

**NGHIÊN CỨU ĐẶC ĐIỂM ĐA HÌNH GEN CYP2C19 VÀ GIÁ TRỊ CỦA TỈ SỐ TẾ BÀO VIÊM TRONG KHẢ NĂNG TIÊN LƯỢNG BIẾN CỐ TIM MẠCH Ở BỆNH NHÂN HỘI CHỨNG VÀNH CẤP**

*Nguyễn Trần Khuong Nhã\*, Trần Việt An, Huỳnh Tuấn An*

*Trường Đại học Y Dược Cần Thơ*

*\*Email: khuongnha2604@gmail.com*

*Ngày nhận bài: 15/04/2023*

*Ngày phản biện: 30/4/2023*

*Ngày duyệt đăng: 07/7/2023*

**TÓM TẮT**

**Đặt vấn đề:** Đa hình gen CYP2C19 và tỉ số tế bào viêm hứa hẹn là yếu tố tiên lượng mới cho biến cố tim mạch chính trong bệnh nhân hội chứng vành cấp. **Mục tiêu nghiên cứu:** Khảo sát giá trị tiên lượng biến cố tim mạch của đa hình gen CYP2C19 và tỉ số tế bào viêm trên bệnh nhân hội chứng vành cấp. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang, theo dõi dọc trên 49 bệnh nhân hội chứng vành cấp nhập viện Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Cần Thơ, ghi nhận kiểu gen CYP2C19 và tỉ số tế bào viêm và các biến cố tim mạch chính. **Kết quả:** Tỷ lệ mang đa hình gen CYP2C19\*2/\*3 là 56,1%. Qua thời gian theo dõi, ghi nhận 23 bệnh nhân xuất hiện biến cố tim mạch chính. Biểu đồ Kaplan Meier cho thấy xác suất xảy ra biến cố ở nhóm mang đa hình gen CYP2C19\*2/\*3 cao hơn nhóm còn lại, tuy nhiên chưa có ý nghĩa thống kê. Tỉ số NLR và MPVLR có giá trị tiên lượng biến cố tim mạch chính có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ . **Kết luận:** Đa hình gen CYP2C19\*2, \*3 có thể làm tăng biến cố tim mạch. Tỉ số NLR và MPVLR đã được chứng minh là các chỉ số đơn giản, chi phí thấp trong việc dự đoán biến cố tim mạch chính sau hội chứng vành cấp.

**Từ khóa:** CYP2C19, tỉ số tế bào viêm, tiên lượng, biến cố tim mạch chính, hội chứng vành cấp.

**ABSTRACT**

**EVALUATING CYP2C19 GENE POLYMORPHISMS AND INFLAMMATORY CELL RATIOS IN PROGNOSIS MAJOR ADVERSE CARDIAC EVENTS IN ACUTE CORONARY SYNDROME**

*Nguyen Tran Khuong Nha\*, Tran Viet An, Huynh Tuan An*

*Can Tho University of Medicine and Pharmacy*

**Background:** CYP2C19 gene polymorphisms and inflammatory cell ratios are promised to be new markers in prognosis MACE in acute coronary syndrome. **Objectives:** To evaluate the prognostic value of CYP2C19 gene polymorphisms and inflammatory cell ratios in acute coronary syndrome. **Materials and methods:** This is a prospective study conducted at Can Tho University of Medicine and Pharmacy hospital. We enrolled 57 ACS patients and collected CYP2C19 genotypes and inflammatory cell ratios. The incidence of major adverse cardiovascular diseases (MACEs) during follow-up were determined. **Results:** Percentage of CYP2C19\*2/\*3 gene polymorphisms was 56,1%. During the follow-up period, 23 MACEs occurred. Kaplan Meier showed that the incident of MACE was higher in CYP2C19 gene polymorphism carriers with no significant difference. NLR and MPVLR all had significant predictive value for MACE ( $p < 0.05$ ). **Conclusion:** CYP2C19 gene polymorphisms \*2,\*3 may increase the incident of MACE. NLR and MPVLR were proved to be easily, low cost calculated predictors of MACE in patients with ACS.

