tương tự như kết quả nghiên cứu của Shin WG và cs (2008): không tìm thấy sự khác biệt có ý nghĩa về tỷ lệ kiểu gene *IL-1B-511* và *IL-1RN* giữa thể ruột và thể lan tỏa ở BN UTDD [105].

Tuy nhiên, các NC khác trên thế giới có những thông tin khác nhau về lĩnh vực này. Nghiên cứu của Chen A và cs (Đài Loan) cho thấy: Nguy cơ mắc UTDD thể ruột ở người mang gene *IL-1RN *2* *H. pylori* (-) và *H. pylori* (+) tương ứng là: 2,7 lần và 11 lần. Trong khi đó, nguy UTDD thể lan tỏa ở

người mang gene *IL-1RN* *2 *H. pylori* (+) sẽ tăng lên 8,7 lần so với người *H. pylori* (-). Kết quả nghiên cứu này đã cho thấy có mối tương quan giữa nhiễm *H. pylori* với đặc điểm MBH ở BN UTDD.

Nghiên cứu của Ruzzo A và cs (2005) tại Ý cho thấy sự khác biệt giữa thể ruột và thể lan tỏa trong biểu hiện các tỷ lệ các kiểu gene của *IL-1B-511* và *IL-1RN*. Nguy cơ UTDD ở thể ruột tăng 2,4 lần và 1,9 lần đối với kiểu gene *IL-1RN* */2+2/2 và *IL-1B-511* */T+T/T. Tuy nhiên, nguy cơ này không xảy ra cho thể lan tỏa (với OR lần lượt là 0,85, 0,8) [100].

Một nghiên cứu của Glas J và cs tại Mỹ ở BN UTDD giai đoạn sớm và kết quả cho biết: không có sự khác biệt về tỷ lệ kiểu gene *IL-1B-511* và *IL-1RN* giữa thể ruột và thể lan tỏa ($p > 0,05$). Tuy nhiên, lại có sự khác biệt có ý nghĩa ($p < 0,05$) ở 2 thể ruột và thể lan tỏa đối với kiểu gene *TNF-A-308* *A (7% so với 30%) [46].

Một phân tích của Gorouhi F. [48] trên 23 NC khác nhau cho thấy rằng tăng nguy cơ lên 2,17 lần (KTC 95% 1,17-4,77) đối với UTDD ngoài tâm vị ở thể ruột, khi so sánh kiểu gene *TNF-A-308* G/G với *TNF-A-308A/A*.

Từ các NC trên cho thấy có sự biểu hiện khác nhau và mối liên quan khác nhau của Interlukin với mô bệnh học, với sự hiện diện của *H. pylori* ở BN UTDD. Các yếu tố địa lý, chủng tộc và môi trường có thể là một mắt xích quan trọng trong cơ chế hình thành tỷ lệ mắc UTDD khác nhau. Để đánh giá đúng về điều này, cần thực hiện trên các nghiên cứu đa trung tâm, với số lượng lớn và theo dõi trong thời gian dài.

4.5.4. Mối liên quan giữa tính đa hình của các gene với nguy cơ UTDD

Chúng tôi muốn khảo sát tìm mối liên quan giữa các kiểu gene của *IL-1B-511* và *IL-1RN* với tình trạng nhiễm *H. pylori* và các hình thái MBH có vai trò như thế nào trong bệnh sinh UTDD ở người Việt Nam, nên tiến hành so sánh các kiểu gene đột biến giữa nhóm khỏe mạnh của tác giả Hà Mai

Dung [4],[5] với tỷ lệ gene của nhóm NC chúng tôi được một số kết quả và từ đó chúng tôi đưa ra một số bàn luận như sau:

Kiểu gene *IL-1B-511*

Theo bảng 4.6, ta thấy người mang kiểu gene *IL-1B-511*T* có nhiễm *H. pylori* tăng nguy cơ UTDD lên 2,3 lần với so với người không nhiễm *H. pylori* với OR =2,3 và $p < 0,05$. Nhưng lại không tăng nguy cơ UTDD khi so sánh giữa nhóm *H. pylori* (-) với OR = 0,9, $p > 0,05$.

Tương tự như NC của He BS. tại Trung Quốc [51] và một phân tích của Chen B. (2016) trên 28 NC tại Trung Quốc cho thấy người nhiễm *H. pylori* mang kiểu *IL-1B-511*T* tăng nguy cơ UTDD 2,4 lần (với OR=2,4, $p=0,02$), tuy nhiên, kiểu gene *IL-1B-511C/T* tăng nguy cơ UTDD ở miền Nam Trung Quốc và thể ruột, trong khi đó ở miền Bắc Trung Quốc và thể lan tỏa thì không [32].

Bảng 4.6. So sánh giữa tình trạng nhiễm *H. pylori* với gene *IL-1B-511*

Kiểu gene <i>IL-1B-511</i>	Khỏe mạnh [4] (n, %)	UTDD (n, %)	OR (KTC 95%)	Giá trị p
<i>H. pylori</i> (+)				
C/C	25 (37,3)	32 (20,2)	1	
C/T	29 (43,3)	88 (55,3)	2,3 (1,1-4,5)	0,01
T/T	13 (19,4)	39 (24,5)	2,3 (1,0-5,3)	0,03
*/T+T/T	42	127	2,3 (1,2-4,3)	0,006
<i>H. pylori</i> (-)				
C/C	21 (22,4)	30 (25,9)	1	
C/T	35 (40,7)	55 (47,4)	1,1 (0,5-2,2)	0,70
T/T	30 (34,9)	31 (26,7)	0,7 (0,3-1,5)	0,30
*/T+T/T	65	86	0,9 (0,4-1,7)	0,80

Các NC khác cũng cho kết quả tương tự như của El-Omar và cộng sự (2000) [37] tăng nguy cơ UTDD so với nhóm chứng đối với kiểu gene *IL-1B-511T/T* là 2,6 lần hay NC của Machado J.C (2003) [75] tại Bồ đào Nha (n=814), tăng nguy cơ UTDD so với nhóm chứng đối với kiểu gene *IL-1B-511T/T* là 2,0 lần và Chen và cs (2004) [31]

Khi phân tích tìm mối liên quan giữa vai trò của các yếu tố vật chủ đối với 2 thể MBH, chúng tôi được: Người mang kiểu gene *IL-1B-511 *T* có *H. pylori* (+) so với người mang kiểu gene *IL-1B-511 C/C* làm tăng nguy cơ UTDD thể ruột là 2,5 lần (OR= 2,5, $p < 0,01$) và tăng nguy cơ UTDD thể lan tỏa là 2,1 lần (OR= 2,1, $p < 0,05$) (bảng 4.7). Kết quả này có hơi khác với tác giả Ruzzo A. (2005) [100] kiểu gene *IL-1B-511* làm tăng UTDD thể ruột là 2,4 lần nhưng không làm tăng nguy cơ ở thể lan tỏa với OR = 0,85.

