

# Tỉ lệ thai phụ mang gen Glucose 6 Phosphatase Dehydrogenase trong nhóm thai phụ thực hiện sàng lọc trước sinh bằng kỹ thuật NIPT tại Hải Phòng năm 2022-2023

Nguyễn Thị Tươi<sup>1\*</sup>, Nguyễn Thị Hải<sup>1</sup>, Nguyễn Thị Quỳnh Thơ<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Trường Đại học Y Dược Hải Phòng

**\*Tác giả liên hệ**

Nguyễn Thị Tươi  
Trường Đại học Y Dược Hải Phòng  
Điện thoại: 0987804359  
Email: nttuoi@hpmu.edu.vn

**Thông tin bài đăng**

Ngày nhận bài: 15/01/2025  
Ngày phản biện: 19/01/2025  
Ngày duyệt bài: 17/02/2025

**TÓM TẮT**

**Mục tiêu:** Phát hiện tỷ lệ phụ nữ mang thai mang gen G6PD trong nhóm phụ nữ mang thai thực hiện sàng lọc trước sinh tại Hải Phòng bằng kỹ thuật NIPT năm 2022-2023. **Đối tượng:** 819 thai phụ dân tộc Kinh, đơn thai, lấy mẫu máu tại Hải Phòng, làm sàng lọc trước sinh NIPT cho thai nhi và có nhu cầu xét nghiệm tìm đột biến gen GD6PD cho mẹ tại viện Di truyền Y học Việt Nam từ tháng 5/2022 đến tháng 9/2023.

**Phương pháp:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang. **Kết quả:** Trong số 819 thai phụ tham gia thực hiện xét nghiệm giải trình tự gen để tìm đột biến, có 20 thai phụ mang đột biến gen GD6PD, chiếm 2,44 %, trong đó có 19 thai phụ mang 1 đột biến gen GD6PD và 01 thai phụ mang đồng thời đột biến gen GD6PD. **Kết luận:** Đã phát hiện được 20 thai phụ mang biến thể gen G6PD với tỷ lệ 2,44%; hai biến thể gây bệnh thường gặp là: c.961G>A (p.Val321Met); c.1466G>T (p.Arg489Leu; ba loại biến thể gây bệnh hiếm gặp: c.1478G>T (p.Arg493His); c.1360C>T (p.Arg454Cys) và c.835A>T (p.Thr279Ser). Tất cả các biến thể gây bệnh G6PD đều là đột biến điểm sai nghĩa, thay thế axit amin này bằng axit amin khác.

**Từ khóa:** glucose 6 phosphatase dehydrogenase, chẩn đoán trước sinh

## Genetic screening results of pregnant women carrying the Glucose 6 Phosphatase Dehydrogenase gene in the group of women performing prenatal screening in Haiphong using NIPT technique in 2022-2023

**ABSTRACT: Objectives:** Detect the percentage of pregnant women carrying the G6PD gene in the group of pregnant women performing prenatal screening in Hai Phong using NIPT technique in 2022-2023. **Subjects:** 819 pregnant women of Kinh ethnicity, singleton pregnancy, had blood samples taken in Hai Phong, had NIPT prenatal screening for the fetus, and wanted to be tested for G6PD gene mutation at the Institute of Medical Genetics from May 2022 to September 2023. **Methods:** Cross-sectional descriptive study. **Results:** Among 819 pregnant women participating in genetic testing to find mutations, 20 pregnant women have been detected with the G6PD gene pathogenic variant with a rate of 2.44%. 02 common pathogenic

Bản quyền © 2025 Tạp chí Khoa học sức khỏe

variants are: c.961G>A (p.Val321Met); c.1466G>T (p.Arg489Leu. 03 types of rare pathogenic variants: c.1478G>T (p.Arg493His); c.1360C>T (p.Arg454Cys) and c.835A>T (p.Thr279Ser). All variants causing G6PD disease are missense point mutations that replace one amino acid with another.

