

NGHIÊN CỨU ĐA HÌNH RS1800566 GENE *NQO1* VÀ BIỂU HIỆN GENE *ASCL1*
Ở BỆNH NHÂN NHIỄM ĐỘC TRINITROTOLUEN NGHỀ NGHIỆP

Nguyễn Hoàng Hiệp^{1*}, Nguyễn Văn Bằng¹, Triệu Tiến Sang²
Trần Văn Khoa², Nguyễn Văn Phong²

Tóm tắt

Mục tiêu: Khảo sát đa hình rs1800566 gene *NQO1* (*NAD(P)H quinone dehydrogenase 1*) và đánh giá mức độ biểu hiện gene *ASCL1* ở bệnh nhân (BN) nhiễm độc trinitrotoluen (TNT) nghề nghiệp. **Phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu bệnh - chứng và mô tả trên 200 công nhân tiếp xúc với TNT nghề nghiệp, gồm 100 BN nhiễm độc TNT và 100 đối chứng không nhiễm độc trong thời gian từ tháng 12/2023 - 12/2025. Đa hình rs1800566 gene *NQO1* được xác định bằng kỹ thuật PCR-RFLP; biểu hiện gene *ASCL1* được định lượng tương đối bằng qRT-PCR. **Kết quả:** Tần suất kiểu gene AA/AG/GG ở nhóm bệnh lần lượt là 15%, 46% và 39% so với 25%, 53% và 22% ở nhóm chứng. Tần suất alen A/G ở nhóm bệnh là 76/124 và ở nhóm chứng là 103/97. Kiểu gene GG gặp nhiều hơn ở nhóm bệnh ($p < 0,05$), liên quan với nguy cơ nhiễm độc TNT cao hơn so với kiểu gene AA (OR = 2,95; $p < 0,01$), và alen G liên quan với nguy cơ nhiễm độc TNT cao hơn so với alen A (OR = 1,73; $p < 0,01$). Mức độ biểu hiện gene *ASCL1* ở nhóm bệnh thấp hơn so với nhóm chứng, với trung vị lần lượt là 0,44 và 0,93 ($p < 0,001$). **Kết luận:** Đa hình rs1800566 gene *NQO1*, đặc biệt kiểu gene GG và alen G, có liên quan với nguy cơ nhiễm độc TNT nghề nghiệp. Biểu hiện gene *ASCL1* giảm rõ rệt ở BN nhiễm độc TNT so với nhóm chứng.

Từ khóa: Nhiễm độc trinitrotoluen; Gene *NQO1*; Gene *ASCL1*.

STUDY OF THE *NQO1* RS1800566 POLYMORPHISM
AND *ASCL1* GENE EXPRESSION IN PATIENTS WITH
OCCUPATIONAL TRINITROTOLUENE POISONING

Abstract

Objectives: To investigate the rs1800566 polymorphism in the *NQO1* gene and evaluate *ASCL1* gene expression levels in patients with occupational trinitrotoluene (TNT) poisoning.

¹Bộ môn - Trung tâm Nội Dã chiến, Bệnh viện Quân y 103, Học viện Quân y

²Bộ môn Sinh học và Di truyền y học, Học viện Quân y

*Tác giả liên hệ: Nguyễn Hoàng Hiệp (Dr.hoanghiiep.bv103@gmail.com)

