DOI: https://doi.org/10.59294/HIUJS.KHSK.2025.004

TIỀM NĂNG CỦA microRNA TRONG TIÊN LƯỢNG VÀ THEO DÕI ĐÁP ỨNG ĐIỀU TRỊ Ở BỆNH NHÂN SUY TIM

Huỳnh Anh Phương, Vũ Diễm My, Nguyễn Nhật Quỳnh Như*
Trung tâm Y sinh học phân tử, Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: microRNA (miRNA) là nhóm các RNA không mã hóa, với chiều dài dạng trưởng thành khoảng 18 - 25 nucleotide, là phân tử có vai trò quan trọng trong điều hòa biểu hiện gen ở mức độ sau phiên mã trong tế bào. Thông qua liên kết bổ sung với vùng 3' không mã hóa (3'UTR) của RNA thông tin (mRNA), miRNA có thể gây ức chế dịch mã hoặc phân hủy mRNA, qua đó điều hòa các quá trình sinh học như tăng sinh, biệt hóa, chết theo chương trình và đáp ứng miễn dịch. Trong bệnh tim mạch, nhiều nghiên cứu cho thấy sự rối loạn biểu hiện miRNA có vai trò quan trọng trong sinh bệnh học suy tim như tái cấu trúc thất, phì đại tim, xơ hóa, viêm và chết tế bào cơ tim. Thay đổi biểu hiện miRNA như miR-1, miR-133, miR-208 đã được báo cáo ở bệnh nhân suy tim, có liên quan đến độ bệnh cũng như tiên lượng của bệnh nhân. Mục tiêu nghiên cứu: Trình bày một số phát hiện về tiềm năng của microRNA trong tiên lượng và theo dõi đáp ứng điều trị ở bệnh nhân suy tim. Phương pháp nghiên cứu: Tổng hợp y văn và trình bày khái quát về vai trò của miRNA trong tiên lượng và theo dõi điều trị ở bệnh nhân mắc suy tim do nhiều nguyên nhân khác nhau. Kết luận: Nghiên cứu giới thiệu tổng quát về miRNA và cập nhật vai trò tiềm năng của miRNA như dấu ấn sinh học không xâm lấn trong tiên lượng, theo dõi tiến triển và đáp ứng điều trị ở bệnh nhân suy tim, qua đó hỗ trợ chăm sóc sức khỏe bệnh nhân.

Từ khóa: *microRNA, suy tim, dấu ấn sinh học*

microRNA POTENTIALS IN PROGNOSIS AND TREATMENT RESPONSE IN PATIENTS WITH HEART FAILURE

Huynh Anh Phuong, Vu Diem My, Nguyen Nhat Quynh Nhu

ABSTRACT

Background: microRNAs (miRNAs) are a class of non-coding RNAs, approximately 18 - 25 nucleotides in length, that play an important role in the post-transcriptional regulation of gene expression. Through complementary binding to the 3' untranslated region (3'UTR) of target mRNAs, miRNAs can inhibit its translation or degradation, thereby mediating various cellular processes such as proliferation, differentiation, apoptosis, and immune responsees. In the heart context, previous studies have shown that miRNAs play essential roles in cardiac remodelling, hypertrophy, fibrosis, inflammation, as well as cardiomyocyte death - those key processes in the pathogenesis of heart failure. Several miRNAs, including miR-1, miR-133, and miR-208, have been found to exhibit altered expression in patients with heart failure and are associated with disease severity and progression. Objectives: Present some findings on microRNA potentials in prognosis and treatment response in patients with heart failure. Method: Synthesize the literature and present the concept of the role of miRNAs in the prognosis and treatment response in patients with heart disease of various etiologies. Conclusion: The study introduces general information about miRNAs and updates the potential role of miRNAs as non-invasive biomarkers in prognosis, monitoring progression and treatment response in patients with heart failure, thereby supporting human health care.

Keywords: *microRNA, heart failure, biomarkers*

* Tác giả liên hệ: Nguyễn Nhật Quỳnh Như, Email: nnqnhu@ump.edu.vn
(Ngày nhận bài: 18/4/2025; Ngày nhận chỉnh sửa: 09/5/2025; Ngày duyệt đăng: 20/5/2025)