**Keywords:** CYP2C19, inflammatory cell ratios, prognosis, major adverse cardiac events, acute coronary syndrome.

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Hội chứng vành cấp (HCVC) là biến cố nặng, cấp cứu của bệnh lý động mạch vành với cơ chế bệnh sinh chính liên quan đến viêm và huyết khối [1]. Các yếu tố tiên lượng mới cho biến cố tim mạch liên quan huyết khối như đa hình gen *CYP2C19\*2, \*3* và tỉ số tế bào máu thể hiện mức độ hoạt động của phản ứng viêm và huyết khối hứa hẹn là yếu tố tiên lượng mới có ý nghĩa trên lâm sàng. Nhiều nghiên cứu trên thế giới đã chứng minh những bệnh nhân mang đa hình gen *CYP2C19\*2/\*3* (có ít nhất 1 alen đột biến *CYP2C19\*2* và/hoặc *\*3*) và chỉ số tỉ số bạch cầu đa nhân trung tính và lympho bào (NLR: Neutrophil to lymphocyte ratio), tiểu cầu và lympho bào (PLT), lympho bào và mono (MLR: lymphocyte to monocyte ratio), kích thước trung bình tiểu cầu và lympho (MPVLR: mean platelet ratio to lymphocyte ratio), kích thước trung bình tiểu cầu và tiểu cầu (MPVPR: mean platelet ratio to platelet ratio) cao làm tăng biến cố tim mạch có ý nghĩa. Nhưng ở Việt Nam, các nghiên cứu về giá trị tiên lượng biến cố tim mạch của đa hình gen *CYP2C19\*2, CYP2C19\*3* và các tỉ số này trên bệnh nhân HCVC vẫn còn chưa thống nhất. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này với mục tiêu: Khảo sát giá trị tiên lượng cho biến cố tim mạch của đa hình gen *CYP2C19* và tỉ số tế bào viêm trên bệnh nhân HCVC.

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 2.1. Đối tượng nghiên cứu

- **Tiêu chuẩn chọn mẫu:** Bệnh nhân hội chứng vành cấp, bao gồm nhồi máu cơ tim cấp ST chênh lên, nhồi máu cơ tim cấp không ST chênh lên và đau thắt ngực không ổn định (ĐTNKOĐ) nhập viện tại Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Cần Thơ từ tháng 4 năm 2021 đến tháng 4 năm 2023.

- **Tiêu chuẩn loại trừ:** Chống chỉ định với kháng kết tập tiểu cầu, ung thư giai đoạn cuối, bệnh thận mạn giai đoạn cuối (độ lọc cầu thận < 15mL/phút), bệnh lý huyết học ảnh hưởng đến bạch cầu và công thức bạch cầu, không tuân thủ phác đồ điều trị kháng kết tập tiểu cầu.

### 2.2. Phương pháp nghiên cứu

- **Thiết kế nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang có theo dõi dọc.

- **Cỡ mẫu:** Chúng tôi nghiên cứu 57 bệnh nhân hội chứng vành cấp thỏa tiêu chuẩn chẩn đoán và tiêu chuẩn loại trừ.

- **Nội dung nghiên cứu:**

+ Lúc nằm viện, thu thập thông tin về tuổi, giới, các yếu tố nguy cơ tim mạch, thể lâm sàng, tính toán tỉ số tế bào viêm, bao gồm tỉ số NLR, PLR, MLR, MPVLR, MPVPR và giải thích mục đích và ý nghĩa nghiên cứu cho bệnh nhân.

+ Chúng tôi tiến hành lấy 2 mL máu tĩnh mạch xét nghiệm sự đa hình kiểu gen *CYP2C19\*2* (681G > A) và *CYP2C19\*3* (636G > A) bằng phương pháp Real-time PCR (Polymerase Chain Reaction) với bộ kit xét nghiệm hãng Realgene của Ý. Kiểu gen được chia thành 2 nhóm: Nhóm bệnh nhân không mang đa hình gen *CYP2C19\*2/\*3* (\*1/\*1) và nhóm bệnh nhân mang đa hình gen *CYP2C19\*2/\*3* (ít nhất mang 1 alen \*2 và/hoặc \*3).

+ Thời gian theo dõi tối đa 180 ngày hoặc khi có biến cố, ghi nhận biến cố tim mạch và thời gian mắc biến cố thông qua điện thoại, hồ sơ bệnh án hoặc giấy ra viện. Biến cố tim mạch được định nghĩa là tử vong do mọi nguyên nhân, nhồi máu cơ tim (NMCT) tái phát, đột quỵ thiếu máu não, tái nhập viện vì đau thắt ngực không ổn định và suy tim.