Điều này cho thấy alen T của gene *IL-1B-511* có vai trò trong bệnh sinh của UTDD trên người nhiễm *H. pylori* ở Việt Nam và cũng tương tự như các tác giả nước ngoài. Nó là tiền đề giúp mở đầu cho nhiều NC sau này với cỡ mẫu lớn và các nhóm chứng khác nhằm hướng đến mục tiêu phòng ngừa UTDD.

Bảng 4.7. Mối liên quan *H. pylori* (+) với MBH của UTDD và gene *IL-1B-511*.

Kiểu gene <i>IL-1B-511</i>	Khỏe mạnh [4] (n, %)	UTDD (n, %)	OR (KTC 95%)	Giá trị p
<i>H. pylori</i> (+)/thể ruột				
C/C	25 (37,3)	12 (19,4)	1	
C/T	29 (43,3)	34 (54,8)	2,4 (1,1-6,3)	0,03
T/T	13 (19,4)	16 (25,8)	2,6 (0,9-7,0)	0,06
*/T+T/T	42	50	2,5(1,1-5,5)	0,02
<i>H. pylori</i> (+)/thể lan tỏa				

C/C	25 (37,3)	20(22,0)	1	
C/T	29 (43,3)	49(53,8)	2,1 (1,0-4,4)	0,04
T/T	13 (19,4)	22(24,2)	2,1 (0,8-5,2)	0,10
*/T+T/T	42	71	2,1(1,0-4,2)	0,03

Kiểu gene *IL-1RN*

Theo kết quả phân tích bảng 4.8 của chúng tôi cho thấy *IL-1RN**/2+2/2 không làm tăng nguy cơ UTDD và cả nhóm nhiễm *H. pylori* với OR = 1,6 và 1,0 với p > 0,05.

Kết quả của NC chúng tôi tương tự như các NC của các tác giả Châu Á như Shin W.G [105], Lu W.[74], Chang Y.W [30], nhưng khác các kết quả tác giả Chen và cs (Đài Loan) kiểu gene *IL-1RN*2/2 làm tăng nguy cơ UTDD là OR = 8,1 [31] và tác giả He BS (2011) tăng nguy cơ UTDD của kiểu gene *IL-1RN* 2/2 là OR = 2,78 [51].

Bảng 4.8. So sánh giữa tình trạng nhiễm *H. pylori* với gene *IL-1RN*

Kiểu gene <i>IL-1RN</i>	Khỏe mạnh [5] (n)	UTDD (n)	OR (KTC 95%)	Giá trị p
<i>H. pylori</i> (+)				
1/1	51	138	1	
*/2+2/2	7	20	1,0 (0,4-2,6)	0,90

Bảng 4.9. Mối liên quan *H. pylori* (+) với MBH của UTDD với gene *IL-1RN*

Kiểu gene <i>IL-1RN</i>	Khỏe mạnh [5] (n)	UTDD (n)	OR (KTC 95%)	Giá trị p
<i>H. pylori</i> (+)/thể ruột				
1/1	51	52	1	
*/2+2/2	7	10	1,4 (0,5-3,9)	0,50
<i>H. pylori</i> (+)/thể lan tỏa				

1/1	51	80	1	
*2/2+2/2	7	10	0,9 (0,3-2,5)	0,80

Khi so sánh với các NC ở phương Tây thì hoàn toàn ngược lại, các kết quả điều cho thấy kiểu gene *IL-1RN**2/2 làm tăng nguy cơ UTDD như El-Omar [37],[39], Machado J.C [75].

Khi phân tích tìm mối liên quan giữa *IL-1RN* *2/2 với 2 thể MBH, các kiểu gene của *IL-1RN* không làm tăng nguy cơ ở cả 2 thể ruột và thể lan tỏa (bảng 4.8), kết quả của chúng tôi cũng tương tự như Ruzzo A. (2005) [100] trên BN Ý, Chen A. ở Đài Loan cho thấy kiểu gene *IL-1RN* *2/2 không làm tăng nguy cơ đối với thể lan tỏa ở BN *H. pylori* (-) [31].

Từ đó cho thấy kiểu gene *IL-1RN* *2/2 không làm tăng nguy UTDD ở người Việt Nam, cần phải nghiên cứu thêm với cỡ mẫu lớn hơn và có nhiều nhóm chứng khác nhau như nhóm khỏe mạnh, nhóm viêm dạ dày và nhóm loét dạ dày – tá tràng để làm sáng tỏ điều này.

Qua kết quả và những phân tích trên của chúng tôi đã xác định thêm rằng tổn thương niêm mạc dạ dày liên quan đến các chủng *H. pylori* khác nhau, đáp ứng phản ứng viêm bị chi phối bởi các gene vật chủ và sự tương tác giữa yếu tố vật chủ và độc lực của *H. pylori* gây hậu quả vô toan, viêm teo niêm mạc và cuối cùng là UTDD. Ngược lại, nhiều bệnh nhân UTDD mang các kiểu gene *IL-1*, *IL-8*, *TNF-A* nguy cơ thấp và nhiễm chủng *H. pylori vacA s2*, *vacA m2* hoặc *cagA* (-) có thể lý giải như sau: bệnh sinh UTDD là sự tác động phức hợp qua lại của nhiều yếu tố mà các yếu tố trên có vai trò quan trọng, ngoài các kiểu gene *cagA*, *vacA* của *H. pylori* còn có các yếu tố khác như OipA, babA, yếu tố protein màng ngoài,... và đồng thời còn nhiều yếu tố gene vật chủ khác liên quan đến đáp ứng viêm khác vẫn chưa được khảo sát cũng có thể ảnh hưởng đến kết quả của quá trình viêm. Điều chứng minh ngược lại nhiều nghiên cứu cũng đã xác định đó là việc tiệt trừ *H. pylori* làm

giảm tỷ lệ mắc UTDD, do đó cần tầm soát và tiệt trừ *H. pylori* là điều cần thiết đặc biệt là ở nước, khu vực có tỷ lệ mắc UTDD cao và các chủng *H. pylori* có các gene có độc lực cao như *cagA* (+), *cagA* tít Đông Á, *vacA* s1, *vacA* m1 và những người mang các kiểu gene nguy cơ bệnh cao.

KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu trên 275 trường hợp UTDD, tôi có một số kết luận sau:

1. Đặc điểm nội soi, mô bệnh học, tỷ lệ nhiễm *H. pylori*, tỷ lệ *cagA*, *vacA* ở bệnh nhân ung thư dạ dày:

+ Về hình ảnh nội soi:

- 100% bệnh nhân ung thư dạ dày ở giai đoạn muộn,
- Vị trí tổn thương gặp nhiều nhất ở hang vị chiếm 50,9 %, tiếp tới là góc bờ cong nhỏ 18,9%, tỷ lệ ung thư toàn bộ dạ dày chiếm ít nhất là 3,6%.
- Hình ảnh tổn thương đại thể theo Borrmann, týp III chiếm 55,3%, týp II chiếm 42,2% và týp IV chiếm 2,5%.

