

# Nghiên cứu đa hình 4G/5G gen *PAI-1* ở phụ nữ có tiền sử sảy thai, thai chết lưu liên tiếp

Nguyễn Thanh Huyền<sup>1</sup>, Lương Thị Lan Anh<sup>1,2</sup>, Vũ Thị Hà<sup>1,2</sup>, Tạ Đình Đức<sup>1</sup>, Trịnh Thị Quế<sup>3</sup>, Đoàn Thị Kim Phượng<sup>1,2,4\*</sup>

<sup>1</sup>Trường Đại học Y Hà Nội, 1 Tôn Thất Tùng, phường Kim Liên, Hà Nội, Việt Nam

<sup>2</sup>Bệnh viện Đại học Y Hà Nội, 1 Tôn Thất Tùng, phường Kim Liên, Hà Nội, Việt Nam

<sup>3</sup>Trung tâm xét nghiệm Hệ thống y tế Medlatec, 2/82 Duy Tân, phường Cầu Giấy, Hà Nội, Việt Nam

<sup>4</sup>Bệnh viện Phụ Sản Trung Ương, 1 Triệu Quốc Đạt, phường Cửa Nam, Hà Nội, Việt Nam

Ngày nhận bài 10/6/2025; ngày chuyển phân biện 12/6/2025; ngày nhận phân biện 24/6/2025; ngày chấp nhận đăng 26/6/2025

## Tóm tắt:

**Mục tiêu:** Nghiên cứu đa hình 4G/5G gen *PAI-1* (mã hóa Plasminogen activator inhibitor-1) ở phụ nữ có tiền sử sảy thai, thai chết lưu liên tiếp. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang có đối chứng, thực hiện trên 75 phụ nữ từng sảy thai hoặc thai chết lưu liên tiếp (nhóm bệnh) và 75 phụ nữ khỏe mạnh (nhóm chứng) tại Trung tâm Di truyền lâm sàng và Hệ gen, Bệnh viện Đại học Y Hà Nội. **Kết quả:** Các kiểu gen 4G/5G và 4G/4G gen *PAI-1* có tần suất cao hơn đáng kể ở nhóm phụ nữ có tiền sử sảy thai, thai chết lưu liên tiếp (lần lượt là 35 và 10%) so với ở nhóm chứng (24 và 3%) ( $p=0,029$ ). Đặc biệt, những người mang kiểu gen chứa alen 4G (bao gồm 4G/4G hoặc 4G/5G) có nguy cơ sảy thai liên tiếp cao gấp 2,28 lần so với người mang kiểu gen 5G/5G (CI 95%:1,15-4,52;  $p=0,017$ ). **Kết luận:** Nghiên cứu này xác nhận mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa alen 4G và các kiểu gen mang alen này của gen *PAI-1* với nguy cơ sảy thai và thai chết lưu liên tiếp. Đặc biệt, đây là dữ liệu cụ thể, độc lập với tuổi mẹ, củng cố vai trò của đa hình 4G/5G trong cơ chế bệnh sinh ở quần thể phụ nữ Việt Nam, góp phần lấp đầy khoảng trống dữ liệu khu vực và sàng lọc, tư vấn di truyền.

**Từ khoá:** đa hình 4G/5G, *PAI-1*, sảy thai liên tiếp, thai chết lưu liên tiếp.

**Chỉ số phân loại:** 3.1, 3.5

## Study of 4G/5G polymorphism of the plasminogen activator inhibitor-1 (*PAI-1*) gene in women with a history of recurrent pregnancy loss

Thanh Huyen Nguyen<sup>1</sup>, Thi Lan Anh Luong<sup>1,2</sup>, Thi Ha Vu<sup>1,2</sup>, Dinh Duc Ta<sup>1</sup>, Thi Que Trinh<sup>3</sup>, Thi Kim Phuong Doan<sup>1,2,4\*</sup>

<sup>1</sup>Hanoi Medical University, 1 Ton That Tung Street, Kim Lien Ward, Hanoi, Vietnam

<sup>2</sup>Hanoi Medical University Hospital, 1 Ton That Tung Street, Kim Lien Ward, Hanoi, Vietnam

<sup>3</sup>Medlatec Laboratory Center, 2/82 Duy Tan Street, Cau Giay Ward, Hanoi, Vietnam

<sup>4</sup>National Hospital of Obstetrics and Gynecology, 1 Trieu Quoc Dat Street, Cua Nam Ward, Hanoi, Vietnam