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Suy tim là một hội chứng lâm sàng phức tạp, là hậu quả của những tổn thương thực thể hay rối loạn chức năng của tim dẫn đến tâm thất không đủ khả năng tiếp nhận máu hoặc tống máu [1]. Hội chứng này là hậu quả cuối cùng của nhiều bệnh lý tim mạch, bao gồm bệnh động mạch vành, tăng huyết áp, bệnh cơ tim, bệnh van tim và rối loạn nhịp tim. Đây là tình trạng bệnh lý phổ biến và nghiêm trọng, ảnh hưởng đến hàng triệu người trên toàn thế giới, đặc biệt là người cao tuổi. Ước tính hơn 64.3 triệu người đang sống chung với suy tim trên toàn thế giới, gây ra 270,000 ca tử vong mỗi năm [2]. Giới tính, tuổi tác, dân tộc, biến chứng và môi trường đều là những yếu tố ảnh hưởng. Dữ liệu cho thấy tỷ lệ mắc bệnh suy tim ở các nước phát triển là 1.5% đến 2.0% và tỷ lệ này ở những người trên 70 tuổi là hơn 10%. Theo phân loại lâm sàng hiện nay, suy tim được chia thành ba nhóm chính dựa trên phân suất tống máu thất trái (LVEF): Suy tim với phân suất tống máu giảm (HFfrEF, LVEF < 40%), suy tim với phân suất tống máu bảo tồn (HFpEF, LVEF ≥ 50%) và suy tim với phân suất tống máu giảm nhẹ (HFrEF, LVEF từ 40 - 49%). Mỗi nhóm có đặc điểm sinh lý bệnh, biểu hiện lâm sàng và đáp ứng điều trị khác nhau, đòi hỏi những chiến lược quản lý riêng biệt. Nguyên nhân phổ biến nhất dẫn đến suy tim bao gồm bệnh mạch vành, tăng huyết áp, bệnh cơ tim và tổn thương cơ tim sau nhồi máu cơ tim. Triệu chứng chính của suy tim là khó thở, phù chân và mệt mỏi, làm ảnh hưởng nghiêm trọng đến chất lượng cuộc sống. Mặc dù các tiến bộ trong chẩn đoán và điều trị đã giúp cải thiện tiên lượng cho bệnh nhân, suy tim vẫn là một trong những nguyên nhân hàng đầu gây tử vong và nhập viện, đặt ra thách thức lớn cho y học hiện đại. Hiện nay, sự phát triển của các công cụ chẩn đoán và thuốc mới đã có những tác động tích cực đến việc chẩn đoán và điều trị suy tim, cải thiện cả tiên lượng và tuổi thọ của bệnh nhân. Tuy nhiên, tỷ lệ tử vong và tái nhập viện ở bệnh nhân suy tim vẫn ở mức cao, với gần 50% số người tử vong trong vòng 5 năm sau khi được chẩn đoán mắc suy tim [1]. Do đó, việc phát triển các công cụ chẩn đoán và tìm ra các dấu ấn sinh học mới, đặc hiệu là cần thiết để cải thiện chăm sóc và quản lý bệnh nhân.

miRNA là các phân tử RNA nhỏ không mã hóa đóng vai trò trong biểu hiện gen bằng cách liên kết với 3′ UTR của RNA thông tin mục tiêu (mRNA). miRNA khởi tạo sự ức chế dịch mã hoặc sự phân hủy mRNA, do đó điều chỉnh biểu hiện gen ở giai đoạn sau dịch mã. Mỗi miRNA được ước tính có ảnh hưởng đến biểu hiện của hàng trăm gen mục tiêu, do đó điều chỉnh các quá trình tế bào quan trọng bao gồm sự tăng sinh, sự sống còn và sự biệt hóa. Sự thay đổi biểu hiện của miRNA đã được báo cáo có liên quan đến quá trình gây ung thư và nhiều bệnh lý khác bao gồm tim mạch. Các miR-1, miR-133 và miR-208 đã được tìm thấy có biểu hiện cao trong tim và là những chất điều hòa quan trọng của sự phát triển tim và sự biệt hóa tế bào cơ tim [3]. Ngoài ra, một số miRNA đã liên quan đến các cơ chế quan trọng dẫn đến suy tim, chẳng hạn như phì đại và xơ hóa cũng đã được báo cáo trong y văn, cho thấy vai trò và chức năng của miRNA trong sự tiến triển của hội chứng này.

Các phương pháp đo lường miRNA đã được ứng dụng trong nhiều nghiên cứu trên thế giới như microarray, giải trình tự thế hệ mới (NGS) hoặc RT-qPCR. Cụ thể, microarray và giải trình tự NGS thường ứng dụng trong sàng lọc biểu hiện đồng thời nhiều miRNA từ đó giúp lựa chọn ra các miRNA đặc trưng cho các đối tượng cụ thể, Trong khi đó, (qRT)-PCR được sử dụng để kiểm tra và xác nhận mức độ biểu hiện của từng miRNA cụ thể. Do có độ nhạy và độ đặc hiệu cao, RT-qPCR được xem là phương pháp tiêu chuẩn vàng hiện nay để xác minh dữ liệu thu được bằng microarray hoặc phương pháp NGS.

Trong những năm gần đây, nhiều nghiên cứu đã chứng minh tiềm năng của miRNA tuần hoàn với vai trò là dấu ấn sinh học trong các bệnh lý tim mạch. Cụ thể như, nghiên cứu của Wang và cộng sự báo cáo nồng độ miR-122 tuần hoàn cao hơn ở bệnh nhân mắc bệnh mạch vành so với

nhóm đối chứng, với nồng độ miR-122 trong huyết thanh có thể được sử dụng để phân biệt mức độ nghiêm trọng của các tổn thương xơ vữa động mạch vành [4]. Bên cạnh đó, miR-423-5p có thể đóng vai trò quan trọng trong quá trình sinh bệnh suy tim [5]. Trong các nghiên cứu khác, miR-208a-3p tuần hoàn và miR-499a-5p đã được chứng minh là tăng biểu hiện ở những bệnh nhân có tổn thương cơ tim [5]. Tại Việt Nam, chưa có nhiều nghiên cứu khảo sát biểu hiện của miRNA trong bệnh lý suy tim. Gần đây, nghiên cứu của Diễm My Vũ và cộng sự đã phát hiện nồng độ miR-132 và miR-152 trong huyết thanh cao hơn đáng kể ở bệnh nhân suy tim so với nhóm chứng [6]. Dữ liệu nghiên cứu phân tích đường cong (ROC) cho thấy miR-132 và miR-152 riêng lẻ có tiềm năng chẩn đoán suy tim ở mức độ vừa phải (với giá trị diện tích dưới đường cong [AUC] lần lượt là 0.713 và 0.698). Những kết quả trên cho thấy vai trò và tiềm năng của miRNA trong chẩn đoán, tiên lượng và theo dõi điều trị suy tim.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Tổng quan nghiên cứu được thực hiện bằng cách tổng hợp dữ liệu và kết quả từ các bài báo khoa học, sách chuyên ngành và các công trình nghiên cứu trên thế giới, nhằm giới thiệu một cách tổng quát cho người đọc về miRNA, quá trình sinh tổng hợp miRNA và tiềm năng của miRNA như một chỉ dấu sinh học trong tiên lượng và theo dõi đáp ứng điều trị suy tim.