**Keywords:** *glucose 6 phosphatase dehydrogenase, prenatal diagnosis.*

## ĐẶT VẤN ĐỀ

Glucose 6 phosphatase dehydrogenase (G6PD, EC 1.1.1.49) là enzyme oxy hoá khử nằm trên bề mặt hồng cầu (HC), có vai trò then chốt trong chu trình pentose phosphat (PP). G6PD oxy hoá Glucose 6 - Phosphate (G6P) thành 6 Phospho Gluconolactone (6-PG) và khử Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate (NADP) thành NADP dạng xúc tác (NADPH+), là một co-enzyme quan trọng bảo vệ các tế bào hồng cầu (HC) khỏi các gốc oxy 1-4. Thiếu hụt G6PD là bệnh lý enzyme phổ biến nhất ở người và có gánh nặng dịch tễ học lớn nhất trên toàn thế giới (1). Phần lớn bệnh nhân với các biến thể G6PD không có triệu chứng lâm sàng trong suốt cuộc đời của họ, do vậy, người thiếu G6PD không biết mình mắc bệnh, trừ khi gặp các tác nhân oxy hoá như thức ăn, thuốc, nhiễm trùng, hoá chất...

Biến chứng nặng nề nhất ở người thiếu G6PD là gây tan máu cấp tính có thể dẫn đến tử vong. Đặc biệt ở trẻ sơ sinh có thể liên quan đến tăng nguy cơ mắc bệnh vàng da sơ sinh và bệnh não do tăng bilirubin. Việc quản lý hiệu quả nhất sự thiếu hụt G6PD là ngăn chặn tan máu bằng cách tránh các tác nhân oxy hóa nên đòi hỏi bệnh nhân cần nhận thức được về tình trạng thiếu hụt enzyme này (1).

Glucose 6 phosphatase dehydrogenase được mã hóa bởi gen G6PD nằm trên nhánh dài, vùng 2, băng 8 của nhiễm sắc thể (NST) giới tính X (Xq28). Do đó sự di truyền của thiếu G6PD cho thấy liên kết NST X điển hình thường gặp ở nam giới, nữ giới có thể dị hợp tử hoặc hiếm hơn là đồng hợp tử. Nữ dị hợp tử là sự ghép gen do bất hoạt NST X nên hoạt động enzyme có thể dao động từ bình thường

hoặc thiếu, khiến cho việc chẩn đoán sẽ gặp nhiều khó khăn. Các đột biến phân bố trên khắp gen G6PD có thể dẫn đến thay thế axit amin và các biến thể protein với các mức độ hoạt động của enzyme.

Kể từ năm 1986, khi trình tự cDNA G6PD đầy đủ được công bố, người ta đã có thể xác định chính xác các đột biến riêng lẻ nằm dưới nhiều biến thể G6PD đã được xác định trước đó dựa trên các đặc điểm sinh hóa. Trong một số trường hợp, người ta thấy rằng các biến thể được coi là khác biệt trên thực tế lại có cùng một đột biến; mặt khác, các biến thể mới đã được báo cáo và 230 biến thể khác biệt có đặc tính di truyền xác định đã được ghi nhận vào năm 2022; phần lớn trong số đó là các đột biến sai nghĩa với một sự thay thế bazơ duy nhất và được Tổ chức Y tế Thế giới (WHO) phân loại thành năm loại dựa trên hoạt tính của enzyme còn lại và các biểu hiện lâm sàng (2). Tỷ lệ mắc bệnh và phân bố và các loại biến thể G6PD có liên quan đến các vị trí địa lý cụ thể và các nhóm dân tộc khác nhau, gặp nhiều ở lưu hành bệnh sốt rét (SR) như lưu vực Địa Trung Hải, Trung Đông, Châu Phi và Châu Á (3). Tại Châu Á, tỷ lệ mắc và phân bố gặp nhiều quốc gia, đặc biệt các nước nằm trong khu vực Tiểu vùng sông Mê Kông mở rộng (GMS), trong đó có Việt Nam khoảng 2-5% cũng thay đổi tùy theo dân tộc và khu vực (4).