Received 10 June 2025; revised 24 June 2025; accepted 26 June 2025

## Abstract:

**Objectives:** To investigate the 4G/5G polymorphism of the *PAI-1* gene (encoding plasminogen activator inhibitor-1) in women with a history of recurrent pregnancy loss. **Subjects and methods:** A cross-sectional case-control study was conducted on 75 women with a history of recurrent pregnancy loss (case group) and 75 healthy women (control group) at the Center for Clinical Genetics and Genomics, Hanoi Medical University Hospital. **Results:** Regarding *PAI-1* gene polymorphism, the 4G/5G and 4G/4G genotypes of the *PAI-1* gene were significantly more frequent in the group of women with a history of recurrent pregnancy loss (35 and 10% respectively) compared to the control group (24 and 3%) ( $p=0.029$ ). Specifically, individuals carrying the 4G allele (including 4G/4G or 4G/5G genotypes) had a 2.28 times higher risk of recurrent pregnancy loss compared to those carrying the 5G/5G genotype (95% CI: 1.15-4.52;  $p=0.017$ ). **Conclusions:** This study demonstrates a statistically significant association between the 4G/5G polymorphism of the *PAI-1* gene and an increased risk of recurrent pregnancy loss. These results are based on age-adjusted analyses, underscoring the potential pathogenic role of this polymorphism in Vietnamese women, helping fill a regional data gap and screening, and genetic counselling.

**Keywords:** 4G/5G polymorphism, *PAI-1*, recurrent pregnancy loss, recurrent stillbirth.

**Classification numbers:** 3.1, 3.5

\*Tác giả liên hệ: Email: doanthikimphuong@hmu.edu.vn

## 1. Đặt vấn đề

Sẩy thai và thai chết lưu liên tiếp được Hiệp hội Sinh sản và Phôi học châu Âu (ESHRE) năm 2018 định nghĩa là hai lần mất thai trở lên, không cần liên tiếp [1]. Tỷ lệ phụ nữ sẩy thai, thai chết lưu liên tiếp hai lần và ba lần trở lên lần lượt là 1,9 và 0,7% [2]. Nguyên nhân sẩy thai, thai chết lưu liên tiếp đa dạng bao gồm bất thường di truyền, nội tiết, giải phẫu, nhiễm trùng và rối loạn đông máu [3]... Trong thai kỳ, hệ thống đông máu của người mẹ có xu hướng hoạt động mạnh hơn bình thường để chuẩn bị cho việc cầm máu sau sinh. Tuy nhiên, ở một số phụ nữ, tình trạng tăng đông máu này có thể vượt mức sinh lý, dẫn đến nguy cơ hình thành huyết khối, gây rối loạn huyết khối tĩnh mạch và cản trở tuần hoàn nhau thai [4]. Một trong những yếu tố di truyền quan trọng tham gia vào cơ chế đông cầm máu và được xem là nguyên nhân gây ra rối loạn tăng đông là đa hình đơn gen *PAI-1*. Gen *PAI-1* tạo ra một chất ức chế quan trọng trong hệ thống tiêu sợi huyết. Chất này kiểm soát quá trình đông và tan máu bằng cách ức chế các chất hoạt hóa plasminogen như tPA và uPA. Một đa hình phổ biến của gen *PAI-1* là đa hình 4G/5G, nằm ở vùng promoter gen này và có ảnh hưởng trực tiếp đến chức năng của gen *PAI-1*. Alen 4G thiếu vị trí gắn yếu tố ức chế nên làm tăng hoạt động phiên mã của gen *PAI-1*, dẫn đến nồng độ protein PAI-1 trong huyết tương cao hơn. Nồng độ PAI-1 cao sẽ ức chế quá trình tiêu sợi huyết, làm cho cục máu đông khó bị phân hủy, từ đó tăng nguy cơ hình thành huyết khối và ảnh hưởng đến lưu thông máu đến thai nhi. Ngược lại, alen 5G liên quan đến mức độ biểu hiện thấp hơn [5]. Ngoài liên quan đến sẩy thai và thai lưu, đa hình 4G/5G của gen *PAI-1* còn được ghi nhận có mối liên hệ với nhiều bệnh lý khác do rối loạn đông máu như nhồi máu cơ tim, huyết khối tĩnh mạch sâu, tiền sản giật, làm nổi bật vai trò lâm sàng tiềm năng của đa hình này. Các nghiên cứu về đa hình 4G/5G gen *PAI-1* ở phụ nữ có tiền sử sẩy thai và thai chết lưu liên tiếp đã được thực hiện rộng rãi ở nhiều quần thể trên thế giới. Tuy nhiên, các kết quả công bố vẫn cho thấy sự không đồng nhất và nhiều tranh cãi. Đáng chú ý, phân tích tổng hợp của X. Liu và cs (2015) [6] đã chỉ ra rằng, mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa đa hình 4G/5G và tăng nguy cơ sẩy thai và thai chết lưu liên tiếp chủ yếu được tìm thấy ở người da trắng (OR=2,23), trong khi không rõ ràng ở người châu Á (OR=1,47, p=0,18). Sự khác biệt đáng kể này giữa các nhóm dân tộc làm nổi bật nhu cầu cấp thiết về các nghiên cứu chuyên biệt cho từng quần thể. Trong bối cảnh đó, dữ liệu cụ thể về đa hình 4G/5G gen *PAI-1* ở quần thể phụ nữ Việt Nam còn chưa đầy đủ. Chính vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm đánh giá đa hình 4G/5G gen *PAI-1* ở phụ nữ có tiền sử sẩy thai và thai chết lưu liên tiếp tại Việt Nam, qua đó xác định ý nghĩa lâm sàng của đa hình gen này và góp phần làm rõ vai trò của nó trong sẩy thai và thai chết lưu liên tiếp trong quần thể đặc thù này.