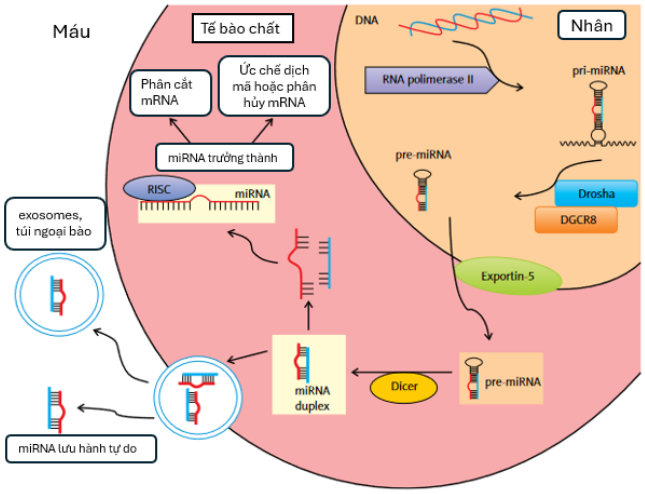
2.1. Giới thiệu tổng quát về miRNA

miRNA là các phân tử RNA có kích thước nhỏ (18 - 25 nucleotide), không mã hóa, đóng vai trò quan trọng trong việc điều hòa biểu hiện gen ở mức độ hậu phiên mã. MiRNA đầu tiên được xác định vào năm 1993 ở loài giun tròn *Caenorhabditis elegans* là một RNA ngắn được mã hóa bởi gen lin-4, có khả năng điều hòa sau phiên mã biểu hiện của mRNA lin-14 [7]. Trong hầu hết các trường hợp, miRNA tương tác với 3′ UTR của mRNA mục tiêu, dẫn đến sự ức chế dịch mã hoặc thoái hóa mRNA, qua đó kiểm soát nhiều quá trình quan trọng như tăng sinh, biệt hóa, chết theo chương trình và đáp ứng miễn dịch. Tuy nhiên, tương tác của miRNA với các vùng khác, bao gồm 5′ UTR, trình tự mã hóa và trình tự khởi tạo gen, cũng đã được báo cáo. Hơn nữa, miRNA đã được chứng minh là có khả năng hoạt hóa sự biểu hiện gen trong một số điều kiện nhất định. Do đó, miRNA được nghiên cứu rộng rãi như những dấu ấn sinh học tiềm năng trong chẩn đoán, tiên lượng và điều trị cá thể hóa trong nhiều bệnh lý khác nhau.

2.2. Sự sinh tổng hợp microRNA

Quá trình sinh tổng hợp miRNA là một chuỗi các bước phức tạp được thực hiện dưới sự phối hợp chặt chẽ của các enzyme chuyên biệt, đóng vai trò quan trọng trong việc duy trì cân bằng sinh học và điều hòa các quá trình tế bào. Trong nhân, miRNA chủ yếu được phiên mã bởi RNA polymerase II (Pol II) để tạo thành miRNA sơ cấp (pri-miRNA), là các miRNA dài chưa trình tự mã hóa cho một hoặc nhiều miRNA. Sau đó, pri-miRNA được xử lý bởi enzyme Drosha và đồng yếu tố DGCR8, tạo thành các miRNA tiền thân có cấu trúc giống như kẹp tóc (pre-miRNA) gồm khoảng 70 nucleotide. Pre-miRNA sau đó được Exportin-5 và RanGTP xuất ra tế bào chất. Tại đây, chúng được cắt tiếp bởi enzyme Dicer, một loại endonuclease thuộc nhóm RNase III, tạo ra một miRNA sợi đôi trưởng thành gồm khoảng 18 - 25 nucleotide.

MiRNA sợi đôi bao gồm một sợi đơn có mang chức năng và một sợi không có chức năng thường bị phân hủy tế bào. Sợi chức năng của miRNA sẽ liên kết với các protein Ago để tạo ra phức hợp RISC (RNA-induced silencing complex), qua đó tham gia điều hòa sự biểu hiện gen (Hình 1). Các miRNA trưởng thành điều hòa các gen mục tiêu thông qua hai cơ chế chính: Phân cắt mRNA, ức chế dịch mã hoặc khử adenyl hóa mRNA, từ đó giúp duy trì sự cân bằng sinh học và kiểm soát các quá trình tế bào quan trọng.



Hình 1. Con đường sinh tổng hợp miRNA [8]

Các miRNA được phiên mã thành pri-miRNA trong nhân, cắt bởi Drosha-DGCR8 thành pre-miRNA và vận chuyển ra bào tương qua Exportin-5. Dicer tạo miRNA sợi đôi, một sợi gắn vào RISC để ức chế dịch mã hoặc phân hủy mRNA đích. MiRNA có thể lưu hành tự do hoặc trong túi ngoại bào.