Có ít nhất 8 đột biến phổ biến khác nhau đã được xác định trong dân số Việt Nam rất khác nhau giữa các khu vực hoặc dân tộc, các đột biến này đa phần là thuộc các exon trọng điểm trên ở các nước châu Á (4-6). Mặc dù các nghiên cứu trước đây đã chứng minh rằng tỷ lệ thiếu enzyme G6PD ở Việt Nam rất khác nhau giữa các khu vực hoặc dân tộc, phổ đột

biến của bệnh trong dân số Việt Nam đã được khảo sát nhưng những nghiên cứu này chỉ bao gồm một số lượng nhỏ người và bị giới hạn về mặt địa lý. Nhằm củng cố thêm chẩn đoán chính xác bệnh đặc biệt là các trường hợp nữ dị hợp tử và đóng góp vào cơ sở dữ liệu về nghiên cứu bệnh thiếu enzyme G6PD tại Việt Nam, giúp cho chẩn đoán người lành mang bệnh, tư vấn di truyền trước sinh nhằm giảm tỉ lệ mắc bệnh, giảm hậu quả cho gia đình bệnh nhân và xã hội, nâng cao chất lượng chăm sóc sức khỏe trong cộng đồng, chúng tôi tiến hành đề tài “Tỷ lệ thai phụ mang gen G6PD trong nhóm thai phụ thực hiện sàng lọc trước sinh tại Hải Phòng bằng kỹ thuật NIPT năm 2022-2023” với mục tiêu: xác định tỷ lệ thai phụ mang gen G6PD trong nhóm thai phụ thực hiện sàng lọc trước sinh tại Hải Phòng bằng kỹ thuật NIPT năm 2022-2023.

## PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### Đối tượng nghiên cứu

819 thai phụ được thu mẫu máu tại Hải Phòng (Bệnh viện Đại học Y Dược Hải Phòng, Labo trung tâm ĐH Y Dược Hải Phòng, các phòng khám sản tại Hải Phòng), dân tộc Kinh, đơn thai, tuổi thai từ tuần thứ 9 đồng ý tham gia nghiên cứu.

*Tiêu chuẩn lựa chọn:* Thai phụ làm sàng lọc trước sinh NIPT cho thai nhi và có nhu cầu xét nghiệm tìm đột biến gen G6PD.

*Tiêu chuẩn loại trừ:* Thai phụ không có thông tin rõ ràng, không đồng ý làm xét nghiệm.

### Phương pháp nghiên cứu

Phương pháp nghiên cứu mô tả cắt ngang.

Thời gian: từ 05/2022 tới 9/2023.

Số liệu được tổng hợp trên phần mềm quản lý xét nghiệm tại Labo trung tâm Đại học Y Dược Hải Phòng; viện Di truyền Y học Việt Nam

### Nội dung nghiên cứu

Nghiên cứu được tiến hành với quy trình như sau:

*Bước 1:* Lập hồ sơ các thai phụ có tuổi thai từ 9 tuần

*Bước 2:* Thu mẫu máu và tách chiết DNA.

Thu mẫu máu của các thai phụ và tách chiết DNA từ tế bào mẫu máu. Chuẩn bị thư viện giải trình tự bằng bộ hoá chất New England Biolabs (Hoa Kỳ). Các phân mảnh DNA trong vùng gen mục tiêu sẽ được làm giàu sử dụng mẫu dò đặc hiệu IDTDNA (Hoa Kỳ), sau đó được giải trình tự trên hệ thống giải trình tự thế hệ mới NextSeq, Illumina (Hoa Kỳ). Tối thiểu 95% vùng gen mục tiêu có độ phủ trên 10X.

*Bước 3:* Phân tích và xử lý số liệu.

Kết quả giải trình tự sẽ so sánh với bộ gen tham chiếu GRCh38 để xác định biến thể di truyền. Các biến thể được phân loại dựa trên cơ sở dữ liệu ClinVar của Viện sức khỏe quốc gia Hoa Kỳ (US. National Institutes of Health) được cập nhật tới thời điểm trả kết quả.

Nếu chúng không có trong cơ sở dữ liệu Clinvar, chúng sẽ được phân loại theo hướng dẫn di truyền của Trường Cao đẳng Y tế Hoa Kỳ (Rehm và cộng sự, 2013). Các biến thể được chia thành ba loại: (i) Gây bệnh và có khả năng gây bệnh (Pathogenic): một biến thể cho thấy đầy đủ bằng chứng khoa học liên quan đến căn bệnh này; (ii) Các biến thể có ý nghĩa không chắc chắn (VUS): một biến thể không đủ về tỷ lệ mắc hoặc mâu thuẫn về mối liên quan giữa bệnh tật; (iii) lành tính và có khả năng lành tính (Benign): một biến thể có đủ bằng chứng khoa học để không làm tăng tỷ lệ mắc bệnh. Chỉ các biến thể liên quan đến bệnh liên quan đến triệu chứng lâm sàng mới được báo cáo.