## 2. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

### 2.1. Đối tượng

Nghiên cứu bao gồm 150 phụ nữ trong độ tuổi sinh sản (18-45 tuổi), trong đó 75 người có tiền sử sẩy thai hoặc thai chết lưu liên tiếp (nhóm bệnh) và 75 người khỏe mạnh không có tiền sử bất

thường thai nghén (nhóm chứng). Tất cả đều được xét nghiệm đa hình gen *PAI-1* 4G/5G tại Trung tâm Di truyền lâm sàng và Hệ gen, Bệnh viện Đại học Y Hà Nội.

*Tiêu chuẩn lựa chọn:* Nhóm bệnh: Phụ nữ trong độ tuổi sinh sản có tiền sử sẩy thai hoặc thai chết lưu liên tiếp từ hai lần trở lên, mang thai tự nhiên, có đầy đủ dữ liệu lâm sàng và xét nghiệm cần thiết và tự nguyện tham gia nghiên cứu sau khi được giải thích rõ về mục đích và quy trình thực hiện.

Nhóm chứng: Sinh con khỏe mạnh ngay lần mang thai đầu tiên. Không có tiền sử sẩy thai, thai chết lưu hoặc mang thai dị tật.

*Tiêu chuẩn loại trừ nhóm bệnh:* Bất thường cấu trúc cơ quan sinh sản (từ cung, buồng trứng...), các bệnh lý miễn dịch như hội chứng antiphospholipid, HIV/AIDS, rối loạn nội tiết (hormone kích thích nang trứng -FSH, hormone hoàng thể hóa - LH bất thường), bất thường di truyền (bao gồm nhiễm sắc thể đồ vợ chồng, tinh dịch đồ bất thường, đứt gãy DNA tinh trùng >30%).

*Tiêu chuẩn loại trừ (áp dụng cho cả hai nhóm):* Bệnh lý mạn tính: đái tháo đường, tăng huyết áp, tim mạch, suy gan, suy thận, bệnh lý tâm thần, trường hợp thai ngoài tử cung, thai trứng, thai dị tật hoặc đình chỉ thai có chỉ định y khoa, không có đầy đủ dữ liệu phục vụ nghiên cứu hoặc không đồng ý tham gia.

### 2.2. Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả cắt ngang có đối chứng.

### 2.3. Phương pháp chọn mẫu

Chọn mẫu thuận tiện.

### 2.4. Tiến trình nghiên cứu

Máu ngoại vi (2 ml) được thu vào ống EDTA từ tất cả đối tượng nghiên cứu. Từ mỗi mẫu, 200  $\mu$ l được dùng để tách chiết DNA bằng bộ kit QIAamp DNA Blood Mini Kit (Qiagen) theo hướng dẫn nhà sản xuất. DNA thu được được kiểm tra nồng độ và độ tinh sạch bằng máy NanoDrop để đảm bảo chất lượng phân tích.

Để xác định đa hình 4G/5G của gen *PAI-1* sử dụng bộ kit Realtime PCR SNP-Express-RT của Hãng Lytech (Moscow, Nga). Chạy song song mẫu bệnh phẩm và các mẫu chứng kiểm định bao gồm chứng âm không có DNA, chứng đồng hợp tử không có đa hình, chứng dị hợp tử và chứng đồng hợp tử đa hình. Phản ứng PCR được thực hiện trong thể tích 30  $\mu$ l, gồm 25  $\mu$ l Master Mix (Taqman probe FAM, HEX, mỗi F, mỗi R, dNTP, Taq polymerase) và 5  $\mu$ l DNA mẫu (500 ng). Hệ thống sử dụng probe TaqMan với FAM (xanh lam) đặc hiệu alen 4G và HEX (xanh lá cây) đặc hiệu alen 5G; tín hiệu huỳnh quang phát ra khi có sự khuếch đại alen tương ứng. Chu trình PCR gồm: biến tính ban đầu 95°C trong 15 phút, 25 chu kỳ (94°C - 30 giây, 62°C - 1 phút, 72°C - 1 phút) và kéo dài cuối ở 72°C trong 15 phút. Tín hiệu huỳnh quang được ghi nhận khi ngưỡng chu kỳ (Ct) xuất hiện trước chu kỳ thứ 30. Phân tích đa hình gen được thực hiện trên máy Biorad CF96 (Mỹ).