Bên cạnh hoạt động của chúng trong tế bào chất, miRNA cũng có thể được giải phóng vào không gian ngoại bào và trong dòng máu tuần hoàn. Các miRNA tuần hoàn này là những RNA nhỏ, không mã hóa đã được phát hiện trong huyết thanh và huyết tương lần đầu tiên vào năm 2008. Chúng sau đó được tìm thấy trong các dịch ngoại bào khác như nước bọt, nước tiểu, và dịch hoạt khớp. Đặc điểm nổi bật của miRNA tuần hoàn là tính ổn định vượt trội trong các điều kiện khắc nghiệt, như không bị phá hủy bởi enzyme RNase trong máu, duy trì bền vững ở nhiệt độ phòng, và không bị ảnh hưởng bởi quá trình đông lạnh hay rã đông nhiều lần. Trong khi các cơ chế cụ thể đằng sau việc giải phóng miRNA vào không gian ngoại bào phần lớn vẫn chưa được biết đến, một số con đường liên quan đến các túi ngoại bào, chẳng hạn như exosome và các vi túi khác, đã được xác định. Ngoài ra, miRNA có thể được vận chuyển trong máu bởi các phân tử khác như lipoprotein tỷ trọng cao (HDL) và các thể chết theo chương trình (apoptotic bodies), hoặc dưới dạng phức hợp miRNA-protein giúp đảm bảo sự ổn định và khả năng hoạt động sinh học trong môi trường máu giàu enzyme RNase.

3. KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN

Các miRNA đơn lẻ có thể tham gia điều hòa cùng lúc biểu hiện của một hoặc nhiều gen mục tiêu. Sự rối loạn điều hòa chức năng miRNA đã được ghi nhận trên nhiều bệnh lý khác nhau, và được gợi ý có thể mang giá trị trong hỗ trợ chẩn đoán cũng như đáp ứng điều trị [1]. Thực tế, nhiều nghiên cứu đã chứng minh vai trò của các miRNA như dấu ấn tiềm năng trong tiên lượng và đáp ứng điều trị của bệnh nhân suy tim (Bảng 1).

Bảng 1. miRNA tuần hoàn trong tiên lượng và đáp ứng liệu pháp điều trị suy tim

miRNA	Loại mẫu	Dân số nghiên cứu	Kết quả	Nguồn
miR-483-3p **miR-1202**	Huyết tương, mô cơ tim	53 mẫu huyết tương và 20 mẫu tế bào cơ tim từ 19 bệnh nhân đã thực hiện cấy ghép LVAD	Tăng ở bệnh nhân sau cấy ghép LVAD Dự đoán bệnh nhân có đáp ứng tốt sau cấy ghép	[9]
miR-208a **miR-208b,** **miR-499** **miR-1**	Mô cơ tim, huyết tương, huyết thanh	47 đối tượng gồm 21 bệnh nhân bị suy tim tiến triển do bệnh cơ tim giãn, 13 bệnh nhân bị suy tim tiến triển do	Giảm ở bệnh nhân ST sau 3 tháng cấy ghép so với nhóm không mắc bệnh tim	[10]

miRNA	Loại mẫu	Dân số nghiên cứu	Kết quả	Nguồn
		bệnh cơ tim thiếu máu cục bộ, 8 cá nhân không mắc bệnh tim và 5 thai nhi		
miR-26b-5p miR-145-5p miR-92a-3p miR-30e-5p miR-29a-3p	Huyết tương	15 đối tượng khỏe mạnh; 81 bệnh nhân suy tim; 60 bệnh nhân không suy tim	Tăng ở bệnh nhân đáp ứng với CRT so với nhóm bệnh nhân suy tim không đáp ứng CRT sau 12 tháng theo dõi	[11]
miRNA-21	Huyết thanh	80 bệnh nhân suy tim và 40 đối tượng khỏe mạnh	Tăng ở bệnh nhân suy tim so với nhóm đối chứng và tương quan với phân suất tống máu và nồng độ peptide natri lợi niệu não	[12]
miR-423-5p	Huyết tương	236 bệnh nhân suy tim cấp, 58 không suy tim cấp và 44 bệnh nhân bị suy tim mạn tính	Giảm ở nhóm bệnh nhân tái nhập viện so với nhóm không nhập viện → tiên lượng cho tình trạng tái nhập viện; dự đoán tỷ lệ tử vong sau một năm	[13]
miRNA-155	Huyết thanh	90 bệnh nhân suy tim, 88 bệnh nhân suy tim sau NMCT và 80 đối tượng khỏe mạnh	Tăng ở bệnh nhân suy tim so với nhóm đối chứng và nhóm bệnh nhân không bị suy tim sau NMCT	[14]

(LVAD: Thiết bị hỗ trợ thất trái; CRT: Liệu pháp tái đồng bộ tim; NMCT: Nhồi máu cơ tim)

3.1. miRNA có thể được sử dụng như chất chỉ dấu sinh học

Chẩn đoán sớm suy tim đóng vai trò then chốt trong việc giúp bác sĩ đưa ra phác đồ điều trị kịp thời, từ đó cải thiện tiên lượng, nâng cao chất lượng sống cho người bệnh. Trong bối cảnh đó, việc tìm kiếm các dấu ấn sinh học đáng tin cậy trở nên cấp thiết. Các miRNA đã được chứng minh có sự thay đổi biểu hiện rõ rệt trong suy tim, mở ra tiềm năng trở thành công cụ chẩn đoán và mục tiêu điều trị mới.