Ngày nhận bài: 05/3/2026

Ngày được chấp nhận đăng: 14/4/2026

<http://doi.org/10.56535/jmpm.v51i6.1968>

Methods: A case-control and descriptive study was conducted on 200 workers occupationally exposed to trinitrotoluene (TNT), including 100 patients with TNT poisoning and 100 non-poisoned controls from December 2023 to December 2025. The rs1800566 polymorphism of the *NQO1* gene was determined using the PCR-RFLP technique, and *ASCL1* gene expression levels were relatively quantified by qRT-PCR. **Results:** The frequencies of AA/AG/GG genotypes in the researched group were 15%, 46%, and 39%, respectively, compared to 25%, 53%, and 22% in the control group. The allele frequencies of A/G were 76/124 in the researched group and 103/97 in controls. The GG genotype was more prevalent in the researched group ($p < 0.05$). The GG genotype was associated with a higher risk of TNT poisoning compared to the AA genotype (OR = 2.95; $p < 0.01$), and the G allele was associated with a higher risk compared to the A allele (OR = 1.73; $p < 0.01$). *ASCL1* gene expression levels were lower in the researched group than in the control group, with median values of 0.44 and 0.93, respectively ($p < 0.001$). **Conclusion:** The *NQO1* rs1800566 polymorphism, particularly the GG genotype and G allele, is associated with an increased risk of occupational TNT poisoning. *ASCL1* gene expression is significantly reduced in patients with TNT poisoning compared to the control group.

Keywords: Trinitrotoluene poisoning; *NQO1* gene; *ASCL1* gene.

ĐẶT VẤN ĐỀ

2,4,6-trinitrotoluen là hợp chất nitroaromatic được sử dụng rộng rãi trong lĩnh vực quân sự và công nghiệp quốc phòng. Phơi nhiễm TNT nghề nghiệp đã được ghi nhận có thể gây độc tính trên nhiều cơ quan. Nghiên cứu gần đây cho thấy độc tính của TNT thông qua quá trình chuyển hóa, dẫn đến gia tăng các gốc oxy hóa tự do (ROS) [1]. Mức độ ảnh hưởng của TNT giữa các cá nhân có sự khác biệt đáng kể, gợi ý vai trò của yếu tố di truyền. Gene *NQO1* nằm tại nhiễm sắc thể 16, vùng q22.1, có chiều dài khoảng 17,8 kilobase và gồm 6 exon [2]. Gene này mã hóa một enzyme cytosolic có khả năng xúc tác quá trình khử hai electron từ NAD(P)H vào các hợp chất quinon, từ đó chuyển chúng

thành hydroquinon ít độc hơn và không tạo ra gốc bán quinon, góp phần bảo vệ tế bào trước stress oxy hóa. *NQO1* biểu hiện mạnh ở những cơ quan dễ tiếp xúc với hóa chất như gan, phổi, tủy xương và cũng đóng vai trò điều hòa quá trình oxy hóa khử cũng như bảo vệ protein p53 khỏi bị phân hủy [3]. Đa hình rs1800566 (C609T, Pro187Ser) của gene *NQO1* là một biến thể chức năng đã được nghiên cứu rộng rãi do có khả năng làm giảm đáng kể hoạt tính enzyme, thậm chí gây mất hoạt tính ở người mang kiểu gene đồng hợp tử biến thể. Nhiều nghiên cứu trên thế giới đã ghi nhận vai trò của rs1800566 trong tính cảm thụ với các tác nhân độc hại từ môi trường và độc chất nghề nghiệp. Ở người lao động phơi nhiễm benzen, biến thể này được ghi

nhận liên quan với việc gia tăng tổn thương di truyền. Gene *ASCL1* nằm tại nhiễm sắc thể số 12, có vai trò quyết định biệt hóa tế bào thần kinh. Thời gian gần đây, các nhà khoa học còn nhận thấy gene *ASCL1* tham gia vào quá trình chuyển hóa năng lượng, oxy hóa phosphoryl hóa (OXPHOS) và quá trình tái lập trình ty thể [4]. Do đó, về mặt sinh học, sự thay đổi mức biểu hiện của *ASCL1* có thể phản ánh một phần đáp ứng thích nghi hoặc tính cảm thụ khác nhau giữa các cá thể khi phơi nhiễm TNT nghề nghiệp. Trên cơ sở đó, *ASCL1* được xem là một gene ứng viên tiềm năng để khảo sát trong bối cảnh nhiễm độc TNT.