Sau khi xác định kiểu gen, dữ liệu được xử lý bằng phần mềm SPSS 26.0. Đối với các biến liên tục như tuổi mẹ, kiểm định *t* được lập được sử dụng để so sánh trung bình giữa các nhóm. Các biến phân loại như phân bố kiểu gen và tần suất alen được phân tích bằng kiểm định Chi-square nhằm so sánh tỷ lệ giữa các nhóm; trong trường hợp có bất kỳ ô nào có giá trị kỳ vọng dưới 5, kiểm định chính xác Fisher sẽ được áp dụng thay thế. Ngưỡng ý nghĩa thống kê được xác định với giá trị  $p < 0,05$ . Mỗi liên quan giữa đa hình 4G/5G của gen *PAI-1* và nguy cơ sẩy thai hoặc thai chết lưu liên tiếp được đánh giá thông qua tỷ số chênh (odds ratio - OR) kèm theo khoảng tin cậy 95% (confidence interval - CI).

### 2.5. Quản lý dữ liệu và đạo đức trong nghiên cứu

Nghiên cứu được thực hiện tại Trung tâm Di truyền lâm sàng và Hệ gen, Bệnh viện Đại học Y Hà Nội với sự chấp thuận của lãnh đạo Bệnh viện và phê duyệt bởi Hội đồng đạo đức Trường Đại học Y Hà Nội và Bệnh viện. Dữ liệu nghiên cứu được bảo mật, chỉ sử dụng tổng hợp cho mục đích khoa học và chăm sóc sức khỏe, không công bố thông tin cá nhân. Việc thực hiện nghiên cứu tuân thủ đúng mục tiêu, không gây nguy hiểm cho người bệnh và sẵn sàng cho kiểm tra, giám sát từ các cơ quan có thẩm quyền.

## 3. Kết quả và bàn luận

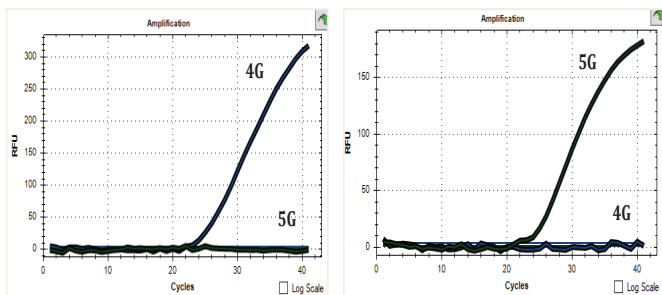
### 3.1. Đặc điểm tuổi của nhóm nghiên cứu

Bảng 1. Đặc điểm tuổi của nhóm nghiên cứu.

Tuổi	Nhóm nghiên cứu		P
	Nhóm bệnh (n=75)	Nhóm chứng (n=75)	
Trung bình ± SD	31,45±5,67	32,30±4,16	
Nhỏ nhất	21	23	0,287
Lớn nhất	45	42	

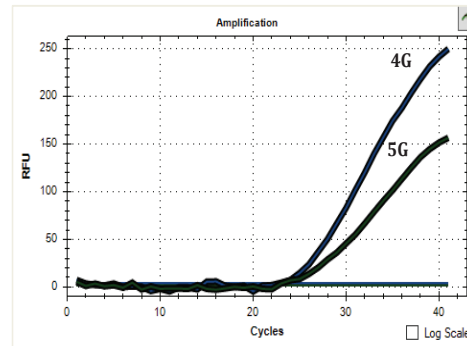
Kết quả bảng 1 cho thấy, nhóm phụ nữ có tiền sử sẩy thai/thai chết lưu liên tiếp có tuổi trung bình là 31,45 (SD=5,67), dao động từ 21 đến 45 tuổi. Nhóm chứng (phụ nữ khỏe mạnh) có tuổi trung bình cao hơn (32,30 tuổi, SD=4,16), trong khoảng 23 đến 42 tuổi. So sánh nhóm bệnh có độ tuổi phân bố rộng và đa dạng hơn nhóm chứng. Tuy nhiên, giá trị  $p=0,287 > 0,05$  làm rõ sự khác biệt về tuổi giữa hai nhóm không có ý nghĩa thống kê.