Giới hạn của xét nghiệm: Các biến thể di truyền được khảo sát bao gồm: đột biến điểm, mất đoạn và chèn đoạn ngắn (dưới 20 nucleotide) trong vùng mã hóa (coding region) và vùng lân cận với intron (-20/+10 nucleotide từ exon) của những gen khảo sát. Các biến đổi di truyền khác bao gồm: các biến thể di truyền nằm ngoài vùng mã hóa, mất đoạn và chèn đoạn lớn (trên 100 nucleotide), những đoạn lặp ngắn liên tục (nucleotide repeat), vùng giàu CG, vùng có trình tự tương đồng cao (gen giả – pseudogenes) và trường hợp dạng khảm có thể không đủ tin cậy để được phát hiện trong xét nghiệm này.

### Đạo đức trong nghiên cứu

*Bản quyền* © 2025 Tạp chí Khoa học sức khỏe

Nghiên cứu được cho phép bởi Hội đồng khoa học, Hội đồng đạo đức Y sinh học, trường Đại học Y Dược Hải Phòng. Tất cả

thông tin của đối tượng nghiên cứu được bảo mật và chỉ phục vụ nghiên cứu khoa học.

## KẾT QUẢ

### Tuổi mẹ (thai phụ) thực hiện nghiên cứu

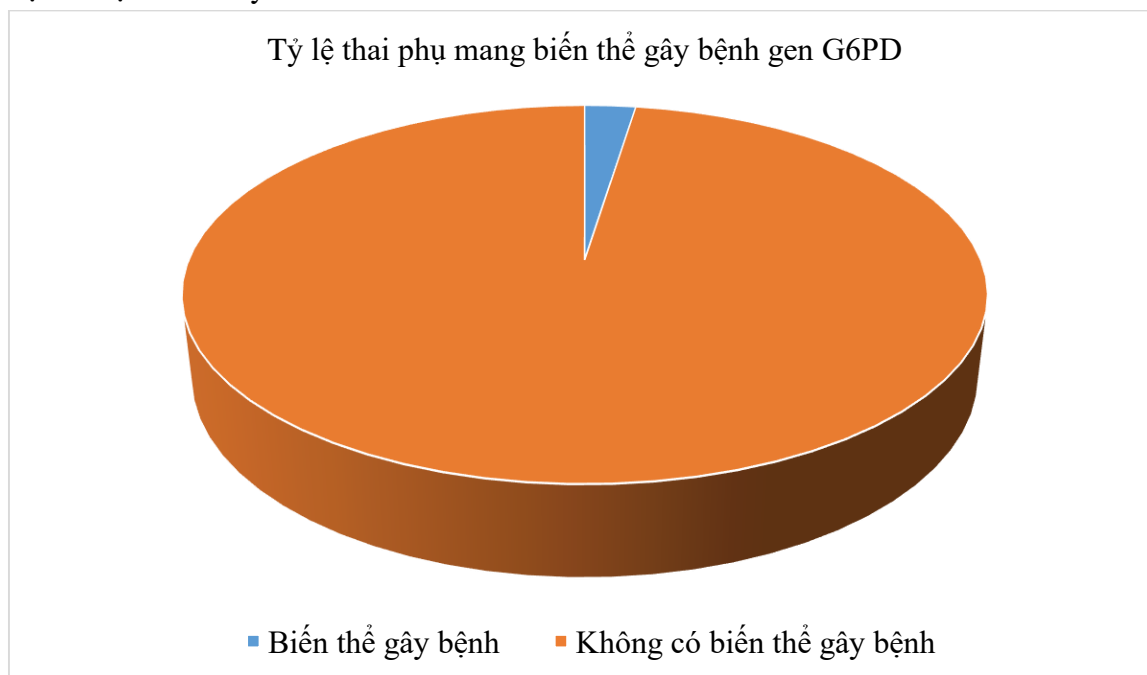
*Bảng 1. Tuổi mẹ (thai phụ) thực hiện xét nghiệm giải trình tự gen*