Trong bối cảnh độc tính của TNT có liên quan chặt chẽ đến cơ chế stress oxy hóa [1], sự hiện diện hoặc thiếu hụt hoạt tính do các biến thể đa hình gene *NQO1* và mức độ biểu hiện gene *ASCL1* có thể ảnh hưởng đến mức độ tổn thương tế bào và nhiễm độc ở người phơi nhiễm TNT nghề nghiệp. Tuy nhiên, vấn đề nghiên cứu này vẫn còn hạn chế tại Việt Nam. Do đó, nghiên cứu này được thực hiện nhằm: *Khảo sát đa hình rs1800566 gene NQO1 ở BN nhiễm độc TNT nghề nghiệp; xác định mức độ biểu hiện gene ASCL1 ở BN nhiễm độc TNT nghề nghiệp.*

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

Gồm 200 công nhân tiếp xúc với TNT nghề nghiệp, được chia làm hai nhóm: 100 công nhân bị nhiễm độc TNT (nhóm

bệnh), 100 công nhân không bị nhiễm độc TNT (nhóm chứng) trong thời gian từ tháng 12/2023 - 12/2025.

** Tiêu chuẩn lựa chọn:*

Nhóm bệnh: 100 BN được chẩn đoán nhiễm độc TNT nghề nghiệp theo Thông tư số 15/2016/TT-BYT ngày 15/5/2016 của Bộ Y tế [5].

Nhóm chứng: 100 công nhân tiếp xúc TNT nghề nghiệp nhưng chưa đủ tiêu chuẩn chẩn đoán nhiễm độc TNT nghề nghiệp, có sự tương đồng về tuổi đời, tuổi nghề, tỷ lệ giới tính, môi trường làm việc, đồng ý tham gia nghiên cứu.

** Tiêu chuẩn loại trừ:* Đối tượng bị nhiễm độc bệnh nghề nghiệp nhưng không phải do tiếp xúc TNT (công nghiệp sơn, da giày, điện tử...).

2. Phương pháp nghiên cứu

** Thiết kế nghiên cứu:* Nghiên cứu bệnh - chứng và mô tả.

** Phương pháp chọn mẫu:* Chọn mẫu có chủ đích, lấy mẫu liên tiếp các BN đủ tiêu chuẩn lựa chọn đến khi đủ mẫu theo công thức tính cỡ mẫu.

** Cỡ mẫu nghiên cứu:* Tính theo công thức của Slovin, Cochran (1977) và Fleiss (1981) trong nghiên cứu dịch tễ học và di truyền học:

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

Trong đó, n là cỡ mẫu tối thiểu của nghiên cứu; α là ý nghĩa thống kê, với $\alpha = 0,05$ tương ứng 95%CI; $Z(1-\alpha/2)$ là sai lầm loại 1 ở mức $1-\alpha/2$, với $\alpha = 0,05$, $Z(1-$

$\alpha/2) = 1,96$; p là tỷ lệ alen tại vị trí đa hình tương ứng; d là độ chính xác mong muốn (chọn $d = 0,1$).

Dựa trên tần suất alen của các đa hình trong quần thể người châu Á, với đa hình rs1800566 (*NQO1*) có tần suất alen G là $p = 0,58223$ [6], đạt được $n = 94$. Vậy cỡ mẫu tối thiểu của mỗi nhóm trong nghiên cứu là 94 mẫu để đáp ứng 95%CI với sai số cho phép 10%. Thực tế số lượng mẫu của mỗi nhóm trong nghiên cứu là 100 mẫu.

** Nội dung và phương pháp nghiên cứu:*

Thu thập thông tin về tuổi đời, giới tính, tuổi nghề của đối tượng nghiên cứu.

Xác định đa hình rs1800566 gene *NQO1* và mức độ biểu hiện gene *ASCL1*: DNA được tách chiết từ bạch cầu máu ngoại vi bằng bộ kit G-spin™ Total DNA Extraction Mini Kit (hãng iNtRON Biotechnology). Biến thể rs1800566 của

gene *NQO1* được xác định bằng phương pháp PCR-RFLP. Biểu hiện gene *ASCL1* trong máu ngoại vi được xác định bằng qRT-PCR định lượng tương đối theo phương pháp $2^{-\Delta\Delta Ct}$ của Livak, sử dụng gene *ACTB* làm gene tham chiếu.