### 3.2. Kết quả xét nghiệm Realtime PCR



Hình 1. Đường cong khuếch đại trong xét nghiệm Real-time PCR xác định đa hình gen *PAI-1* 4G/4G và 5G/5G.

Hình 1 cho thấy đường cong khuếch đại thu được từ phản ứng Realtime PCR nhằm phát hiện đa hình 4G/5G gen *PAI-1*. Biểu đồ bên trái thể hiện tín hiệu khuếch đại của mẫu mang kiểu gen 4G/4G, với đường cong màu xanh lam tăng mạnh sau khoảng chu kỳ thứ 20, cho thấy sự tích lũy sản phẩm PCR rõ rệt. Tương tự, biểu đồ bên phải minh họa phản ứng PCR của kiểu gen 5G/5G, cũng với tín hiệu khuếch đại đặc trưng với đường cong màu xanh lá.



Hình 2. Đường cong khuếch đại trong xét nghiệm Realtime PCR xác định đa hình gen *PAI-1* 4G/5G.

Hình 2 cho thấy hai đường cong khuếch đại xuất hiện rõ sau khoảng chu kỳ thứ 20, phản ánh sự hiện diện của cả alen 4G và 5G. Kết quả kiểu gen dị hợp tử 4G/5G được xác định nhờ hai đường cong khuếch đại đặc trưng.

### 3.3. Sự phân bố của kiểu gen và alen *PAI-1* ở nhóm nghiên cứu

Bảng 2. Kiểm định Hardy-Weinberg trong nhóm chứng.

Kiểu gen	Tần suất quan sát (n)	Tần suất quan sát (%)	Tần suất lý thuyết (n)	Tần suất lý thuyết (%)	$\chi^2$	p
5G/5G	55	73,3	54	72,25	0,0711	0,965
4G/5G	18	24	19	25,5		
4G/4G	2	2,7	2	2,25		
Tổng cộng	75	100	75	100		

Kết quả bảng 2 cho thấy, trong nghiên cứu này, kiểu gen của 75 cá thể thuộc nhóm chứng phân tích kiểm định trạng thái cân bằng Hardy-Weinberg. Kết quả cho thấy, tần suất quan sát của các kiểu gen 5G/5G, 4G/5G và 4G/4G lần lượt là 73,3; 24 và 2,7%; trong khi đó, tần suất lý thuyết tương ứng theo phân bố Hardy-Weinberg là 72,25; 25,5 và 2,25%. Phép kiểm định Chi bình phương ( $\chi^2$ ) cho giá trị  $\chi^2 = 0,0711$  với  $p=0,965$ , lớn hơn ngưỡng ý nghĩa 0,05. Do đó, không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa tần suất kiểu gen quan sát được và phân bố kỳ vọng theo Hardy-Weinberg.

**Bảng 3. Phân bố kiểu gen PAI-1 trong nhóm nghiên cứu.**

Kiểu gen	Nhóm nghiên cứu		Nhóm bệnh (n=75)		Nhóm chứng (n=75)		Tổng	P
	n	%	n	%	n	%		
5G/5G	41	55	55	73	96	64	0,029	
4G/5G	26	35	18	24	44	29		
4G/4G	8	10	2	3	10	7		

Kết quả bảng 3 cho thấy, sự phân bố kiểu gen có sự khác nhau giữa nhóm bệnh và nhóm chứng. Kiểu gen 5G/5G xuất hiện ở 73% nhóm chứng và 55% nhóm bệnh. Trong khi đó, kiểu gen 4G/5G chiếm 35% ở nhóm bệnh và 24% ở nhóm chứng; kiểu gen 4G/4G (đa hình đồng hợp tử) xuất hiện ở 10% nhóm bệnh, cao hơn so với nhóm chứng chỉ 3%. Sự phân bố các kiểu gen giữa hai nhóm nghiên cứu có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p=0,029$ .

**Bảng 4. Mối liên quan giữa đa hình gen PAI-1 4G/5G và 4G/4G với nguy cơ sảy thai, thai chết lưu liên tiếp.**

Kiểu gen	Nhóm nghiên cứu		OR	CI 95%	P
	Nhóm bệnh (n=75)	Nhóm chứng (n=75)			
4G/4G và 4G/5G	34	20	2,28	(CI 95%: 1,15 - 4,52).	0,017
5G/5G	41	55			
Tổng	75	75			