- **Phương pháp thu thập và xử lý số liệu:** Số liệu được thu thập và xử lý bằng phần mềm SPSS 20.0. Biến định lượng có phân phối chuẩn được mô tả bằng trung bình và độ lệch chuẩn, biến không phân phối chuẩn được mô tả bằng trung vị và khoảng tứ phân vị. Để tính tỷ lệ (%), sử dụng kiểm định Chi-square để so sánh sự khác biệt tỷ lệ giữa các nhóm (có ý nghĩa thống kê khi  $p < 0,05$ ). Đường cong ROC được dùng để ước đoán khả năng tiên lượng của biến cố tim mạch chính. Biểu đồ Kaplan Meier tìm sự khác biệt trong xác suất không mắc biến cố giữa các nhóm.

### III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

#### 3.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

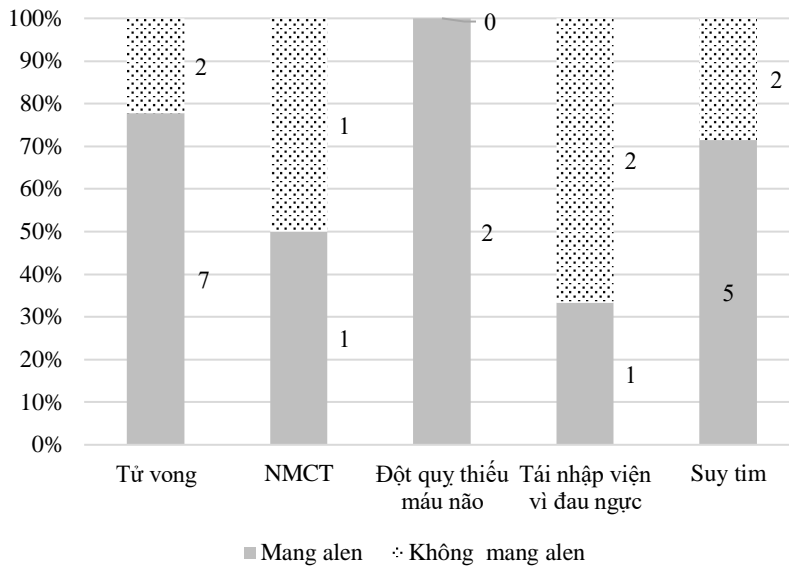
Bảng 1. So sánh đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Đặc điểm chung	Dân số chung	Có biến cố	Không biến cố	p
Tuổi	68,88 ± 12,2	74,14 ± 11,03	67,51 ± 13,85	0,117
Giới nam (n,%)	27 (47,4%)	11 (19,3%)	16 (28,1%)	0,955
Giới nữ (n,%)	30 (52,6%)	12 (21,1%)	18 (31,6%)	
<b>Yếu tố nguy cơ tim mạch</b>				
Tăng huyết áp (n,%)	49 (86%)	19 (33,3%)	30 (52,6%)	0,549
Đái tháo đường típ 2 (n,%)	19 (33,3%)	14 (24,6%)	5 (8,8%)	<0,001
Rối loạn lipid máu (n,%)	33 (57,9%)	20 (35,1%)	13 (22,8%)	<0,001
Thừa cân/Béo phì (n,%)	23 (40,4%)	14 (24,6)	9 (15,8)	0,009
Hút thuốc lá (n,%)	24 (42,1%)	9 (15,8%)	15 (26,3%)	0,708
Ít vận động (n,%)	31 (54,4%)	11 (19,3%)	20 (35,1%)	0,413
<b>Thể lâm sàng</b>				
NMCT cấp ST chênh lên (n,%)	18 (31,6%)	8 (14%)	10 (17,5%)	0,91
NMCT cấp không ST chênh lên (n,%)	34 (59,6%)	13 (22,8%)	21 (36,8%)	
Đau thắt ngực không ổn định (n,%)	5 (8,8%)	2 (3,5%)	3 (5,3%)	
<b>Phân loại kiểu gen CYP2C19</b>				
Không mang đa hình gen <i>CYP2C19*2/*3</i>	25 (43,9%)	7 (12,3%)	18 (31,6%)	0,093
Mang đa hình gen <i>CYP2C19*2/*3</i>	32 (56,1%)	16 (28,1%)	16 (28,1%)	
<b>Giá trị tỉ số tế bào viêm</b>				
NLR	2,79 (1,87-3,99)	3,32 (2,87-5,36)	2,1 (1,69-2,92)	<0,001
PLR	139,08 (86,72-168,54)	133,99 (90,53-199,31)	114,6 (84,1-139,49)	0,177
MLR	0,25 (0,2-0,39)	0,3 (0,24-0,43)	0,24 (0,19-0,34)	0,222
MPVLR	2,88 (2,33-3,82)	3,71 (2,68-4,5)	2,64 (2,26-3,54)	0,004