3.1.1. miRNA đóng vai trò như công cụ hỗ trợ chẩn đoán suy tim, đặc biệt khi được sử dụng đồng thời với NT-proBNP

Parvan và cộng sự đã tiến hành nghiên cứu để so sánh độ nhạy, độ đặc hiệu và diện tích dưới đường cong (AUC) giữa miRNA và các dấu ấn sinh học phổ biến như NT-proBNP và BNP, đồng thời khám phá lợi ích khi kết hợp các miRNA với những chỉ số này [15]. Dữ liệu nghiên cứu được tổng hợp từ 45 tài liệu, bao gồm 3,419 bệnh nhân suy tim và 2,590 đối chứng. Các miRNA được định lượng thông qua xét nghiệm máu và so sánh với dữ liệu từ nhóm không mắc bệnh để đánh giá các thông số chẩn đoán. Thống kê được sử dụng để xác định mức độ cải thiện khi kết hợp miRNA với NT-proBNP hoặc BNP. Kết quả của nghiên cứu cho thấy các miRNA có tiềm năng cao trong việc hỗ trợ chẩn đoán suy tim, mặc dù hiệu suất chẩn đoán độc lập của chúng thấp hơn so với các dấu ấn sinh học truyền thống như NT-proBNP và BNP. Cụ thể, NT-proBNP/BNP cho thấy hiệu suất chẩn đoán vượt trội với độ nhạy đạt 94% (95% CI: 90 - 96%), độ đặc hiệu 97% (95% CI: 91 - 99%), và diện tích dưới đường cong AUC là 0.98 (95% CI: 0.96 - 0.99). Khi sử dụng độc lập, miRNA có hiệu suất chẩn đoán thấp hơn với độ nhạy 80% (95% CI: 77 - 84%), độ đặc hiệu 79% (95% CI: 73 - 85%), và AUC đạt 0.86 (95% CI: 0.83 - 0.89). Tuy nhiên, khi kết hợp miRNA với NT-proBNP/BNP, hiệu suất chẩn đoán

được cải thiện đáng kể. Sự kết hợp này đạt độ nhạy 84% (95% CI: 81 - 88%), độ đặc hiệu 83% (95% CI: 77 - 87%), và AUC là 0.90 (95% CI: 0.87 - 0.93).

3.1.2. miRNA có thể là một công cụ chẩn đoán hữu ích trong phân biệt suy tim ở nhóm HFrEF và HFpEF

HFpEF và HFrEF có chung kiểu hình lâm sàng. Các dấu hiệu, triệu chứng, tình trạng không dung nạp gắng sức của hai nhóm này rất giống nhau. Do đó, việc phân biệt bệnh nhân suy tim ở hai nhóm này là hết sức cần thiết trong lựa chọn liệu pháp điều trị. Watson và cộng sự đã phân tích nhóm RNA huyết tương của 270 bệnh nhân (90 người mắc HFrEF, 90 người mắc HFpEF và 90 người có các yếu tố nguy cơ phát triển suy tim) [16]. Nghiên cứu phát hiện sự giảm biểu hiện của 5 miRNA trong đó miR-375 được phát hiện là chỉ giảm ở nhóm HFrEF. Do đó, các miRNA này được coi là công cụ hữu ích tiềm năng để phân biệt HFpEF với HFrEF.

Ngoài ra, nồng độ biểu hiện của miR-3135b và miR-3908 ($p < 0.05$) được phát hiện là khác biệt đáng kể giữa bệnh nhân HFrEF và HFpEF trong nghiên cứu của Chen và cộng sự [17]. Kết quả này cho thấy tiềm năng chẩn đoán phân biệt hai nhóm HFrEF và HfpEF của hai miRNA trên. Các dữ liệu trên gợi ý rằng miRNA có thể đóng vai trò hỗ trợ phân tầng và chẩn đoán bổ sung trong HFpEF - thể bệnh vốn còn thiếu dấu ấn sinh học đặc hiệu.

3.2. miRNA trong theo dõi đáp ứng điều trị

3.2.1. Hỗ trợ thất trái (LVAD)

Tuy đã có những tiến bộ đáng kể trong theo dõi và điều trị, các liệu pháp can thiệp thường không đạt hiệu quả tối ưu ở bệnh nhân suy tim giai đoạn cuối. Ở những trường hợp này, cấy ghép thiết bị hỗ trợ thất trái (LVAD) và/hoặc ghép tim vẫn được xem là liệu pháp tối ưu. Trong một phân tích thực hiện trên 53 mẫu huyết tương và 20 mẫu tế bào cơ tim từ 19 bệnh nhân đã can thiệp LVAD, tác giả Morley-Smith và cộng sự đã báo cáo miR-483-3p và miR-1202 trong dự đoán đáp ứng điều trị [9]. Cụ thể, kết quả ghi nhận sự tăng biểu của miR-483-3p so với giá trị ngưỡng ban đầu là 2.17 (1.43 - 2.62; $p = 0.011$), 2.27 (1.12 - 2.42; $p = 0.036$), 1.87 (1.64 - 4.36; $p = 0.028$) và 2.82 (0.70 - 10.62; $p = 0.249$) lần lượt vào tháng thứ 3, 6, 9 và 12 sau cấy ghép. Ngược lại, nồng độ miR-1202 huyết tương có mang giá trị dự đoán nhóm bệnh nhân có đáp ứng tốt và đáp ứng kém trước khi cấy ghép [1.296 (1.293 - 1.306) so với 1.311 (1.310 - 1.318); $p = 0.004$] [9], cho thấy vai trò tiềm năng của miR-483-3p và miR-1202 trong theo dõi và dự đoán đáp ứng điều trị với LVAD. Một nghiên cứu khác đánh giá sự thay đổi biểu hiện của miRNA trên những bệnh nhân suy tim ổn định và giai đoạn cuối trước và sau khi can thiệp bằng LVAD. Nghiên cứu thực hiện phân tích biểu hiện miRNA thu nhận từ mô tâm thất trái của 47 trường hợp bao gồm bệnh nhân suy tim tiến triển do các nguyên nhân khác nhau và mẫu chứng không mắc bệnh tim. Kết quả cho thấy sự giảm biểu hiện của các ba miR-208a/208b, miR-499 và miR-1 ở nhóm bệnh nhân suy tim tiến triển sau ba tháng cấy ghép so với nhóm không mắc bệnh tim [10]. Ngoài ra, miR-129 và miR-146a cho thấy sự tăng biểu hiện sau LVAD, gợi ý vai trò trong điều hòa miễn dịch và phục hồi chức năng tim. Những phát hiện này cho thấy tiềm năng của miRNA như các dấu ấn sin học trong theo dõi quá trình tổn thương và đáp ứng điều trị sau phẫu thuật của bệnh nhân suy tim.