Kết quả bảng 4 cho thấy, trong nhóm bệnh, 45,3% mang kiểu gen chứa alen 4G (4G/4G hoặc 4G/5G), trong khi tỷ lệ này ở nhóm chứng chỉ là 26,7%. Ngược lại, tỷ lệ kiểu gen 5G/5G ở nhóm chứng cao hơn đáng kể so với nhóm bệnh (73,3% so với 54,7%). Phân tích lâm rõ phụ nữ mang alen 4G có nguy cơ sảy thai hoặc thai chết lưu liên tiếp cao gấp 2,28 lần so với người mang kiểu gen 5G/5G (OR=2,28; CI 95%: 1,15-4,52). Khoảng tin cậy không chứa giá trị 1, chứng tỏ mối liên quan này có ý nghĩa thống kê. Ngoài ra, giá trị  $p=0,017$  ( $<0,05$ ) càng củng cố thêm kết luận rằng, alen 4G của gen PAI-1 là một yếu tố nguy cơ đáng lưu ý trong nhóm phụ nữ có tiền sử sảy thai hoặc thai chết lưu liên tiếp.

**Bảng 5. Nguy cơ sảy thai, thai chết lưu liên tiếp với tần số alen 4G và 5G của đa hình gen PAI-1.**

Kiểu alen	Nhóm nghiên cứu		Nhóm bệnh (n=75)		Nhóm chứng (n=75)		Tổng	OR	CI 95%	P
	n	%	n	%	n	%				
4G	42	28	22	15	64	21,3	2,263	(CI 95%: 1,272-4,025)	0,005	
5G	108	72	128	85	236	78,7				

Kết quả bảng 5 cho thấy, tần suất alen 4G trong nhóm bệnh là 28%, cao gần gấp đôi so với nhóm chứng (15%). Ngược lại, tần suất alen 5G ở nhóm bệnh (72%) thấp hơn đáng kể so với nhóm chứng (85%). Phân tích nguy cơ cho thấy, phụ nữ mang alen 4G có nguy cơ gặp sảy thai và thai chết lưu liên tiếp cao

gấp 2,263 lần so với người không mang alen này (OR=2,263; CI 95%: 1,272-4,025). Khoảng tin cậy không chứa giá trị 1, khẳng định mối liên quan là có ý nghĩa thống kê. Giá trị  $p=0,005$  ( $<0,05$ ) khẳng định sự khác biệt này không phải do ngẫu nhiên, và còn có ý nghĩa cao hơn so với phân tích kiểu gen. Điều này nhấn mạnh alen 4G là yếu tố di truyền liên quan đến tăng nguy cơ sảy thai hoặc thai chết lưu liên tiếp trong quần thể nghiên cứu.

### 3.4. Bàn luận

Sảy thai, thai chết lưu liên tiếp không chỉ gây ra hậu quả về mặt thể chất, chẳng hạn như chảy máu hoặc nhiễm trùng, mà còn có thể dẫn đến các vấn đề tâm lý nghiêm trọng như lo âu, trầm cảm, rối loạn căng thẳng sau chấn thương và tự tử [7]. Tuy nhiên, khoảng một nửa các trường hợp vẫn chưa được hiểu rõ nguyên nhân [8]. Thực trạng này thúc đẩy việc tìm hiểu sâu hơn về các yếu tố nguy cơ di truyền, chẳng hạn như gen quy định yếu tố đông máu. Với vai trò của PAI-1 là một yếu tố điều hòa quá trình đông máu, nghiên cứu này khảo sát mối liên quan của đa hình 4G/5G gen này với nguy cơ sảy thai và thai chết lưu liên tiếp.