MPVPR	0,025 (0,02-0,03)	0,026 (0,021-0,031)	0,024 (0,02-0,03)	0,294
Tổng	57 (100%)	23 (40,4%)	34 (59,6%)	

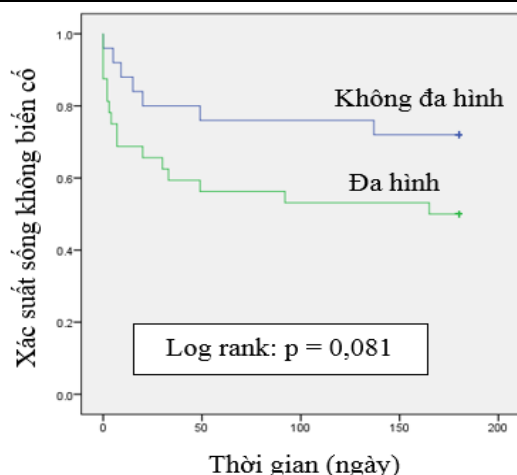
Nhận xét: Tuổi trung bình của đối tượng nghiên cứu là 68,88±12,2, thể NMCT không ST chênh lên chiếm tỉ lệ cao nhất (59,6%). Trong yếu tố nguy cơ tim mạch, tỷ lệ đái tháo đường típ 2, rối loạn lipid máu và thừa cân/béo phì cao hơn ở nhóm có biến cố có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ). Chúng tôi ghi nhận tỷ lệ của các kiểu gen như sau: \*1/\*1 (n=26; 45,6%), \*1/\*2 (n=19; 33,3%), \*1/\*3 (n=6; 10,5%), \*2/\*2 (n=2; 3,5%), \*2/\*3 (n=4; 7%), \*3/\*3 (n=0; 0%). Tỷ lệ bệnh nhân mang đa hình gen *CYP2C19*\*2/\*3 chiếm 56,1%. Trong nhóm bệnh nhân xuất hiện biến cố, tỷ lệ mang đa hình gen *CYP2C19*\*2/\*3 cao hơn nhóm còn lại, tuy nhiên sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê ( $p=0,093$ ). Qua khoảng thời gian theo dõi, ghi nhận 23 bệnh nhân xuất hiện biến cố tim mạch (40,4%), trong đó, 9 bệnh nhân tử vong, 2 bệnh nhân NMCT tái phát, 2 bệnh nhân đột quy thiếu máu não, 3 bệnh nhân tái nhập viện vì đau ngực và 7 bệnh nhân suy tim. Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về đặc điểm chung, các yếu tố nguy cơ tim mạch, thể lâm sàng. Trong nhóm bệnh nhân xuất hiện biến cố tim mạch thì phần lớn mang đa hình gen *CYP2C19*\*2/\*3. Chúng tôi ghi nhận giá trị NLR và MPVLR cao hơn ở nhóm bệnh nhân có biến cố so với nhóm bệnh nhân không có biến cố có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ), còn 3 tỉ số còn lại chưa ghi nhận sự khác biệt có ý nghĩa giữa 2 nhóm.