+ Về mô bệnh học:

- Thể lan tỏa chiếm 56,3%, cao hơn thể ruột 40,4%, không có khác biệt giữa nam và nữ, với $p > 0,05$.

+ Tỷ lệ nhiễm *H. pylori*:

- Tỷ lệ nhiễm *H. pylori* ở BN UTDD là 57,8%.
- Không có khác biệt giữa 2 giới nam và nữ và cũng không có khác biệt giữa thể ruột với thể lan tỏa, với $p > 0,05$.

+ Về các týp *cagA*, *vacA*:

- Tỷ lệ *cagA* dương tính là 100%.
- Tỷ lệ *H. pylori* có *cagA* týp Đông Á chiếm 98,2%, cao hơn rất nhiều so với týp phương Tây.
- Tỷ lệ gene *vacA s1* chiếm 100%,
- Tỷ lệ gene *vacA m1* là 68,8%, gene *vacA m2* là 31,2%.
- Không có sự khác biệt về sự phân bố 2 kiểu gene *vacA m1* và *m2* ở thể ruột và thể lan tỏa.

2. Tính đa hình của IL-1 β , IL-1RN, IL-8, TNF- α ở bệnh nhân ung thư dạ dày:

- Tỷ lệ alen T của *IL-1B – 511* chiếm là 51,3%.
- Tỷ lệ alen 2 của *IL-1RN* chiếm là 8,2%.
- Tỷ lệ alen T của *IL-8 +781* chiếm là 33,0%.
- Tỷ lệ alen A của *TNF-A -308* chiếm là 17,1%.
- Phân bố các kiểu gen không khác biệt giữa hai giới nam và nữ ($p > 0,05$)

3. Mối liên quan giữa tính đa hình IL-1 β , IL-1RN, IL-8, TNF- α với tỷ lệ nhiễm *H. pylori*, các týp *cagA*, *vagA* và mô bệnh học ở bệnh nhân ung thư dạ dày:

- Không có sự khác biệt về tỷ lệ các kiểu gen của *IL-1B – 511*, *IL-1RN*, *IL-8 +781*, *TNF- α -308* ở bệnh nhân ung thư dạ dày có nhiễm *H. pylori* và không nhiễm *H. Pylori*, với $p > 0,05$.
- Không có sự khác biệt về tỷ lệ các kiểu gen của *IL-1B– 511*, *IL-1RN*, *IL-8 +781*, *TNF- α -308* giữa vacA m1 và vacA m2, với $p > 0,05$.
- Không có sự khác biệt về tỷ lệ các kiểu gen của *IL-1B– 511*, *IL-1RN*, *IL-8 +781*, *TNF-A-308* giữa thể ruột và thể lan tỏa, với $p > 0,05$.

KIẾN NGHỊ

Trên cơ sở những kết quả nghiên cứu và kết luận của luận án, tôi có một số đề xuất sau:

Qua nghiên cứu của chúng tôi cho thấy bệnh nhân ung thư dạ dày hầu hết là giai đoạn muộn và có tiên lượng rất xấu. Do đó cần tiến hành nội soi dạ dày tá tràng tầm soát ở những bệnh nhân tuổi trên 50 có các triệu chứng như đau thượng vị, chán ăn, sụt cân hoặc thiếu máu nhằm phát hiện ung thư dạ dày sớm hơn hoặc tiến hành sinh thiết các tổn thương tiền ung thư như dị sản ruột hoặc loạn sản để có chiến lược theo dõi và điều trị sớm giúp cải thiện thời gian sống bệnh nhân.

Cần có những nghiên cứu thêm về các yếu tố độc lực *H. pylori* và các nghiên cứu về gene vật chủ nhằm xác định mối liên quan của nó với cơ chế bệnh sinh của ung thư dạ dày, từ đó góp phần phòng ngừa và phát hiện sớm ung thư dạ dày.

**DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH ĐÃ CÔNG BỐ CỦA TÁC GIẢ
LIÊN QUAN ĐẾN ĐỀ TÀI LUẬN ÁN**

1. Trần Đình Trí, Hồ Đăng Quý Dũng, Trần Thanh Bình, Vũ Văn Khiên, Phan Quốc Hoàn (2014), “Bước đầu khảo sát các yếu tố độc lực *cagA*, *vacA* của *Helicobacter pylori* trên bệnh nhân ung thư dạ dày”, *Tạp chí Y học Việt Nam*, 420, tr. 117-122.
2. Trần Đình Trí, Hồ Đăng Quý Dũng, Trần Thanh Bình, Phạm Hữu Tùng, Ngô Phương Minh Thuận, Võ Phước Tuấn, Vũ Văn Khiên, Trần Thị Huyền Trang, Phan Quốc Hoàn (2016), “Nghiên cứu hình thái mô bệnh học và các yếu tố độc lực *cagA*, *vacA* của *H. pylori* ở bệnh nhân ung thư dạ dày”, *Tạp chí Y Dược lâm sàng 108*, 11(5), tr. 31-38.
3. Trần Đình Trí, Hồ Đăng Quý Dũng, Trần Thanh Bình, Phạm Hữu Tùng, Ngô Phương Minh Thuận, Võ Phước Tuấn, Vũ Văn Khiên, Trần Thị Huyền Trang, Phan Quốc Hoàn (2016), “Nghiên cứu sự đa hình thái của các gene IL-1 β , IL-1RN, IL-8 và TNF- α trên bệnh nhân ung thư dạ dày”, *Tạp chí Y Dược lâm sàng 108*, 11(6), tr. 122-129.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