STT	Ngưỡng tuổi mẹ	Số thai phụ	Tỉ lệ %
1	Dưới 20 tuổi	23	2,81
2	21 đến 30 tuổi	391	47,74
3	31 đến 35 tuổi	173	21,12
4	36 đến 45 tuổi	231	28,20
5	Trên 45 tuổi	1	0,12
<b>Tổng</b>		<b>819</b>	<b>100</b>

Trong số 819 thai phụ thực hiện xét nghiệm giải trình tự gen, có độ tuổi từ 18 đến 47 tuổi, kết quả được minh họa ở bảng 1. Ngưỡng tuổi thai phụ từ 21 đến 30 làm xét nghiệm chiếm tỷ lệ cao nhất (47.74%), sau đó là ngưỡng tuổi 31 - 35 (21.25%) và ngưỡng tuổi trên 36 – 45 (28.08%), còn ngưỡng tuổi thai phụ nhỏ hơn 20 chiếm tỷ lệ thấp (2.68%); có 1 thai phụ trên 45 tuổi. Điều này là phù hợp với sinh lý và quá trình sinh sản của người phụ nữ.

### Kết quả giải trình tự gen G6PD thế hệ mới (NGS)

Trong số 819 thai phụ tham gia làm xét nghiệm sàng lọc trước sinh bằng kỹ thuật NIPT, giải trình tự gen phát hiện biến thể gây bệnh G6PD. Kết quả phát hiện người mang biến thể gây bệnh được trình bày ở biểu đồ 1.



*Hình 1. Tỷ lệ thai phụ mang biến thể gây bệnh G6PD*

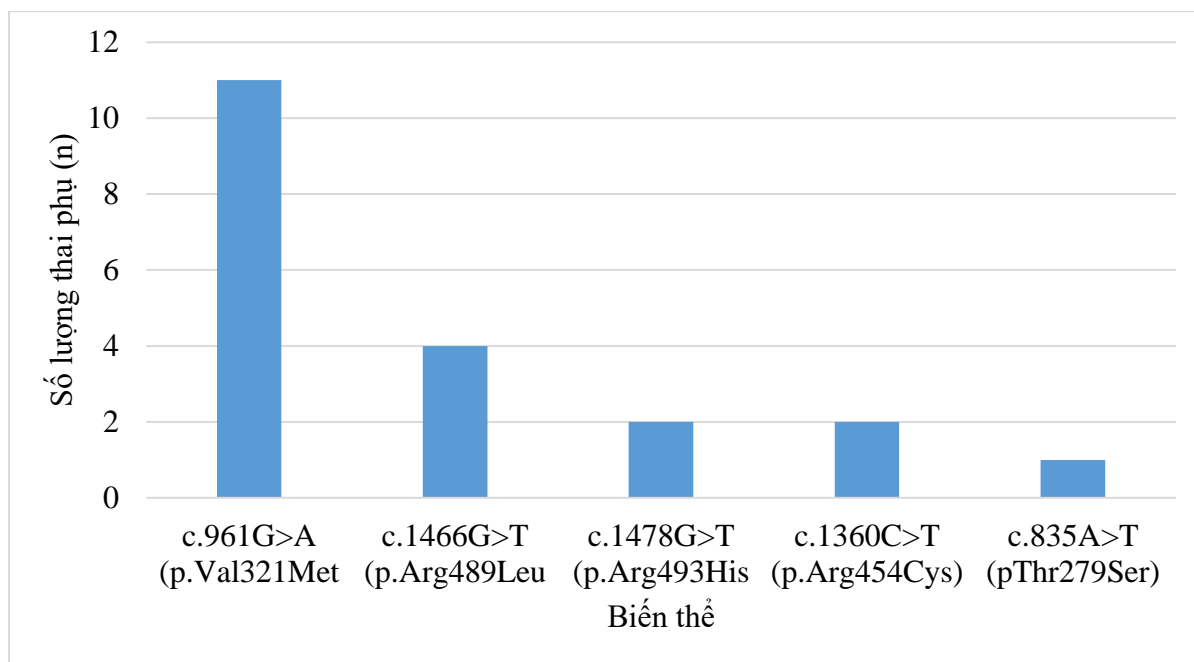
Trong số 819 thai phụ làm xét nghiệm giải trình tự gen, có 20 thai phụ mang biến thể gây bệnh G6PD với tỷ lệ 2,44 %, 799 người không phát hiện biến thể với tỷ lệ 97,56%.