### 3.2. Khả năng tiên lượng biến cố tim mạch của *CYP2C19*



Biểu đồ 1. Biến cố tim mạch theo 2 nhóm kiểu gen

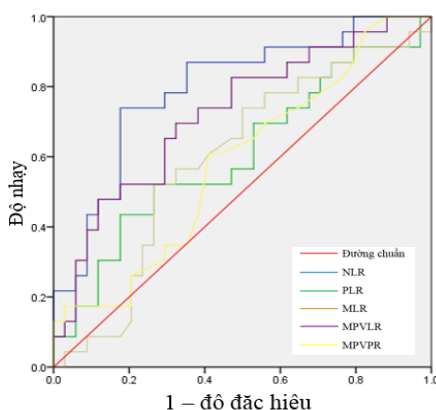
Nhận xét: Biểu đồ 1 cho thấy đa số các biến cố tim mạch được nghiên cứu chung xuất hiện nhiều ở nhóm bệnh nhân mang alen mất chức năng, trừ NMCT tái phát và tái nhập viện vì đau ngực. Đối với các biến cố trong nhóm, 7 trong 9 bệnh nhân tử vong, 5 trong 7 bệnh nhân suy tim và cả 2 bệnh nhân đột quy thiếu máu não có mang ít nhất 1 alen *CYP2C19*\*2 và/hoặc *CYP2C19*\*3.



Biểu đồ 2. Biểu đồ Kaplan Meier cho thấy so sánh giữa 2 nhóm kiểu gen (Đường màu xanh dương là nhóm không mang đa hình gen *CYP2C19\*2/\*3*. Đường màu xanh lá là nhóm mang đa hình gen *CYP2C19\*2/\*3*)

Nhận xét: Biểu đồ Kaplan Meier (Biểu đồ 2) cho thấy xác suất không mắc biến cố ở nhóm không mang đa hình gen *CYP2C19\*2/\*3* cao hơn nhóm còn lại nhưng chưa có ý nghĩa (log rank:  $p=0,081$ ).

### 3.3. Khả năng tiên lượng biến cố tim mạch của tỉ số tế bào viêm



Biểu đồ 3. Đường cong ROC của các tỉ số trong tiên lượng biến cố tim mạch

Nhận xét: Đường cong ROC thể hiện diện tích dưới đường cong của NLR, PLR, MPVLR cao hơn đường tiêu chuẩn, trong khi LMR và MPVPR có diện tích dưới đường cong thấp.

Bảng 2. Diện tích dưới đường cong, điểm cắt, khoảng tin cậy 95%, độ nhạy, độ đặc hiệu của các tỉ số viêm

Tỉ số tế bào viêm	AUC	Khoảng tin cậy 95%	p	Điểm cắt	Độ nhạy	Độ đặc hiệu
NLR	0,795	0,676-0,915	<0,001	3,02	73,9	85,4
PLR	0,606	0,453-0,76	0,177	160,38	43,5	82,4
LMR	0,596	0,445-0,747	0,222	0,3	52,2	73,5
MPVLR	0,724	0,589-0,859	0,004	2,91	69,6	67,6
MPVPR	0,582	0,432-0,733	0,294	0,025	60,9	58,8

Nhận xét: Giá trị  $NLR \geq 3,02$  (độ nhạy 73,9%; độ đặc hiệu 85,4%) và  $MPVLR \geq 2,91$  (độ nhạy 69,6%; độ đặc hiệu 67,6%) có giá trị tiên lượng biến cố tim mạch với  $p < 0,05$  và diện tích dưới đường cong đều lớn hơn 0,7. Trong đó, tỉ số  $NLR$  có giá trị tiên lượng cao nhất với  $AUC$  cao nhất ( $AUC: 0,795$ ). Ngoài ra, tỉ số  $PLR$ ,  $MLR$  và  $MPVPR$  không có giá trị tiên lượng biến cố tim mạch ( $p=0,177$ ;  $p=0,222$ ;  $p=0,294$ ) với diện tích dưới đường cong dưới đường chuẩn, độ nhạy và độ đặc hiệu thấp.