3.2.2. Liệu pháp tái đồng bộ tim (CRT)

Trong đáp ứng với liệu pháp tái đồng bộ tim (CRT), tác giả Marfella và cộng sự đã tiến hành nghiên cứu đánh giá sự cải thiện chức năng tim sau CRT và mối liên quan đến thay đổi biểu hiện các miRNA tuần hoàn [11]. Cụ thể, nghiên cứu đánh giá biểu hiện 84 miRNA khác nhau đã được biết có liên quan đến quá trình sinh bệnh học suy tim ở ba nhóm đối tượng bao gồm 15 người khỏe mạnh; 81 bệnh nhân suy tim và 60 bệnh nhân không suy tim bắt cặp về độ tuổi, giới tính và yếu tố nguy cơ. Ở nhóm

bệnh nhân suy tim, nhóm tác giả ghi nhận sự biểu hiện thấp của 24 miRNA (tất cả $p < 0.03$) so với nhóm bệnh nhân không suy tim. Sau 12 tháng theo dõi, 55 bệnh nhân được coi là đáp ứng và 26 bệnh nhân không đáp ứng với CRT. Những bệnh nhân đáp ứng cho thấy sự gia tăng biểu hiện của 19 miRNA (tất cả $p < 0.03$) so với thời điểm bắt đầu điều trị. Ở những bệnh nhân không đáp ứng, nhóm tác giả ghi nhận sự tăng biểu hiện sáu miRNA (tất cả $p < 0.05$) so với biểu hiện ban đầu. Đáng chú ý, những bệnh nhân đáp ứng với CRT có sự tăng biểu hiện chung trên nhóm năm miRNA (miR-26b-5p, miR-145-5p, miR-92a-3p, miR-30e-5p và miR-29a-3p) so với nhóm bệnh nhân không đáp ứng với CRT. Nhìn chung, ở những trường hợp có đáp ứng với CRT, sự tái cấu trúc thất có liên quan với sự tăng biểu hiện những miRNA có lợi trong quá trình điều hòa xơ hóa tim, chết theo chu trình và phì đại cơ tim [11].

3.2.3. Điều trị bằng thuốc và phục hồi chức năng tim mạch

Tác giả Lu Qian và cộng sự đã thực hiện nghiên cứu với mục tiêu đánh giá sự thay đổi biểu hiện của các miRNA tuần hoàn trên nhóm bệnh nhân suy tim trước và sau khi điều trị thuốc và so với nhóm chứng. Kết quả chỉ ra miR-30a-5p và miR-654-5p có thay đổi đáng kể sau điều trị bằng thuốc, với miR-30a-5p tăng và miR-654-5p giảm đáng kể trong nhóm 30 bệnh nhân suy tim so với nhóm đối chứng [18]. Mô hình hai miRNA này cho thấy tiềm năng chẩn đoán và đánh giá hiệu quả điều trị suy tim.

3.3. miRNA trong tiên lượng suy tim

Vai trò của miRNA trong tiên lượng khả năng tái nhập viện trên bệnh nhân suy tim cũng đã được chứng minh trong một nghiên cứu khác. Trong nghiên cứu này, tác giả Zhang và cộng sự thực hiện với mục tiêu đánh giá miRNA-21 tuần hoàn như một chỉ số khả thi để chẩn đoán và tiên lượng suy tim [12]. Nồng độ miRNA-21 được đo từ mẫu máu tĩnh mạch ngoại vi (miRNA-21-PV) và xoang vành (miRNA-21-CS) của 80 bệnh nhân suy tim và 40 mẫu đối chứng. Kết quả cho thấy nồng độ miRNA-21-PV và miRNA-21-CS trong huyết thanh của bệnh nhân suy tim cao hơn đáng kể so với nhóm đối chứng ($p < 0.05$) và cũng có tương quan với phân suất tống máu và nồng độ peptide natri lợi niệu não (BNP). Ngoài ra, theo dõi bệnh nhân suy tim cho thấy miRNA-21-PV và miRNA-21-CS có tương quan với tiên lượng và miRNA-21-CS có hiệu quả trong việc dự đoán tái nhập viện do suy tim (OR = 1.160, $p = 0.021$). Do đó miRNA-21 được đề xuất như một dấu ấn sinh học cho tiên lượng suy tim [12].

Một nghiên cứu khác được tiến hành bởi tác giả Seronde và cộng sự trên 294 bệnh nhân (gồm 236 bệnh nhân suy tim cấp và 58 không suy tim cấp) và 44 bệnh nhân bị suy tim mạn tính ổn định với mục tiêu tìm ra mối tương quan giữa biểu hiện của miRNA và tiên lượng lâu dài ở bệnh nhân suy tim [13]. miR-423-5p đã được xác định là một dấu ấn sinh học tiên lượng cho tình trạng tái nhập viện, khi nồng độ này thấp hơn ở nhóm tái nhập viện sau một năm so với nhóm không nhập viện (OR 0,70; $p = 0.01$). Ngoài ra, nồng độ miR-423-5p dự đoán tỷ lệ tử vong sau một năm ở những bệnh nhân suy tim cấp tính (OR 0,54; $p = 0.004$) [13]. Kết quả trên cho thấy nồng độ miR-423-5p thấp có liên quan đến tiên lượng kém ở bệnh nhân suy tim.