** Xử lý số liệu:* Dữ liệu được thống kê bằng phần mềm Microsoft Excel, xử lý bằng phần mềm SPSS 20.0.

3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu được thực hiện theo Quyết định số 5638/QĐ-HVQY ngày 18/12/2023 của Học viện Quân y. BN được cung cấp đầy đủ thông tin và tự nguyện tham gia nghiên cứu, các nguyên tắc về y đức được đảm bảo thực hiện nghiêm túc. Số liệu nghiên cứu được Bộ môn - Trung tâm Nội Dã chiến, Bệnh viện Quân y 103 cho phép sử dụng và công bố. Nhóm tác giả cam kết không có xung đột lợi ích trong nghiên cứu.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Bảng 1. Đặc điểm về tuổi đời, giới tính, tuổi nghề của đối tượng nghiên cứu.

Đặc điểm	Nhóm bệnh (n = 100)	Nhóm chứng (n = 100)	p
Tuổi đời	45,67 ± 4,98	45,82 ± 4,98	> 0,05
Giới tính, n (%)	Nam 65 (65) Nữ 35 (35)	71 (71) 29 (29)	0,363
Tuổi nghề	23,53 ± 6,07	23,44 ± 4,64	> 0,05

Có sự tương đồng giữa tuổi đời, tuổi nghề của nhóm bệnh và nhóm chứng. Không ghi nhận sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về phân bố giới tính giữa hai nhóm ($p > 0,05$).

2. Kết quả xác định kiểu gene và alen của đa hình rs1800566 gene *NQO1*

Bảng 2. Tần suất và tỷ lệ kiểu gene đa hình rs1800566 gene *NQO1*.

Kiểu gene	Nhóm bệnh, n (%)	Nhóm chứng, n (%)	χ^2	p
AA	15 (15)	25 (25)		
AG	46 (46)	53 (53)	7,732	0,021
GG	39 (39)	22 (22)		
Tổng	100 (100)	100 (100)		

Kết quả cho thấy có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về phân bố kiểu gene giữa nhóm bệnh và nhóm chứng ($\chi^2 = 7,732$; $p = 0,021 < 0,05$). Tỷ lệ kiểu gene GG của đa hình rs1800566 gene *NQO1* ở nhóm bệnh (39%) cao hơn đáng kể so với nhóm chứng (22%). Ngược lại, kiểu gene đồng hợp AA xuất hiện ở nhóm chứng với tỷ lệ cao hơn (25%) so với nhóm bệnh (15%).

Bảng 3. Mối liên quan giữa các kiểu gene của đa hình rs1800566 gene *NQO1* và nhiễm độc TNT nghề nghiệp.

Chỉ tiêu so sánh	Nhóm bệnh (n = 100)	Nhóm chứng (n = 100)	OR (95%CI)	p
Kiểu gene AG	46	53	1,45	0,358
Kiểu gene AA	15	25	(0,66 - 3,15)	
Kiểu gene GG	39	22	2,95	0,008
Kiểu gene AA	15	25	(1,34 - 6,51)	
Kiểu gene AG và GG	85	75	1,89	0,078
Kiểu gene AA	15	25	(0,92 - 3,89)	

Kết quả phân tích cho thấy kiểu gene GG của đa hình rs1800566 gene *NQO1* liên quan với nhiễm độc TNT nghề nghiệp cao hơn so với kiểu gene AA (OR = 2,95; 95%CI: 1,34 - 6,51; $p = 0,008$).

Bảng 4. Mối liên quan giữa các alen của đa hình rs1800566 gene *NQO1* và nhiễm độc TNT nghề nghiệp.