#### IV. BÀN LUẬN

##### 4.1. Giá trị tiên lượng biến cố tim mạch chính của *CYP2C19*

Trong nghiên cứu này, tỷ lệ mang đa hình gen *CYP2C19\*2* và *CYP2C19\*3* khá cao (56,1%) và tương tự như các nghiên cứu về đa hình gen *CYP2C19* trên thế giới và ở Việt Nam [2],[3],[4],[5],[6]. Về giá trị tiên lượng của đa hình *CYP2C19\*2* và *CYP2C19\*3*, nghiên cứu cho thấy những bệnh nhân mang đa hình gen *CYP2C19\*2* và *CYP2C19\*3* có tỷ lệ biến cố tim mạch cao hơn (biểu đồ 1) và xác suất không mắc biến cố thấp hơn nhóm còn lại thông qua biểu đồ Kaplan Meier (biểu đồ 2), nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa ( $p > 0,05$ ). Trên thế giới và ở Việt Nam, mối liên quan giữa biến cố tim mạch và đa hình gen *CYP2C19* còn chưa tương đồng. Một số nghiên cứu có kết quả tương tự chúng tôi: tỷ lệ biến cố tim mạch không tăng ở nhóm đa hình gen *CYP2C19\*2/\*3* là kết quả của nghiên cứu CURE ( $HR=0,86$ ;  $KTC\ 95\%: 0,63-1,17$ ) [3]. Tuy nhiên, các nghiên cứu khác như TRITON-TIMI 38 lại ghi nhận kết quả ngược lại [4]. Ở Việt Nam, Trần Hòa (2018) ghi nhận biến cố tim mạch cao có ý nghĩa ở bệnh nhân có đa hình gen *CYP2C19\*2/\*3* trong 30 ngày nhưng trong 1 năm chưa có ý nghĩa [5]. Vũ Ngọc Trung (2021) ghi nhận tỷ lệ biến cố tim mạch cao hơn ở nhóm mang đa hình gen *CYP2C19\*2/\*3* nhưng sự khác biệt chưa có ý nghĩa [6].

Tỷ lệ biến cố tim mạch tăng ở bệnh nhân mang alen mất chức năng được giải thích là do mức độ ngưng tập tiểu cầu ở nhóm bệnh nhân này vẫn còn cao mặc dù đã được dùng thuốc. Clopidogrel là thuốc ở dạng tiền chất và cần được chuyển hóa qua gan để thành dạng có hoạt tính lên sự kết tập tiểu cầu. Đa hình gen *CYP2C19\*2* và *CYP2C19\*3* làm giảm/mất hoạt tính của enzyme chuyển hóa clopidogrel ở gan, từ đó dẫn đến mức độ ngưng tập tiểu cầu vẫn còn cao dù đang dùng thuốc. Vì sự kết tụ tiểu cầu là cơ chế chính dẫn đến huyết khối nên mức ngưng tập tiểu cầu cao làm tăng nguy cơ dẫn đến huyết khối trong lòng mạch và các biến cố tim mạch sau HCVC.

##### 4.2. Giá trị tiên lượng biến cố tim mạch chính của tỉ số tế bào viêm

Đường cong ROC được sử dụng để đánh giá giá trị tiên lượng của các tỉ số tế bào viêm cho các biến cố tim mạch ở bệnh nhân HCVC. Kết quả cho thấy tỉ số  $NLR$  và  $MPVLR$  có giá trị tiên lượng cho biến cố tim mạch có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ). Điểm cắt tối ưu của  $NLR$ ,  $MPVLR$  lần lượt là 3,02 và 2,91 (độ nhạy và độ đặc hiệu như bảng 3),  $AUC > 0,7$  và có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ). Các nghiên cứu khác của các tác giả Dong-Hyun Choi và cộng sự (2018) [7], Ahmed Mohammed Shumilah (2021) [8], Xiuxin Gao (2021) [9], Xue-Ting Li (2020) [10], Willim H. (2021) [11] cũng đã ghi nhận các tỉ số này có giá trị tiên lượng độc lập cho biến cố tim mạch ở HCVC.

Phản ứng viêm và hoạt động của tiểu cầu là cơ chế bệnh sinh quan trọng của HCVC, có liên quan đến việc hình thành huyết khối. Mức độ hoạt động của 2 cơ chế này có thể được dự đoán gián tiếp qua sự tăng cao của bạch cầu đa nhân trung tính và mono bào, lympho bào giảm, thay đổi giá trị  $MPV$  và tiểu cầu. Do đó, sự thay đổi của các tỉ số này

cũng gián tiếp thể hiện mức độ của phản ứng viêm hoạt động tiểu cầu cao và có liên quan đến biến cố tim mạch sau HCVC.

Tuy nhiên, trong nghiên cứu của chúng tôi chưa chứng minh được biến cố tim mạch cao có ý nghĩa thống kê ở nhóm bệnh nhân mang alen mất chức năng và giá trị tiên lượng biến cố tim mạch của tỉ số PLR, MLR, MPVPR. Điều này có thể là do cỡ mẫu nghiên cứu còn hạn chế và thời gian theo dõi còn ngắn. Cần thêm những nghiên cứu khác với cỡ mẫu lớn hơn và thời gian theo dõi dài hơn để làm rõ thiếu sót trong nghiên cứu này.