MiRNA-155 đã được xác nhận là có khả năng tiên lượng mức độ nặng trên bệnh nhân suy tim sau nhồi máu cơ tim (NMCT) [14]. Nghiên cứu của tác giả Zhang và cộng sự cho thấy mức độ biểu hiện của miRNA-155 ở những bệnh nhân suy tim cao hơn đáng kể so với nhóm đối chứng và nhóm bệnh nhân không bị suy tim sau NMCT. Diện tích dưới đường cong đặc trưng cho hoạt động của miRNA-155 trong chẩn đoán suy tim sau MI là 0.941, giá trị ngưỡng là 1.77, độ nhạy là 92.73% và độ đặc hiệu là 92.14%. Đồng thời, nồng độ NT-proBNP cao hơn đáng kể ở bệnh nhân có biểu hiện miRNA-155 cao so với những bệnh nhân có biểu hiện miRNA-155 thấp, cho thấy mối tương quan thuận giữa

nồng độ miRNA-155 và NT-proBNP [14]. Kết quả trên cung cấp bằng chứng cho việc xác định biểu hiện miRNA-155 có thể được sử dụng để đánh giá mức độ nghiêm trọng của bệnh nhân bị suy tim sau NMCT.

Đối với bệnh nhân suy tim do thiếu máu cục bộ (TMCB), miRNA-192 đã được chứng minh là một dấu ấn tiên lượng sống còn ở nhóm bệnh nhân này. Nghiên cứu của tác giả Klenke cho thấy biểu hiện miRNA-192 có mối tương quan mạnh với khả năng sống sót ở những bệnh nhân bị bệnh cơ tim TMCB so với những bệnh nhân bị bệnh cơ tim không TMCB, không phụ thuộc vào phân độ suy tim (NYHA), phân suất tống máu thất trái và nồng độ BNP [19]. Trong nhóm bệnh cơ tim TMCB, những bệnh nhân có biểu hiện miRNA-192 cao có độ tuổi tử vong trung bình là 67 tuổi, trong khi những bệnh nhân có biểu hiện miRNA-192 thấp hơn có độ tuổi tử vong trung bình là 84 tuổi. Những dữ liệu này chỉ ra miRNA-192 có tiềm năng như một chỉ dấu tiên lượng liên quan đến khả năng tử vong của bệnh nhân suy tim do TMCB.

3.4. Thách thức và hạn chế trong ứng dụng microRNA như dấu ấn sinh học

Việc xây dựng một hệ thống miRNA tuần hoàn chính xác và đáng tin cậy để chẩn đoán, tiên lượng và dự đoán đáp ứng điều trị trong suy tim vẫn còn nhiều thách thức, từ khâu thu thập mẫu đến phân tích dữ liệu. Thứ nhất, sự phức tạp và trùng lấp giữa các cơ chế sinh bệnh khác nhau gây khó khăn trong việc xác định nguyên nhân chủ yếu dẫn đến thay đổi biểu hiện miRNA.Thứ hai, huyết thanh và huyết tương là loại mẫu thường được sử dụng, nhưng vì miRNA trong máu có nồng độ rất thấp nên việc phát hiện chúng gặp nhiều khó khăn. Trong đó, huyết thanh thường chứa nồng độ miRNA cao hơn và ít bị ảnh hưởng bởi tiểu cầu hay bạch cầu, nên được ưu tiên sử dụng. Vì vậy, việc đồng bộ loại mẫu và quy trình lấy mẫu giữa nhóm bệnh và nhóm chứng là cần thiết để giảm thiểu sai lệch, đặc biệt cần tránh tán huyết. Thứ ba, việc lựa chọn phương pháp định lượng miRNA đóng vai trò quan trọng. Trong đó, RT-qPCR là kỹ thuật phổ biến nhờ độ nhạy cao và chi phí thấp, nhưng chỉ phù hợp khi đã biết trước miRNA cần đo, nên không thể phát hiện các miRNA mới. Ngoài ra, biểu hiện miRNA có thể thay đổi theo trạng thái sinh lý hoặc bệnh lý, khiến việc chuẩn hóa trở nên phức tạp. Để đảm bảo kết quả đáng tin cậy, nên sử dụng lượng mẫu đầu vào đồng nhất và chọn các miRNA nội sinh làm chuẩn tham chiếu trong quá trình phân tích.

4. KẾT LUẬN

Nhờ các đặc điểm nổi bật như tính ổn định, đặc hiệu với mô hoặc các bệnh lý khác nhau, có trình tự được bảo tồn theo quá trình tiến hóa và khả năng phản ánh bệnh lý cấp độ phân tử, miRNA đang trở thành một dấu ấn sinh học đầy hứa hẹn cho chẩn đoán, tiên lượng và dự đoán đáp ứng ứng điều trị trên bệnh nhân suy tim. Ngày càng có nhiều miRNA và mục tiêu của miRNA được báo cáo trong các mô hình suy tim, làm tăng hiểu biết của chúng ta về sinh lý bệnh của hội chứng này. Tuy nhiên, để miRNA có thể được ứng dụng rộng rãi trong lâm sàng và trong tương lai, cần có thêm các nghiên cứu sâu hơn, quy mô lớn nhằm mở rộng kiến thức về sinh lý bệnh học miRNA. Từ đó, mở rộng và phát triển các nghiên cứu liệu pháp điều trị dựa trên miRNA để hỗ trợ chăm sóc sức khỏe bệnh nhân.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

[1] P. Gargiulo *et al.*, "MicroRNAs: diagnostic, prognostic and therapeutic role in heart failure-a review," *ESC Heart Fail*, vol. 10, no. 2, pp. 753-761, Nov. 2022, doi: 10.1002/ehf2.14153.