### Các biến thể gen G6PD phát hiện được

**Bảng 2.** Các biến thể gen G6PD đã phát hiện

STT	Biến thể gen G6PD	Số lượng
1	c.961G>A (p.Val321Met)	11
2	c.1466G>T (p.Arg489Leu)	5
3	c.1478G>T (p.Arg493His)	2
4	c.1360C>T (p.Arg454Cys)	2
5	c.835A>T (p.Thr279Ser)	1
<b>Tổng</b>		<b>21</b>

Trong số 20 thai phụ có mang biến thể gây bệnh G6PD, chúng tôi thống kê được các dạng biến thể được thể hiện trong bảng 2. Trong tổng số 20 thai phụ mang biến thể gen G6PD, chúng tôi đã phát hiện được 5 loại biến thể với tỷ lệ khác nhau. Biến thể gây bệnh phổ biến nhất là: c.961G>A (p.Val321Met); ba biến thể ít gặp hơn là c.1466G>T (p.Arg489Leu), c.1478G>T (p.Arg493His) và c.1360C>T (p.Arg454Cys); biến thể hiếm gặp là c.835A>T (p.Thr279Ser). Trong đó có 1 thai phụ mang cả 2 biến thể gây bệnh c.961G>A (p.Val321Met) và c.1466G>A (p.Arg489Leu) đều ở thể dị hợp.



**Hình 2.** Phân bố các biến thể gây bệnh gen G6PD ở 20 bệnh nhân

### BÀN LUẬN

Thiếu hụt G6PD là bệnh lý enzyme phổ biến nhất ở người và có gánh nặng dịch tễ học lớn nhất trên toàn thế giới. Biến chứng nặng nề nhất ở người thiếu G6PD là gây tan máu cấp tính có thể dẫn đến tử vong. Đặc biệt ở trẻ sơ sinh có thể liên quan đến tăng nguy cơ mắc bệnh vàng da sơ sinh và bệnh não do tăng bilirubin. Việc quản lý hiệu quả nhất sự thiếu

hụt G6PD là ngăn chặn tan máu bằng cách tránh các tác nhân oxy hóa nên đòi hỏi bệnh nhân cần nhận thức được về tình trạng thiếu hụt enzyme này (1).

Giải trình tự gen thế hệ mới NGS là một xét nghiệm nhằm phát hiện người có mang gen nói chung và gen G6PD hay không. Xét nghiệm được thực hiện bằng cách lấy mẫu máu của người cần xét nghiệm, kết quả xét nghiệm thường cho kết quả nhanh, 7 ngày có

*Bản quyền © 2025 Tạp chí Khoa học sức khỏe*

kết quả kể từ ngày thu mẫu. Bằng phương pháp giải trình tự gen thế hệ mới NGS có thể phát hiện được chính xác các dạng biến thể (7).

Trong số 819 thai phụ tham gia làm xét nghiệm sàng lọc trước sinh bằng kỹ thuật NIPT, chúng tôi thống kê được 20 thai phụ mang biến thể gây bệnh G6PD với tỷ lệ 2,44 %,

Trong tổng số 20 thai phụ mang biến thể gen G6PD, chúng tôi đã phát hiện được 5 loại biến thể với tỷ lệ khác nhau. Biến thể gây bệnh phổ biến nhất là: c.961G>A (p.Val321Met); ba biến thể ít gặp hơn là c.1466G>T (p.Arg489Leu), c.1478G>T (p.Arg493His) và c.1360C>T (p.Arg454Cys); biến thể hiếm gặp là c.835A>T (p.Thr279Ser).

Trong đó có 1 thai phụ mang cả 2 biến thể gây bệnh c.961G>A (p.Val321Met) và c.1466G>A (p.Arg489Leu) đều ở thể dị hợp. Như vậy tỷ lệ thai phụ mang biến thể gây bệnh trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn trong nghiên cứu của Nguyễn Thị Huệ năm 2009 (5) và của Nguyễn Tất Thành năm 2022 (6).