Tiếng Việt

1. Trần Ngọc Ánh, (2006), *Nguyên cứu các týp của Helicobacter pylori và sự biểu lộ P53 ở bệnh nhân ung thư dạ dày*, Luận Án Tiến Sĩ Y Học, Đại Học Y Dược Hà Nội.
2. Trần Ngọc Ánh, Nguyễn Khánh Trạch, Trần Văn Hợp, (1999), "Góp phần đánh giá tình trạng nhiễm helicobacter trong bệnh lý ung thư dạ dày", *Hội Nội Khoa Việt Nam*, số 2: tr. 8-12.
3. Mai Hồng Bằng, (2006), "Đặc điểm lâm sàng, hình ảnh nội soi và mô bệnh học của ung thư dạ dày", *Tạp chí Y học thực hành*, 3: tr. 87-89.
4. Hà Mai Dung, Hoàng Thị Thu Hà, Phạm Thị Minh Hồng, (2014), "Đặc điểm một số đa hình của gen IL-1b và IL-10 và mối liên quan với nhiễm helicobacter pylori trên người Việt Nam", *Tạp chí Y Học TP. Hồ Chí Minh*, 18(2): tr. 566-572.
5. Hà Mai Dung, Tống Thị Hằng, (2010), "Các đa hình của gen IL-1RN ở người Việt Nam", *Tạp chí Y học TP. Hồ Chí Minh*, 14(4): tr. 57-63.
6. Hồ Đăng Quý Dũng, Trần Đình Trí, Nguyễn Lâm Tùng và cộng sự, (2012), "Nghiên cứu các yếu tố độc lực *cagA*, *vacA* của *Helicobacter pylori* và tổn thương mô bệnh học của viêm dạ dày mạn tính ", *Tạp chí Y học TP. Hồ Chí Minh*, 16(2): tr. 159-164.
7. Trần Văn Hợp, Lê Trung Thọ, (2007), "Tỷ lệ nhiễm *Helicobacter pylori* ở bệnh nhân ung thư dạ dày tại Hà Nội và khu vực nông thôn ngoài Hà Nội", *Tạp chí Y Học TP. Hồ Chí Minh*, 11(3): tr. 75-79.
8. Nguyễn Ngọc Hùng, Nguyễn Văn Tuyên, Nguyễn Văn Bình, (2007), "Phân loại mô bệnh học ung thư dạ dày", *Tạp chí Y Học TP. Hồ Chí Minh*, 11(3): tr. 57– 60.

9. Nguyễn Thị Ngọc Huyền, Nguyễn Xuân Vinh, (2006), "Tình hình nhiễm *Helicobacter pylori* trên bệnh nhân ung thư dạ dày", *HN KHCN các trường ĐH Y Dược Việt Nam lần thứ XIII*: tr. 11-17.
10. Tạ Long, Trịnh Tuấn Dũng, Nguyễn Quang Chung và cộng sự, (2006), "Nghiên cứu mối liên quan giữa ung thư dạ dày và nhiễm khuẩn *Helicobacter Pylori*", *Tạp chí Khoa học Tiêu hóa Việt Nam*, tập 1 (số 1): tr. 10-19.
11. Lê Viết Nho, (2014), Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, hình ảnh nội soi, mô bệnh học và sự biểu lộ HER2 và EGFR ở trên bệnh nhân ung thư dạ dày, *Luận án Tiến sỹ Y học, Trường Đại học Y Dược Huế, Huế*.
12. Nguyễn Văn Thành, Lâm Thanh Cẩm, (2011), "Đặc điểm biểu hiện HER2 trên carcinôm tuyến dạ dày", *Y Học TP. Hồ Chí Minh*, 15(2): tr. 43-46.
13. Đặng Trần Tiến, (2013), "Nghiên cứu đặc điểm giải phẫu bệnh ung thư biểu mô dạ dày và mối liên quan với tổn thương niêm mạc ngoài vùng ung thư", *Tạp chí Y Học TP. Hồ Chí Minh*, 17(3): tr. 173-179.
14. Trần Thiện Trung, Cao Minh Nga, Nguyễn Thúy Oanh và cộng sự, (2011), "Phân tích các týp gen *cagA* và *vacA* của *Helicobacter pylori* trong ung thư dạ dày", *Tạp chí Y Học TP. Hồ Chí Minh*, 15(1): tr. 43-51.

Tiếng Anh

15. Akdis M., Burgler S., Cramer R., et al, (2011), "Interleukins, from 1 to 37, and interferon-gamma: receptors, functions, and roles in diseases", *J Allergy Clin Immunol*, 127(3): pp. 01-70.
16. Amieva M.R., El-Omar E.M., (2008), "Host-bacterial interactions in *Helicobacter pylori* infection", *Gastroenterology*, 134(1): pp. 306-323.

17. An J.Y., Kang T.H., et al, (2008), "Borrmann type IV: an independent prognostic factor for survival in gastric cancer", *J Gastrointest Surg*, 12 (8): pp. 1364-1369.
18. Ando T., Goto Y., Maeda O., et al, (2006), "Causal role of *Helicobacter pylori* infection in gastric cancer", *World J Gastroenterol* 14(12(2)): pp. 181-186.
19. Atherton J.C., Cao P., Peek R.M Jr., et al, (1995), "Mosaicism in vacuolating cytotoxin alleles of *Helicobacter pylori*. association of specific vaca types with cytotoxin production and peptic ulceration", *The Journal of Biological Chemistry*, 270: pp. 17771-17777.
20. Azuma T., (2004), "*Helicobacter pylori* CagA protein variation associated with gastric cancer in Asia", *J Gastroenterol*, 39(2): pp. 97-103.
21. Azuma T., Yamazaki S., Yamakawa A., et al, (2004), "Association between diversity in the src homology 2 domain-containing tyrosine phosphatase bindingsite of *Helicobacter pylori* caga protein and gastric atrophy and cancer", *The Journal of Infectious Diseases*, (189): pp. 820-827.
22. Baghaei K., Shokrzadeh L., Jafari F., et al, (2009), "Determination of *Helicobacter pylori* virulence by analysis of the cag pathogenicity island isolated from Iranian patients", *Dig Liver Dis*, 41(9): pp. 634-638.
23. Basso D., Plebani M., Kusters J.G., (2010), "Pathogenesis of *Helicobacter pylori* Infection", *Helicobacter* 15 (Suppl.1): pp. 14-20.
24. Basso D., Zambon C.F., Letley D.P., et al, (2008), "Clinical relevance of *Helicobacter pylori* cagA and vacA gene polymorphisms", *Gastroenterology*, 135(1): pp. 91-99.

25. Bauer B., Meyer T.F., (2011), "The human gastric pathogen *helicobacter pylori* and its association with gastric cancer and ulcer disease", *Ulcers*, 2011: pp. 1-23.
26. Blair V, Martin I, Shaw D, et al, (2006), "Hereditary diffuse gastric cancer: diagnosis and management", *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 4(3): pp. 262-275.
27. Blaser M.J., (2005), "The Biology of cag in the *Helicobacter pylori*-human interaction", *Gastroenterology*, 128(5): pp. 1512-1515.
28. Bruce M.G., Maarros H.I., (2008), "Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection", *Helicobacter*, 13 (Suppl. 1): pp. 1-6.
29. Cao L., Yu J., (2015), "Effect of *Helicobacter pylori* infection on the composition of gastric microbiota in the development of gastric cancer", *Gastrointest Tumors*, 2(1): pp. 14-25.
30. Chang Y.W., Jang J.Y., Kim N.H., et al, (2005), "Interleukin-1B (IL-1B) polymorphisms and gastric mucosal levels of IL-1beta cytokine in Korean patients with gastric cancer", *Int J Cancer*, 114(3): pp. 465-471.
31. Chen A., Li C.N., Hsu P.I., et al, (2004), "Risks of interleukin-1 genetic polymorphisms and *Helicobacter pylori* infection in the development of gastric cancer", *Aliment Pharmacol Ther*, 20(2): pp. 203-211.
32. Chen B., Ming-xu L., Xin Z., et al, (2016), "Correlation between interleukin-1 β -511 c/t polymorphism and gastric cancer in chinese populations: a meta-analysis". *Medical Science Monitor*, 22: pp. 1742-1750.
33. Correa P, (1992), "Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process--First American Cancer Society Award Lecture on Cancer Epidemiology and Prevention", *Cancer Research*, 52: pp. 6735-6740.