Chỉ tiêu so sánh	Nhóm bệnh (n = 100)	Nhóm chứng (n = 100)	OR (95%CI)	p
Alen A	76	103	1,73	0,007
Alen G	124	97	(1,16 - 2,59)	

Phân tích ở mức độ alen cho thấy tần số alen G của biến thể rs1800566 gene *NQO1* ở nhóm bệnh (62,0%) cao hơn nhóm chứng (48,5%) ($p = 0,007$). Alen G có liên quan với nhiễm độc TNT nghề nghiệp cao hơn so với alen A (OR = 1,73; 95%CI: 1,16 - 2,59).

3. Kết quả xác định biểu hiện gene *ASCL1*

Bảng 5. So sánh biểu hiện gene *ASCL1* giữa nhóm bệnh và nhóm chứng.

Biểu hiện gene <i>ASCL1</i>	Nhóm bệnh (n = 100) Trung vị (IQR)	Nhóm chứng (n = 100) Trung vị (IQR)	p
Chung	n = 100 0,44 (0,46)	n = 100 0,93 (0,96)	< 0,001
Nam	n = 65 0,35 (0,42)	n = 71 0,88 (0,77)	< 0,001
Nữ	n = 35 0,6 (0,32)	n = 29 1,04 (1,16)	< 0,001

Biểu hiện gene *ASCL1* ở tế bào bạch cầu máu ngoại vi thấp hơn rõ rệt ở nhóm bệnh so với nhóm chứng với trung vị (IQR) lần lượt là 0,44 (0,46) và 0,93 (0,96), với $p < 0,001$. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê cũng được ghi nhận ở cả nam và nữ ($p < 0,001$).

BÀN LUẬN

Biến thể rs1800566 gene *NQO1* đã được xác định là yếu tố làm thay đổi chức năng enzyme một cách rõ rệt. Biến thể này gây ra sự thay thế amino acid proline bằng serine tại vị trí 187 của protein, làm cho cấu trúc không ổn định và dễ bị phân hủy, từ đó dẫn đến giảm

hoặc mất hoàn toàn hoạt tính enzyme ở người mang kiểu gene A/G hoặc G/G. *NQO1* là enzyme pha II quan trọng, đồng thời, gene *NQO1* là gene đích của trục tín hiệu Keap1-Nrf2-ARE, tham gia vào đáp ứng chống oxy hóa và giải độc tế bào. Enzyme này xúc tác phản ứng khử hai electron đối với các cơ chất điện hoạt,

qua đó hạn chế hình thành các chất trung gian bán khử có khả năng tham gia chu trình oxy hóa - khử và phát sinh ROS, góp phần duy trì cân bằng oxy hóa - khử nội bào. *NQO1* mất hoạt tính do biến thể rs1800566 làm tăng nguy cơ mắc nhiều loại ung thư. Ở BN ung thư gan nguyên phát, người mang kiểu gene GG có nguy cơ mắc bệnh cao hơn rõ rệt so với gene AA (OR = 1,48; 95%CI: 1,09 - 2,01) [7]. Tương tự, trong ung thư vú, đặc biệt ở người da trắng, alen G làm tăng nguy cơ mắc bệnh với OR = 1,21 (95%CI: 1,03 - 1,43) [8]. Không chỉ liên quan đến ung thư, đa hình này còn đóng vai trò quan trọng trong giải độc các chất ô nhiễm môi trường, đặc biệt là benzen. Người mang kiểu gene GG giảm khả năng chuyển hóa benzen thành các dạng ít độc hơn, làm tăng tích lũy các chất trung gian độc như benzoquinon, dẫn đến tổn thương tủy xương và tăng nguy cơ rối loạn huyết học [9]. Các nghiên cứu đã chỉ ra tình trạng tăng tần suất gây nhiễm sắc thể, tổn thương DNA ở những cá nhân mang alen G khi tiếp xúc với benzen. Kết quả phù hợp với nghiên cứu của Nebert DW và CS (2002) có thể do cấu trúc hóa học của phân tử TNT sở hữu nhân thơm trung tâm là vòng benzen, có thể do biến thể rs1800566 gene *NQO1* đã làm giảm chuyển hóa TNT, dẫn đến tổn thương ở nhiều cơ quan.