Kết quả phân tích kiểu gen ở nhóm chứng gồm 75 cá thể cho thấy, phân bố ba kiểu gen 5G/5G, 4G/5G và 4G/4G tương đối phù hợp với phân bố lý thuyết theo cân bằng Hardy-Weinberg. Giá trị kiểm định Chi bình phương rất nhỏ ( $\chi^2=0,0711$ ) và giá trị p cao ( $p=0,965$ ), vượt ngưỡng ý nghĩa thống kê 0,05, cho thấy không có sự khác biệt có ý nghĩa giữa phân bố kiểu gen quan sát được và phân bố kỳ vọng. Điều này cho phép kết luận rằng, quần thể nhóm chứng đang ở trạng thái cân bằng Hardy-Weinberg - một điều kiện quan trọng phản ánh sự ổn định di truyền và tính đại diện của nhóm chứng trong nghiên cứu. Việc nhóm chứng đạt trạng thái cân bằng giúp củng cố độ tin cậy của các phân tích so sánh giữa nhóm bệnh và nhóm chứng. Tuy nhiên, do kích thước mẫu còn giới hạn, nghiên cứu ở quy mô lớn hơn sẽ cần thiết để xác nhận tính ổn định này một cách toàn diện hơn. Sự phân bố kiểu gen PAI-1 cho thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa nhóm phụ nữ có tiền sử sảy thai, thai chết lưu liên tiếp và nhóm chứng ( $p = 0,029$ ). Cụ thể, tỷ lệ kiểu gen 4G/4G ở nhóm bệnh cao hơn đáng kể so với nhóm chứng (10% so với 3%), trong khi kiểu gen 5G/5G phổ biến hơn rõ rệt ở nhóm chứng (73% so với 55%). Đáng chú ý, tỷ lệ kiểu gen 4G/5G ở nhóm bệnh cũng cao hơn nhóm chứng (35% so với 24%). Kết quả này cho thấy, sự hiện diện của alen 4G (ở cả trạng thái dị hợp và đồng hợp) có thể liên quan đến nguy cơ bệnh lý đang nghiên cứu. So sánh với nghiên cứu của F. Shakarami và cs (2015) [9] tại Iran, tỷ lệ kiểu gen 4G/4G trong nghiên cứu này cao hơn (17% so với 10%), tỷ lệ 5G/5G thấp hơn (33% so với 55%), sự khác biệt có thể do yếu tố chủng tộc hoặc đặc điểm dân số. Kết quả của chúng tôi góp phần bổ sung bằng chứng cho mối liên quan giữa đa hình 4G/5G của gen PAI-1 và nguy cơ sảy thai, thai chết lưu liên tiếp. Phân tích bảng 4 ghi nhận phụ nữ mang alen 4G (4G/4G hoặc 4G/5G) có nguy cơ sảy thai hoặc thai chết lưu liên tiếp cao hơn 2,28 lần

so với người mang kiểu gen 5G/5G (OR=2,28; CI 95%: 1,15-4,52; p=0,017). Điều này chỉ ra mối liên hệ có ý nghĩa thống kê và khẳng định alen 4G là yếu tố di truyền góp phần tăng nguy cơ huyết khối nhau thai và rối loạn duy trì thai kỳ. Kết quả này phù hợp với các nghiên cứu trước đó quy mô lớn trên thế giới. Điển hình là phân tích tổng hợp của M. Maghsudlu và cs (2024) [10] với 23 nghiên cứu (4.284 ca bệnh, 3.549 ca chứng), khi phân tích theo mô hình di truyền trội (kết hợp cả 4G/4G và 4G/5G so với 5G/5G), nguy cơ sảy thai liên tiếp tăng 2,31 lần (OR: 2,31; KTC 95%: 1,81-2,93).

Từ bảng 5, chúng tôi ghi nhận tần suất alen 4G cao hơn rõ rệt ở nhóm bệnh (28%) so với nhóm chứng (15%), với mức nguy cơ tăng 2,263 lần (CI 95%: 1,272-4,025; p=0,005). Phân tích theo tần suất alen mang lại góc nhìn bổ sung, góp phần khẳng định rằng không chỉ kiểu gen, mà bản thân alen 4G cũng có giá trị tiên lượng nguy cơ. Bên cạnh đó, kết quả này cũng có xu hướng nhất quán với các nghiên cứu hiện tại, như của M. Maghsudlu và cs (2024) [10] trong đó alen 4G liên quan đến nguy cơ sảy thai và thai chết lưu tăng hơn 1,55 lần so với người không mang alen này, với ý nghĩa thống kê cao (p<0,001).

Mặc dù tuổi mẹ là một yếu tố nguy cơ đã được ghi nhận rõ đối với mất thai, kết quả nghiên cứu đưa ra không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa hai nhóm về độ tuổi trung bình (p=0,287). Điều này giúp kết luận về mối liên quan giữa đa hình 4G/5G và sảy thai và thai chết lưu liên tiếp không bị ảnh hưởng bởi sự chênh lệch tuổi - một yếu tố có thể gây nhiễu tiềm ẩn. Hơn nữa, khoảng dao động độ tuổi rộng trong nhóm bệnh phản ánh tính đa dạng của quần thể chịu ảnh hưởng, củng cố giả thuyết rằng yếu tố di truyền như alen 4G có thể đóng vai trò nguy cơ độc lập.