34. Correa P., (2013), "Gastric cancer: overview", *Gastroenterol Clin North Am*, 42(2): pp. 211-217.
35. Crew K.D., Neugut A.I., (2006), "Epidemiology of gastric cancer", *World J Gastroenterol*, 12(3): pp. 354-362.
36. Dixon M.F., Path F.R.C., Genta R.M., et al, (1996), "Classification and grading of gastritis: the updated Sydney system", *American Journal of Surgical Pathology*, 20(10): pp. 1161-1181.
37. El-Omar E., Carrington M., Chow W.H., et al, (2000), "Interleukin-1 polymorphisms associated with increased risk of gastric cancer", *Nature*, (404): pp. 398-402.
38. El-Omar E.M., (2006), "Role of host genes in sporadic gastric cancer". *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 20(4): pp. 675-686.
39. El-Omar E.M., Rabkin C.S., Gammon M.D., et al, (2003), "Increased risk of noncardia gastric cancer associated with proinflammatory cytokine gene polymorphisms", *Gastroenterology*, 124(5): pp. 1193-1201.
40. Faundez G., Troncoso M., Figueroa G., (2002), "cagA and vacA in strains of *Helicobacter pylori* from ulcer and nonulcerative dyspepsia disease patients", *BMC Gastroenterology*, 2(20): pp. 1-4.
41. Ferlay J., Soerjomataram I., Dikshit R., et al., (2015), "Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012", *Int J Cancer*, 136(5): pp. 359-386.
42. Figueiredo C., Machado J.C., Pharoah P., et al., (2002), "*Helicobacter pylori* and interleukin 1 genotyping an opportunity to identify high-risk individuals for gastric carcinoma", *Journal of the National Cancer Institute*, 94(22): pp. 1680-1687.

43. Fock K.M., Ang T.L., (2010), "Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer in Asia", *J Gastroenterol Hepatol*, 25(3): pp. 479-486.
44. Fock K.M., Talley N., Moayyedi P., et al, (2008), "Asia-Pacific consensus guidelines on gastric cancer prevention", *J Gastroenterol Hepatol*, 23(3): pp. 351-365.
45. Gamboa-Dominguez A., Dominguez-Fonseca C., Quintanilla-Martinez L., et al, (2004), "Epidermal growth factor receptor expression correlates with poor survival in gastric adenocarcinoma from Mexican patients: a multivariate analysis using a standardized immuno - histochemical detection system", *Modern Pathology*, 17(5): pp. 579-587.
46. Glas J., Torok H.P., Schneider A., et al, (2004), "Allele 2 of the interleukin-1 receptor antagonist gene is associated with early gastric cancer", *J Clin Oncol*, 22(23): pp. 4746-4752.
47. Gonzalez C.A., Pera G., Agudo A., et al., (2003), "Smoking and the risk of gastric cancer in the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition (EPIC)", *Int J Cancer*, 107(4): pp. 629-634.
48. Gorouhi F., Islami F., Bahrami H., et al., (2008), "Tumour-necrosis factor-A polymorphisms and gastric cancer risk: a meta-analysis", *Br J Cancer*, 98(8): pp. 1443-1451.
49. Handa O., Naito Y., Yoshikawa T., (2007), "CagA protein of *Helicobacter pylori*: a hijacker of gastric epithelial cell signaling", *Biochem Pharmacol*, 73(11): pp. 1697-1702.
50. Hatakeyama M., (2009), "*Helicobacter pylori* and gastric carcinogenesis", *J Gastroenterol*, 44(4): pp. 239-248.

51. He B.S., Pan Y.Q., Xu Y.F., et al., (2011), "Polymorphisms in interleukin-1B (IL-1B) and interleukin 1 receptor antagonist (IL-1RN) genes associate with gastric cancer risk in the Chinese population", *Dig Dis Sci*, 56(7): pp. 2017-2023.
52. Helicobacter and Cancer Collaborative Group, (2001), "Gastric cancer and *Helicobacter pylori*: a combined analysis of 12 case control studies nested within prospective cohorts", *Gut*, 49: pp. 347–353.
53. Herrera V., Parsonnet J., (2009), "*Helicobacter pylori* and gastric adenocarcinoma", *European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 15: pp. 971–976.
54. Hoang T.T., Bengtsson C., Phung D.C., et al., (2005), "Seroprevalence of *Helicobacter pylori* infection in urban and rural Vietnam", *Clin Diagn Lab Immunol*, 12(1): pp. 81-85.
55. Hu B., Hajj NE., Sittler S., et al., (2012), "Gastric cancer Classification, histology and application of molecular pathology"., *J Gastrointest Oncol*, 3(3): pp. 251- 261
56. Huang J.Q., Sridhar S., Chen Y., et al., (1998), "Meta-analysis of the Relationship Between *Helicobacter pylori* seropositivity and gastric cancer", *Gastroenterology*, 114: pp. 1169-1179.
57. IARC, (2008), "Cancer incidence and mortality worldwide in 2008", *World Health Organization, Globocan 2008* (<http://www-dep.iarc.fr/>).
58. IARC, (2014), "Cancer Incidence in Five Continents Vol. 8", *World Health Organization, Globocan 2014* (<http://www-dep.iarc.fr/>).
59. IARC, *Helicobacter pylori* Working Group Reports, (2014), "*Helicobacter pylori* eradication as a strategy for preventing gastric cancer", *Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, IARC, Working Group Reports vol. 8*