Sự suy giảm mức độ biểu hiện gene *ASCL1* dẫn đến giảm tổng hợp mRNA và giảm sản sinh protein có tác dụng bảo vệ

tế bào khỏi stress và nhiễm độc kéo dài, khi mức độ biểu hiện gene *ASCL1* bị suy giảm, các tế bào thần kinh nội tiết mất đi khả năng duy trì ty thể và chuỗi OXPHOS, khiến tế bào rơi vào tình trạng khủng hoảng năng lượng. Trong môi trường nhiễm độc, đặc biệt là nhiễm độc kim loại nặng hoặc các tác nhân gây stress oxy hóa, sự thiếu hụt biểu hiện gene *ASCL1* làm suy yếu các con đường tín hiệu bảo vệ, khiến các tế bào tiền thân thần kinh dễ bị tổn thương và chết theo chương trình (apoptosis). Kết quả này phù hợp với nghiên cứu của Liu JT và CS và Bain LJ và CS (2014) cho thấy tình trạng nhiễm độc với arsen đã làm giảm biểu hiện gene *ASCL1* [10].

KẾT LUẬN

Phân bố kiểu gene của đa hình rs1800566 gene *NQO1* có sự khác biệt giữa nhóm bệnh và nhóm chứng; trong đó, kiểu gene GG chiếm 39% ở nhóm bệnh và 22% ở nhóm chứng ($p < 0,05$). Kiểu gene GG có liên quan với nguy cơ nhiễm độc TNT nghề nghiệp cao hơn so với kiểu gene AA (OR = 2,95; 95%CI: 1,34 - 6,51; $p = 0,008$), và alen G làm tăng nguy cơ nhiễm độc TNT nghề nghiệp so với alen A (OR = 1,73; $p < 0,01$).

Mức độ biểu hiện gene *ASCL1* ở tế bào bạch cầu máu ngoại vi thấp hơn đáng kể ở BN nhiễm độc TNT nghề nghiệp so với nhóm chứng, với trung vị (IQR) lần lượt là 0,44 (0,46) và 0,93 (0,96).

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Adomako-Bonsu AG, Jacobsen J and Maser E. Metabolic activation of 2,4,6-trinitrotoluene; a case for ROS-induced cell damage. *Redox Biology*. 2024; 72: 103082.
2. NQO1 NAD(P)H quinone dehydrogenase 1, NCBI, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/1728>.
3. Ross D, and Siegel D. The diverse functionality of NQO1 and its roles in redox control. *Redox Biology*. 2021; 41:101950.
4. Solta A, Ernhofer B, Boettiger K, et al. Unveiling the powerhouse: ASCL1-driven small cell lung cancer is characterized by higher numbers of mitochondria and enhanced oxidative phosphorylation. *Cancer Metab*. 2025; 13(1):16.
5. Bộ Y tế. Thông tư số 15/2016/TT-BYT "Quy định về bệnh nghề nghiệp được hưởng bảo hiểm xã hội". 2016.
6. Agúndez JA, García-Martín E, Martínez C, et al. NQO1 gene rs1800566 variant is not associated with risk for multiple sclerosis. *BMC Neurol*. 2014; 14:87.
7. Fan Y, Hu D, Feng B, et al. The NQO1 C609T polymorphism and hepatocellular carcinoma risk. *Tumor Biology*. 2014; 35(8):7343-7350.
8. Peng Q, Lu Y, Lao X, et al. The NQO1 Pro187Ser polymorphism and breast cancer susceptibility: Evidence from an updated meta-analysis. *Diagn Pathol*. 2014; 9:100
9. Nebert DW, Roe AL, Vandale SE, et al. NAD(P)H: Quinone oxidoreductase (NQO1) polymorphism, exposure to benzene, and predisposition to disease: A HuGE review. *Genetics in Medicine*. 2002; 4(2):62-70.
10. Liu JT and Bain LJ. Arsenic inhibits hedgehog signaling during P19 cell differentiation. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2014; 281(3):243-253.