Nghiên cứu của chúng tôi có một số điểm mạnh đáng ghi nhận. Trước hết, thiết kế nghiên cứu cắt ngang có đối chứng được lựa chọn phù hợp với mục tiêu so sánh nguy cơ giữa nhóm bệnh và nhóm chứng, giúp làm rõ mối liên quan giữa đa hình 4G/5G gen *PAI-1* và nguy cơ sảy thai, thai chết lưu liên tiếp. Tiêu chuẩn lựa chọn và loại trừ được xây dựng chặt chẽ, góp phần hạn chế các yếu tố gây nhiễu như bất thường giải phẫu, nội tiết, miễn dịch hay bệnh lý di truyền. Nghiên cứu cũng tiến hành phân tích toàn diện dựa trên cả kiểu gen và tần suất alen, cho phép đánh giá mối liên quan di truyền một cách toàn diện. Tuy nhiên, nghiên cứu vẫn có một số hạn chế, đáng chú ý là cỡ mẫu còn nhỏ và chỉ tập trung vào một gen đơn lẻ mà chưa xem xét sự tương tác với những gen mã hóa các yếu tố liên quan đến quá trình đông máu khác như *F2*, *F5*, *FGB* hay *ITGB3*.

Tóm lại, nghiên cứu cung cấp thêm bằng chứng khẳng định alen 4G và các kiểu gen chứa alen 4G của *PAI-1* là yếu tố nguy cơ di truyền đối với sảy thai, thai chết lưu liên tiếp. Dù còn một số giới hạn, nhưng kết quả này là cơ sở quan trọng để tiếp tục nghiên cứu sâu hơn trong tương lai.

#### 4. Kết luận

Nghiên cứu này đã xác định được mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa alen 4G và các kiểu gen mang alen này của gen *PAI-1* với nguy cơ sảy thai và thai chết lưu liên tiếp ở phụ nữ Việt Nam. Mặc dù các nghiên cứu trên thế giới đã nêu ra mối liên hệ này, những phát hiện của chúng tôi cung cấp bằng chứng cụ thể và củng cố vai trò của đa hình 4G/5G như một yếu tố nguy cơ di truyền trong quần thể Việt Nam, nơi dữ liệu còn hạn chế. Kết quả này có ý nghĩa lâm sàng tiềm năng trong việc hỗ trợ đánh giá nguy cơ và tư vấn cho các trường hợp mất thai tái diễn.

#### TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] A. Youssef, L. Lashley, S. Dieben, et al. (2020), "Defining recurrent pregnancy loss: Associated factors and prognosis in couples with two versus three or more pregnancy losses", *Reprod. Biomed. Online*, **41**(4), pp.679-685, DOI: 10.1016/j.rbmo.2020.05.016.
- [2] S. Quenby, I.D. Gallos, R.K. Dhillon-Smith, et al. (2021), "Miscarriage matters: The epidemiological, physical, psychological, and economic costs of early pregnancy loss", *The Lancet*, **397**(10285), pp.1658-1667, DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00682-6.
- [3] H.B. Ford, D.J. Schust (2009), "Recurrent pregnancy loss: Etiology, diagnosis, and therapy", *Rev. Obstet. Gynecol.*, **2**(2), pp.76-83.
- [4] Z. Tavoli, M. Mohammadi, A. Tavoli, et al. (2018), "Quality of life and psychological distress in women with recurrent miscarriage: A comparative study", *Health Qual. Life Outcomes*, **16**, DOI: 10.1186/s12955-018-0982-z.
- [5] Q. Zhang, Y. Jin, X. Li, et al. (2020), "Plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) 4G/5G promoter polymorphisms and risk of venous thromboembolism - a meta-analysis and systematic review", *Vasa - European Journal of Vascular Medicine*, **49**(2), pp.141-146, DOI: 10.1024/0301-1526/a000839.
- [6] X. Li, Y. Liu, R. Zhang, et al. (2015), "Meta-analysis of the association between plasminogen activator inhibitor-1 4G/5G polymorphism and recurrent pregnancy loss", *Med. Sci. Monit.*, **21**, pp.1051-1056, DOI: 10.12659/msm.892898.
- [7] E. Kuhlmann, P. Scharli, M. Schick, et al. (2023), "The posttraumatic impact of recurrent pregnancy loss in both women and men", *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*, **83**(1), pp.88-96, DOI: 10.1055/a-1916-9180.
- [8] N. Yu, J. Kwak-Kim, S. Bao (2023), "Unexplained recurrent pregnancy loss: Novel causes and advanced treatment", *J. Reprod. Immunol.*, **155**, DOI: 10.1016/j.jri.2022.103785.
- [9] F. Shakarami, M.T. Akbari, S.K. Zare (2015), "Association of plasminogen activator inhibitor-1 and angiotensin converting enzyme polymorphisms with recurrent pregnancy loss in Iranian women", *Iran J. Reprod. Med.*, **13**(10), pp.627-632.
- [10] M. Maghsudlu, Z. Noroozi, E. Zokaei, et al. (2024), "Systematic review and meta-analysis of association between plasminogen activator inhibitor-1 4G/5G polymorphism and recurrent pregnancy loss: An update", *Thrombosis Journal*, **22**, DOI: 10.1186/s12959-024-00612-9.