60. Ito M., Haruma K., Kamada T., et al., (2002), "Helicobacter pylori eradication therapy improves atrophic gastritis and intestinal metaplasia a 5-year prospective study of patients with atrophic gastritis", *Aliment Pharmacol Ther* 16: pp. 1449–1456.
61. Jafari F., Shokrzadeh L., Dabiri H., et al., (2008), "vacA Genotypes of *Helicobacter pylori* in relation to cagA status and Clinical Outcomes in Iranian Populations", *Jpn. J. Infect. Dis.*, (61): pp. 290-293.
62. Japanese Gastric Cancer Association, (1998), "Japanese Classification of Gastric Carcinoma - 2nd English Edition ", *Gastric Cancer*, 1: pp. 10–24.
63. Japanese Gastric Cancer Association, (2011), "Japanese classification of gastric carcinoma: 3rd English edition", *Gastric Cancer*, 14: pp. 101–112.
64. Joossens J.V., Hill M.J., Elliott P., et al., (1996), "Dietary Salt, Nitrate and Stomach Cancer Mortality in 24 Countries", *International Journal of Epidemiology*, 25(3): pp. 494-502.
65. Kamangar F., Abnet C.C., Hutchinson A.A., et al., (2006), "Polymorphisms in inflammation-related genes and risk of gastric cancer (Finland)", *Cancer Causes Control*, 17(1): pp. 117-125.
66. Kanada R., Uchida T., Nguyen L.T., et al., (2008), "Genotyping of the cagA gene of *Helicobacter pylori* on immunohistochemistry with East Asian CagA-specific antibody", *Pathol Int*, 58(4): pp. 218-225.
67. Kelley J.R., Duggan J.M., (2003), "Gastric cancer epidemiology and risk factors", *Journal of Clinical Epidemiology*, 56: pp. 1–9.
68. Kusters J.G., van Vliet A.H., Kuipers E.J., (2006), "Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection", *Clin Microbiol Rev*, 19(3): pp. 449-490.

69. Lauren P, (1965), "The two histological main types of gastric carcinoma: Diffuse and so-called intestinal-type carcinoma. An attempt at a histo-clinical classification.", *Acta Pathol Microbiol Scand* 64: pp. 31-49.
70. Leung W.K., Ng Enders K.W., Sung J.J.Y., (2009), "Tumors of the stomach", In: *Tadataka Yamada, Textbook of Gastroenterology, 5th ed, Blackwell Publishing*: pp. 1026-1053
71. Li C, Xia B, Yang Y, et al., (2005), "TNF gene polymorphisms and helicobacter pylori infection in gastric carcinogenesis in chinese population", *The American Journal of Gastroenterology*, 100(2): pp. 290-294.
72. Li C., Oh S.J., Kim S., et al. (2009) "Macroscopic Borrmann type as a simple prognostic indicator in patients with advanced gastric cancer". *Oncology*, 77 (3-4), pp. 197-204.
73. Liu J.B., Wu X.M., Cai J., et al., (2012), "CpG island methylator phenotype and *Helicobacter pylori* infection associated with gastric cancer", *World J Gastroenterol*, 18(36): pp. 5129-5134.
74. Lu W., Pan K., Zhang L., et al., (2005), "Genetic polymorphisms of interleukin (IL)-1B, IL-1RN, IL-8, IL-10 and tumor necrosis factor alpha and risk of gastric cancer in a Chinese population", *Carcinogenesis*, 26(3): pp. 631-636.
75. Machado J.C., Figueiredo C., Canedo P., et al., (2003), "A proinflammatory genetic profile increases the risk for chronic atrophic gastritis and gastric carcinoma", *Gastroenterology*, 125(2): pp. 364-371.
76. Machado J.C., Pharoah P., Sousa S., et al, (2001), "Interleukin 1B and interleukin 1RN polymorphisms are associated with increased risk of gastric carcinoma", *Gastroenterology*, 121(4): pp. 823-829.

77. Marques-Lespier J.M., Gonzalez-Pons M., Cruz-Correa M., (2016), "Current perspectives on gastric cancer", *Gastroenterol Clin North Am*, 45(3): pp. 413-428.
78. Martel C.D., Forman D., Plummer M., (2013), "Gastric cancer: epidemiology and risk factors", *Gastroenterol Clin North Am*, 42(2): pp. 219-240.
79. Matos J.I., de Sousa H.A., Marcos-Pinto R., et al., (2013), "*Helicobacter pylori* CagA and VacA genotypes and gastric phenotype: a meta-analysis", *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 25(12): pp. 1431-1441.
80. Matsubara J., Yamada Y., Hirashima Y., et al., (2008), "Impact of insulin-like growth factor type 1 receptor, epidermal growth factor receptor, and HER2 expressions on outcomes of patients with gastric cancer", *Clin Cancer Res*, 14(10): pp. 3022-3029.
81. Matsunari O., Shiota S., Yamaoka Y., et al., (2012), "Association between *Helicobacter pylori* virulence factors and gastroduodenal diseases in Okinawa, Japan", *J Clin Microbiol*, 50(3): pp. 876-883.
82. McLean M.H., El-Omar E.M., (2014), "Genetics of gastric cancer", *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 11 (11): pp. 664-674.
83. Miehke S., Kirsch C., Agha-Amiri K., et al., (2000), "The *Helicobacter pylori* vacA s1, m1 genotype and cagA is associated with gastric carcinoma in Germany", *Int. J. Cancer*, 87: pp. 322-327.
84. Mueller D., Tegtmeyer N., Brandt S., et al., (2012), "c-Src and c-Abl kinases control hierarchic phosphorylation and function of the CagA effector protein in Western and East Asian *Helicobacter pylori* strains", *J Clin Invest*, 122(4): pp. 1553-1566.

85. Murakami K., Kodama M., Fujioka T., (2006), "Latest insights into the effects of *Helicobacter pylori* infection on gastric carcinogenesis", *World J Gastroenterol*, 12(7): pp. 2713-2720.
86. Nguyen L.T, Uchida T, Tsukamoto Y, et al., (2010), "Helicobacter pylori infection and gastroduodenal diseases in Vietnam: a cross-sectional, hospital-based study ", *BMC Gastroenterology*, 10 (114): pp. 1-7.
87. Nguyen L.T., Uchida T., Murakami K., et al., (2008), "*Helicobacter pylori* virulence and the diversity of gastric cancer in Asia", *J Med Microbiol*, 57(12): pp. 1445-1453.
88. Nishino Y., Inoue M., Tsuji I., et al., (2006), "Tobacco smoking and gastric cancer risk: an evaluation based on a systematic review of epidemiologic evidence among the Japanese population", *Jpn J Clin Oncol*, 36(12): pp. 800-807.
89. Ohata H., Kitauchi S., Yoshimura N., et al., (2004), "Progression of chronic atrophic gastritis associated with *Helicobacter pylori* infection increases risk of gastric cancer", *Int J Cancer*, 109(1): pp. 138-143.
90. Ohkuma K., Okada M., Murayama H., et al., (2000), "Association Helicobacter pylori infection with atrophic gastritis and intestinal metaplasia", *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, (15): pp. 1105-1112.
91. Palframan S.L., Kwok T., Gabriel K., (2012), "Vacuolating cytotoxin A (VacA), a key toxin for *Helicobacter pylori* pathogenesis", *Front Cell Infect Microbiol*, 2: pp. 92.
92. Park J.Y., von Karsa L., Herrero R., (2014), "Prevention strategies for gastric cancer: a global perspective", *Clin Endosc*, 47(6): pp. 478-489.