Biến thể Viangchan c.961G>A (p.Val321Met) gặp với tỷ lệ tương đồng với một số nghiên cứu trước và cũng là biến thể hay gặp nhất ở người Đông Nam Á (4–6). Ba biến thể ít phổ biến hơn c.1466G>T (p.Arg489Leu), c.1478G>T (p.Arg493His) và c.1360C>T (p.Arg454Cys) cũng chiếm tỷ lệ tương đồng; nhưng chúng tôi gặp một biến thể hiếm gặp c.835A>T (p.Thr279Ser) khác với biến thể hiếm c.653C>T (p.Ser218Phe) trong nghiên cứu của Nguyễn Tất Thành năm 2022 (6).

Tất cả các biến thể này đều ở dạng sai nghĩa làm thay thế acid amin này bằng acid amin khác theo phân loại Clinvar (8).

Vì đây là các biến thể gây bệnh do gen nằm trên nhiễm sắc thể X quy định, thuộc nhóm bệnh không ảnh hưởng đến sự phát triển của

thai nhi nên chúng tôi tư vấn các thai phụ tiếp tục theo dõi sự phát triển của thai. Khi sinh ra tư vấn làm xét nghiệm sàng lọc sơ sinh để đánh giá kiểu gen và mức độ biểu hiện bệnh nếu có để có biện pháp phòng ngừa. Có duy nhất một trường hợp thai phụ mang cả biến thể gây bệnh gen G6PD và gen Thalassemia được tư vấn làm xét nghiệm ngay cho người chồng.

## KẾT LUẬN

Trong số 819 thai phụ thực hiện giải trình tự gen, chúng tôi có các kết luận sau:

- Đã phát hiện được 20 thai phụ có biến thể gen G6PD với tỷ lệ 2,44%.
- Số biến thể được phát hiện là 5.
- Biến thể Viangchan c.961G>A (p.Val321Met) hay gặp nhất.
- 03 loại biến thể ít phổ biến hơn: c.1466G>T (p.Arg489Leu), c.1478G>T (p.Arg493His) và c.1360C>T (p.Arg454Cys).
- 01 biến thể hiếm gặp c.835A>T (p.Thr279Ser).

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Cappellini MD, Fiorelli G. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *The Lancet*. 2008;371(9606):64–74.
2. Committee MPA. Technical Consultation to Review the Classification of Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase (G6PD). World Health Organization; 2022.
3. Valencia SH, Ocampo ID, Arce-Plata MI, Recht J, Arévalo-Herrera M. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency prevalence and genetic variants in malaria endemic areas of Colombia. *Malar J*. 2016 Dec;15(1):291.
4. Kawamoto F, Matsuoka H, Phamd NM, Hayashi T, Kasahara Y, Kido Y, et al. Further molecular analysis of G6PD deficiency variants in southern Vietnam and a novel variant designated as G6PD Ho Chi Minh (173 A> G; 58 Asp> Gly): frequency distributions of variants compared with those in other southeast Asian countries. *Acta Med Okayama*. 2017;71(4):325–32.

5. Hue NT, Charlieu JP, Chau TTH, Day N, Farrar JJ, Hien TT, et al. Glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) mutations and haemoglobinuria syndrome in the Vietnamese population. *Malar J.* 2009 Dec;8(1):152.
6. Nguyen T, Le Q, Hoang DT, Du Nguyen H, Ha TMT, Nguyen MB, et al. Massively parallel sequencing uncovered disease-associated variant spectra of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency, phenylketonuria and galactosemia in Vietnamese pregnant women. *Mol Genet Genomic Med.* 2022 Jul;10(7):e1959.
7. Bogari NM. Next generation sequencing (NGS) in glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) deficiency studies. *Bioinformation.* 2016;12(2):41.
8. NM\_000402.4(G6PD):c.1466G>T (p.Arg489Leu) AND Glucose 6 phosphate dehydrogenase deficiency - ClinVar - NCBI [Internet]. [cited 2025 Jun 18]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/R/CV000375428.3/>