[2] A. Groenewegen, F. H. Rutten, A. Mosterd, and A. W. Hoes, "Epidemiology of heart failure," *Eur J Heart Fail*, vol. 22, no. 8, pp. 1342-1356, Aug. 2020, doi: 10.1002/ejhf.1858.

[3] S. Baskerville and D. P. Bartel, "Microarray profiling of microRNAs reveals frequent

coexpression with neighboring miRNAs and host genes," *RNA*, vol. 11, no. 3, pp. 241-247, Mar. 2005, doi: 10.1261/rna.7240905.

[4] Y. L. Wang and W. Yu, "Association of circulating microRNA-122 with presence and severity of atherosclerotic lesions," *PeerJ*, vol. 6, p. e5218, 2018, doi: 10.7717/peerj.5218.

[5] M. F. Corsten *et al.*, "Circulating MicroRNA-208b and MicroRNA-499 reflect myocardial damage in cardiovascular disease," *Circ Cardiovasc Genet*, vol. 3, no. 6, pp. 499-506, Dec. 2010, doi: 10.1161/CIRCGENETICS.110.957415.

[6] D. M. Vu *et al.*, "Upregulation of Serum miR-132 and miR-152 in Vietnamese Patients with Heart Failure," *Malays J Med Sci*, vol. 31, no. 4, pp. 91-100, Aug. 2024, doi: 10.21315/mjms2024.31.4.7.

[7] R. C. Lee, R. L. Feinbaum, and V. Ambros, "The C. elegans heterochronic gene lin-4 encodes small RNAs with antisense complementarity to lin-14," *Cell*, vol. 75, no. 5, pp. 843-854, Dec. 1993, doi: 10.1016/0092-8674(93)90529-y.

[8] M. Michalska-Kasiczak, A. Bielecka-Dabrowa, S. von Haehling, S. D. Anker, J. Rysz, and M. Banach, "Biomarkers, myocardial fibrosis and co-morbidities in heart failure with preserved ejection fraction: an overview," *Archives of Medical Science: AMS*, vol. 14, no. 4, p. 890, Jun. 2018, doi: 10.5114/aoms.2018.76279.

[9] A. C. Morley-Smith *et al.*, "Circulating microRNAs for predicting and monitoring response to mechanical circulatory support from a left ventricular assist device," *Eur J Heart Fail*, vol. 16, no. 8, pp. 871-879, Aug. 2014, doi: 10.1002/ejhf.116.

[10] K. M. Akat *et al.*, "Comparative RNA-sequencing analysis of myocardial and circulating small RNAs in human heart failure and their utility as biomarkers," *Proc Natl Acad Sci U S A*, vol. 111, no. 30, pp. 11151-11156, Jul. 2014, doi: 10.1073/pnas.1401724111.

[11] R. Marfella *et al.*, "Circulating microRNA changes in heart failure patients treated with cardiac resynchronization therapy: responders vs. non-responders," *Eur J Heart Fail*, vol. 15, no. 11, pp. 1277-1288, Nov. 2013, doi: 10.1093/eurjhf/hft088.

[12] J. Zhang *et al.*, "Circulating miRNA-21 is a promising biomarker for heart failure," *Molecular Medicine Reports*, vol. 16, no. 5, pp. 7766-7774, Nov. 2017, doi: 10.3892/mmr.2017.7575.

[13] M.-F. Seronde *et al.*, "Circulating microRNAs and Outcome in Patients with Acute Heart Failure," *PLOS ONE*, vol. 10, no. 11, p. e0142237, Nov. 2015, doi: 10.1371/journal.pone.0142237.

[14] B. Zhang, B. Li, F. Qin, F. Bai, C. Sun, and Q. Liu, "Expression of serum microRNA-155 and its clinical importance in patients with heart failure after myocardial infarction," *The Journal of International Medical Research*, vol. 47, no. 12, p. 6294, Nov. 2019, doi: 10.1177/0300060519882583.

[15] R. Parvan, M. Hosseinpour, Y. Moradi, Y. Devaux, A. Cataliotti, and G. J. J. da Silva, "Diagnostic performance of microRNAs in the detection of heart failure with reduced or preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis," *Eur J Heart Fail*, vol. 24, no. 12, pp. 2212-2225, Dec. 2022, doi: 10.1002/ejhf.2700.

[16] C. J. Watson *et al.*, "MicroRNA signatures differentiate preserved from reduced ejection fraction heart failure," *European Journal of Heart Failure*, vol. 17, no. 4, pp. 405-415, 2015, doi: 10.1002/ejhf.244.

[17] F. Chen, J. Yang, Y. Li, and H. Wang, "Circulating microRNAs as novel biomarkers for heart

failure," *Hellenic Journal of Cardiology*, vol. 59, no. 4, pp. 209-214, Jul. 2018, doi: 10.1016/j.hjc.2017.10.002.

[18] L. Qian *et al.*, "Diagnostic potential of a circulating miRNA model associated with therapeutic effect in heart failure," *Journal of Translational Medicine*, vol. 20, no. 1, p. 267, Jun. 2022, doi: 10.1186/s12967-022-03465-w.

[19] S. Klenke, S. Eul, J. Peters, T. Neumann, M. Adamzik, and U. H. Frey, "Circulating miR-192 is a Prognostic Marker in Patients With Ischemic Cardiomyopathy," *Future Cardiology*, vol. 14, no. 4, pp. 283-289, Jul. 2018, doi: 10.2217/fca-2017-0108.