93. Parkin D.M., Bray F., Ferlay J., et al., (2005), "Global Cancer Statistics-2002", *CA Cancer J Clin*, 55: pp. 74–108.
94. Parsonnet J., Friedman D.G., Vandersteen D.P., et al., (1991), "*Helicobacter pylori* Infection and the risk of gastric carcinoma", *The New England Journal of Medicine* 325(16): pp. 1127-1131.
95. Polk D.B., Peek R.M.Jr., (2010), "*Helicobacter pylori*: gastric cancer and beyond", *Nat Rev Cancer*, 10(6): pp. 403-414.
96. Rahman R., Asombang A.W., Ibdah J.A., (2014), "Characteristics of gastric cancer in Asia", *World J Gastroenterol*, 20 (16): pp. 4483-4490.
97. Robinson K., Argent R.H., Atherton J.C., (2007), "The inflammatory and immune response to *Helicobacter pylori* infection", *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 21(2): pp. 237-259.
98. Rubio C.A., Jessurun J., Alonso de Ruiz P., (1991), "Geographic variations in the histologic characteristics of the gastric mucosa ", *Am J Clin Pathol*, 96: pp. 330-333.
99. Rutegard M., Shore R., Lu Y., et al., (2010), "Sex differences in the incidence of gastrointestinal adenocarcinoma in Sweden 1970-2006", *Eur J Cancer*, 46(6): pp. 1093-1100.
100. Ruzzo A., Graziano F., Pizzagalli F., et al., (2005), "Interleukin 1B gene (IL-1B) and interleukin 1 receptor antagonist gene (IL-1RN) polymorphisms in *Helicobacter pylori*-negative gastric cancer of intestinal and diffuse histotype", *Ann Oncol*, 16(6): pp. 887-892.
101. Satomi S., Yamakawa A., Matsunaga S., et al., (2006), "Relationship between the diversity of the cagA gene of *Helicobacter pylori* and gastric cancer in Okinawa, Japan", *J Gastroenterol*, 41(7): pp. 668-673.
102. Savage S.A., Abnet C.C., Mark S.D., et al., (2004), "Variants of the IL8 and IL8RB genes and risk for gastric cardia adenocarcinoma and

- esophageal squamous cell carcinoma", *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 13(12): pp. 2251-2257.
103. Shanks A.M., El-Omar E.M., (2009), "Helicobacter pylori infection, host genetics and gastric cancer", *J Dig Dis*, 10(3): pp. 157-164.
 104. Shimizu T., Marusawa H., Watanabe N., et al., (2015), "Molecular pathogenesis of helicobacter pylori-related gastric cancer", *Gastroenterol Clin North Am*, 44(3): pp. 625-638.
 105. Shin W.G., Jang J.S., Kim H.S., et al., (2008), "Polymorphisms of interleukin-1 and interleukin-2 genes in patients with gastric cancer in Korea", *J Gastroenterol Hepatol*, 23(10): pp. 1567-1573.
 106. Simán J.H., Forsgren A., Berglund G., et al., (1997), "Association between *Helicobacter pylori* and Gastric Carcinoma in the City of Malmö, Sweden: A Prospective Study", *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 32(12): pp. 1215-1221.
 107. Sugimoto M., Yamaoka Y., (2009), "The association of vacA genotype and *Helicobacter pylori*-related disease in Latin American and African populations", *Clin Microbiol Infect*, 15(9): pp. 835-842.
 108. Sugimoto M., Yamaoka Y., Furuta T., (2010), "Influence of interleukin polymorphisms on development of gastric cancer and peptic ulcer", *World Journal of Gastroenterology*, 16(10): pp. 1188.
 109. Sugimoto M., Zali M.R., Yamaoka Y., (2009), "The association of vacA genotypes and *Helicobacter pylori*-related gastroduodenal diseases in the Middle East", *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 28(10): pp. 1227-1236.
 110. Tan V.P., Wong B.C., (2013), "Gastric cancer chemoprevention: the current evidence", *Gastroenterol Clin North Am*, 42(2): pp. 299-316.

111. Tersmette A.C., Offerhaus G.J.A., Tersmette K.W.F., et al., (1990), "Meta-analysis of the risk of gastric stump cancer detection of high risk patient subsets for stomach cancer after remote partial gastrectomy for benign conditions", *Cancer Research* 50: pp. 6486-6489.
112. Tran T.H.T., Tran T.B., Yamaoka Y., (2016), "Relationship between vacA Types and Development of Gastroduodenal Diseases", *Toxins (Basel)*, 8(6): pp. 1-10
113. Truong B.X., Mai V.T., Tanaka H., et al., (2009), "Diverse characteristics of the CagA gene of *Helicobacter pylori* strains collected from patients from southern vietnam with gastric cancer and peptic ulcer", *J Clin Microbiol*, 47(12): pp. 4021-4028.
114. Tsang Y.H., Lamb A., Romero-Gallo J., et al., (2010), "*Helicobacter pylori* CagA targets gastric tumor suppressor RUNX3 for proteasome-mediated degradation", *Oncogene*, 29(41): pp. 5643-5650.
115. Uchida T., Kanada R., Tsukamoto Y., et al., (2007), "Immunohistochemical diagnosis of the cagA-gene genotype of *Helicobacter pylori* with anti-East Asian CagA-specific antibody", *Cancer Sci*, 98(4): pp. 521-528.
116. Uemura N.U., Kamoto S.O., Yamamoto S., et al., (2001), "*Helicobacter pylori* infection and the development of gastric cancer", *The New England Journal of Medicine*, 345(11): pp. 784-789.
117. Wanebo H.J., Kennedy B.J., Joan Chmiel J., et al., (1993), "Cancer of the Stomach A Patient Care Study by the American College of Surgeons", *Annals Of Surgery*, 218(5): pp. 583-592.
118. Wang F., Meng W., Wang B., et al., (2013), "*Helicobacter pylori*-induced gastric inflammation and gastric cancer", *Cancer Lett*, 345(2): pp. 196-202.

119. Wen S., Moss S.F., (2009), "*Helicobacter pylori* virulence factors in gastric carcinogenesis", *Cancer Lett*, 282(1): pp. 1-8.
120. WHO, (1994), "Schistosomes, liver flukes and *Helicobacter pylori*. IARC working group on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Lyon; France", *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans / World Health Organization, International Agency for Research on Cancer*, Vol. 61: pp. 177-240.
121. Wiggins C.L., Becker T.M., Key C.R., et al., (1989), "Stomach cancer among New Mexico's American Indians, Hispanic whites and non-Hispanic whites", *Cancer Research*, 49: pp. 1595-1599.
122. Wroblewski L.E., Peek R.M.Jr., (2013), "*Helicobacter pylori* in gastric carcinogenesis: mechanisms", *Gastroenterol Clin North Am*, 42(2): pp. 285-298.
123. Wroblewski L.E., Peek R.M.Jr., Wilson K.T, (2010), "*Helicobacter pylori* and gastric cancer: factors that modulate disease risk", *Clin Microbiol Rev*, 23(4): pp. 713-739.
124. Yakirevich E., Resnick M.B., (2013), "Pathology of gastric cancer and its precursor lesions", *Gastroenterol Clin North Am*, 42(2): pp. 261-284.
125. Yamamoto E., Suzuki H., Takamaru H., et al, (2011), "Role of DNA methylation in the development of diffuse-type gastric cancer", *Digestion*, 83(4): pp. 241-249.
126. Yamaoka Y., (2010), "Mechanisms of disease: *Helicobacter pylori* virulence factors", *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 7(11): pp. 629-641.
127. Yamaoka Y., Graham D.Y., (2014), "*Helicobacter pylori* virulence and cancer pathogenesis", *Future Oncol.*, 10(8), 1487–1500.