## V. KẾT LUẬN

Tỷ lệ đa hình gen *CYP2C19\*2* và *CYP2C19\*3* chiếm tỉ lệ cao và có thể là yếu tố tiên lượng cho biến cố tim mạch. Các tỉ số NLR, PLR, MPVPR có thể được xem như là yếu tố tiên lượng mới cho biến cố tim mạch chính ở bệnh nhân hội chứng vành cấp. Những chỉ số này có ưu điểm là chi phí thấp, tính toán đơn giản từ kết quả công thức máu, giúp các bác sĩ lâm sàng tiên lượng bệnh nhân HCVC, từ đó, có hướng sử dụng thuốc và giải thích thân nhân phù hợp.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bộ Y Tế. Hướng dẫn chẩn đoán và xử trí hội chứng mạch vành cấp. Nhà xuất bản Y học. 2019. 1-2.
2. Đào Văn Đôn. Nghiên cứu các yếu tố ảnh hưởng đến hiệu quả chống kết tập tiểu cầu của clopidogrel trong điều trị hội chứng mạch vành cấp. Đại học Dược Hà Nội. 2020. 121.
3. Mehta S. R., Yusuf S., Peters R. J., Bertrand M. E., Lewis B. S., et al. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *The Lancet*. 2001. 358(9281), 527-533, [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(01\)05701-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(01)05701-4).
4. Wiviott S. D., Braunwald E., Angiolillo D. J., Meisel S., Dalby A. J., et al. Greater clinical benefit of more intensive oral antiplatelet therapy with prasugrel in patients with diabetes mellitus in the trial to assess improvement in therapeutic outcomes by optimizing platelet inhibition with prasugrel–Thrombolysis in Myocardial Infarction 38. *Circulation*. 2008. 118(16), 1626-1636, <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.791061>.
5. Trần Hòa. Nghiên cứu mối liên quan giữa kiểu gen giảm chức năng *CYP2C19\*2, \*3* và tiên lượng ở bệnh nhân được can thiệp đặt stent động mạch vành có điều trị Clopidogrel. Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh. 2020. 118.
6. Vũ Ngọc Trung. Nghiên cứu tần suất đa hình gen *CYP2C19* và mối liên quan với kết quả điều trị chống ngưng tập tiểu cầu ở bệnh nhân hội chứng mạch vành cấp. Trường Đại học Y Hà Nội. 2021. 135.
7. Choi D.-H., Kobayashi Y., Nishi T., Kim H. K., Ki Y.-J., et al. Combination of mean platelet volume and neutrophil to lymphocyte ratio predicts long-term major adverse cardiovascular events after percutaneous coronary intervention. *Angiology*. 2019. 70(4), 345-351, <https://doi.org/10.1177/0003319718768658>.
8. Shumilah, A. M., Othman, A. M., Al-Madhagi, A. K. Accuracy of neutrophil to lymphocyte and monocyte to lymphocyte ratios as new inflammatory markers in acute coronary syndrome. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2021. 21, 1-6, <https://doi.org/10.1186/s12872-021-02236-7>.
9. Gao X., Liu Y., Tian Y., Rao C., Shi F., et al. Prognostic value of peripheral blood inflammatory cell subsets in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention. *Journal of International Medical Research*. 2021. 49(4), 1-16, <https://doi.org/10.1177/03000605211010059>.
10. Li X.-T., Fang H., Li D., Xu F.-Q., Yang B., et al. Association of platelet to lymphocyte ratio with in-hospital major adverse cardiovascular events and the severity of coronary artery disease

assessed by the Gensini score in patients with acute myocardial infarction. *Chinese Medical Journal*. 2020. 133(04), 415-423, <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000000650>.

11. Willim H., Sari K., Cipta H. Mean platelet volume-to-lymphocyte ratio as a predictor of no-reflow phenomenon and in-hospital mortality following primary percutaneous coronary intervention in patients with STEMI. *European Heart Journal*. 2021. 42(Supplement\_1), 724-1368, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab724.1368>.
-