128. Yamaoka Y., Kato M., Asaka M., (2008), "Geographic Differences in Gastric Cancer Incidence Can be Explained by Differences between *Helicobacter pylori* Strains", *Internal Medicine*, 47(12): pp. 1077-1083.
129. Yamaoka Y., Kodama T., Kita M., et al., (2001), "Relation between cytokines and *Helicobacter pylori* in gastric cancer", *Helicobacter*, 6 (1): pp. 116-124
130. Yamazaki S., Kato S., Matsukura N., et al., (2005), "Identification of *Helicobacter pylori* and the *cagA* genotype in gastric biopsies using highly sensitive real-time PCR as a new diagnostic tool", *FEMS Immunol Med Microbiol*, 44(3): pp. 261-268.
131. You W.C., Blot W.J., Li J.Y., et al., (1993), "Precancerous gastric lesions in a population at high risk of stomach cancer", *Cancer Research*, 53: pp. 1317-1321.
132. Yu J., Zeng Z., Wang S., et al., (2010), "IL-1B-511 polymorphism is associated with increased risk of certain subtypes of gastric cancer in Chinese: a case-control study", *Am J Gastroenterol*, 105(3): pp. 557-564.
133. Yuzhalin A., (2011), "The role of interleukin DNA polymorphisms in gastric cancer", *Hum Immunol*, 72(11): pp. 1128-1136.
134. Zheng P.Y., Hua J., Yeoh K.G., et al., (2000), "Association of peptic ulcer with increased expression of Lewis antigens but not *cagA*, *iceA*, and *vacA* in *Helicobacter pylori* isolates in an Asian population", *Gut*, 47(1): pp. 18-22.
135. Zhou W., Yamazaki S., Yamakawa A., et al., (2004), "The diversity of *vacA* and *cagA* genes of *Helicobacter pylori* in East Asia", *FEMS Immunology & Medical Microbiology*, 40(1): pp. 81-87.

Bệnh viện:.....

Mã số:

PHIẾU ĐIỀU TRA NGHIÊN CỨU

I-HÀNH CHÁNH

Họ tên:.....Tuổi..... Giới: Nam Nữ

1.Nghề nghiệp:

CNV Nông dân Lao động tay chân (tự do)
 Công nhân Nội trợ Khác:

2. Nơi sinh sống : Thành phố Nông thôn

II- TIỀN SỬ BỆNH

1- Thuốc lá: Không Có

2- Rượu: không Có

II- CÁC TRIỆU CHỨNG LÂM SÀNG

Đau thượng vị Sụt cân
 Chán ăn và /hoặc ăn chậm tiêu Buồn nôn và/hhoặc nôn
 Nôn ra máu và /hoặc Tiêu phân đen Da xanh – Niêm nhợt
 Khối u bụng Khác

III-KẾT QUẢ NỘI SOI

1.Vị trí u: Tiền môn vị và/ hoặc Hang vị và /hoặc HV+ TV dưới
 Góc BCN
 Hang vị+ Góc BCN
 Thân vị: Dưới/ Giữa/trên
 Toàn bộ dạ dày.

2. Hình thái tổn thương:

(1) Ung thư gđ sớm: Type 0: – I; - IIA; - IIB; - II₁ ; - III

(2) Ung thư gđ muộn (Borrmann): Type I; Type II; Type III; Type IV

KẾT QUẢ XÉT NGHIỆM

Họ tên: Tuổi: Giới: Nam Nữ

Mã BN: _____

STT	XÉT NGHIỆM	KẾT QUẢ		
1	Test nhanh Urease (CLO test)	<input type="checkbox"/> Dương tính	<input type="checkbox"/> Âm tính	
2	KT HP huyết thanh (ELISA)	<input type="checkbox"/> Dương tính	<input type="checkbox"/> Âm tính	
3	Mô bệnh học Δ HP	<input type="checkbox"/> Dương tính	<input type="checkbox"/> Âm tính	
4	Hóa mô miễn dịch Δ HP	<input type="checkbox"/> Dương tính	<input type="checkbox"/> Âm tính	
5	Nuôi cấy HP	<input type="checkbox"/> Dương tính	<input type="checkbox"/> Âm tính	
6	Giải phẫu bệnh (Theo phân loại Nhật Bản)	<input type="checkbox"/> Pap <input type="checkbox"/> Por1 <input type="checkbox"/> Muc	<input type="checkbox"/> Tub1 <input type="checkbox"/> Por2 <input type="checkbox"/> Mix and rare	<input type="checkbox"/> Tub2 <input type="checkbox"/> Signet ring
7	Giải phẫu bệnh (Theo phân loại Lauren)	<input type="checkbox"/> Thê ruột <input type="checkbox"/> Thê hỗn hợp	<input type="checkbox"/> Thê Lan tỏa <input type="checkbox"/> Thê không xác định	
8	Týp <i>cagA</i>	<input type="checkbox"/> <i>cagA</i> Đông Á <input type="checkbox"/> <i>cagA</i> âm tính	<input type="checkbox"/> <i>cagA</i> phương Tây	
9	Týp <i>vacA</i> s	<input type="checkbox"/> <i>vacA</i> s1	<input type="checkbox"/> <i>vacA</i> s2	
10	Týp <i>vacA</i> m	<input type="checkbox"/> <i>vacA</i> m1	<input type="checkbox"/> <i>vacA</i> m2	
11	<i>IL-1b-511C/T</i>	<input type="checkbox"/> C/C	<input type="checkbox"/> C/T	<input type="checkbox"/> T/T
12	<i>IL-1RN</i>	<input type="checkbox"/> 1/1 <input type="checkbox"/> 1/3	<input type="checkbox"/> 1/2 <input type="checkbox"/> 3/3	<input type="checkbox"/> 2/2
13	<i>IL-8 +781C/T</i>	<input type="checkbox"/> C/C	<input type="checkbox"/> C/T	<input type="checkbox"/> T/T
14	<i>TNF-A-308G/A</i>	<input type="checkbox"/> G/G	<input type="checkbox"/> G/A	<input type="checkbox"/> A/A