

Sự tương quan giữa nồng độ HBcrAg với HBV DNA ở bệnh nhân viêm gan mạn tính và xơ gan do nhiễm HBV

The correlation between HBcrAg levels and HBV DNA viral load in patients with chronic hepatitis and cirrhosis caused by HBV infection

Trần Đăng Ninh*, Nghiêm Xuân Hoàn*, Đỗ Tuấn Anh**,
Trương Ngọc Nam**, Bùi Tiến Sỹ*, Lê Văn Nam**,
Phạm Châu**, Đặng Thị Bích***,
Nguyễn Việt Hà*, Nguyễn Đăng Mạnh*

*Bệnh viện Trung ương Quân đội 108,
**Bệnh viện Quân y 103 - Học viện Quân Y,
***Bệnh viện Bệnh Nhiệt Đới Trung ương

Tóm tắt

Giới thiệu: Việt Nam nằm trong khu vực có tỷ lệ nhiễm virus viêm gan B (HBV) cao. Việc điều trị khỏi viêm gan B mạn (Chronic hepatitis B - CHB) còn khó khăn do sự tồn tại kéo dài của cccDNA trong gan, xuất hiện tái phát sau khi ngừng điều trị dù nồng độ HBV DNA đã đạt dưới ngưỡng phát hiện. Hepatitis B core-related antigen (HBcrAg) là một dấu ấn sinh học có mặt trong huyết thanh của những người bệnh đã được chứng minh hiệu quả trong theo dõi và tiên lượng điều trị các thể bệnh nhiễm HBV mạn tính. Nồng độ HBcrAg vẫn được phát hiện kéo dài, kể cả khi HBV DNA huyết thanh đã giảm xuống dưới ngưỡng phát hiện. Các nghiên cứu trên thế giới cho thấy HBcrAg có nhiều ưu điểm trong theo dõi điều trị CHB và xơ gan (Liver cirrhosis - LC). Tại Việt Nam, chưa có nhiều nghiên cứu về HBcrAg. **Mục tiêu:** Đánh giá mối tương quan giữa nồng độ HBcrAg với tải lượng HBV DNA tương ứng trong huyết thanh ở hai nhóm nghiên cứu. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang trên 172 bệnh nhân được chẩn đoán CHB, LC do nhiễm HBV khám và điều trị tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108. HBcrAg được định lượng trên hệ thống lumipulse G1200 của hãng Fujirebio (Nhật Bản). **Kết quả:** Tương quan giữa nồng độ HBcrAg và HBV DNA ở hai nhóm CHB và LC là tương quan thuận với hệ số lần lượt là $r = 0,551$ và $r = 0,649$. Nồng độ HBcrAg là chỉ số giảm chậm hơn so với HBV DNA ở các bệnh nhân điều trị thuốc kháng virus. **Kết luận:** Có sự tương quan thuận giữa nồng độ HBcrAg và tải lượng HBV DNA. HBcrAg có thể là dấu ấn tốt hơn HBV DNA trong theo dõi điều trị kháng virus ở bệnh nhân viêm gan B mạn tính.

Từ khóa: HBcrAg, HBV DNA, viêm gan B mạn, xơ gan.

Summary

Background: Vietnam is located in an area with a high prevalence of hepatitis B virus infection. Treatment of chronic hepatitis B (CHB) is still difficult due to the prolonged existence of cccDNA in the liver, recurrence after withdrawal of NA treatment even though HBV DNA levels are undetectable. Hepatitis B core-related antigen (HBcrAg) is a biomarker found in the serum of patients that has been proven effective in monitoring and predicting treatment of chronic HBV infections. HBcrAg levels were persistently detected, even when serum HBV DNA was not detected. Studies around the world show that HBcrAg has many advantages in treatment and monitoring CHB, LC. In Vietnam, there are few studies on HBcrAg. **Objective:** To evaluate the correlation between HBcrAg levels and HBV DNA viral load in patients with CHB and LC. **Subject**

Ngày nhận bài: 12/8/2023, ngày chấp nhận đăng: 19/3/2024

Người phản hồi: Trần Đăng Ninh, Email: drtran.icid108@gmail.com - Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

and method: A cross-sectional descriptive study on 172 patients diagnosed with CHB and LC, treated at the 108 Military Central Hospital. HBcrAg levels were quantified on lumipulse G 1200 system – Fujirebio (Japan). *Result:* HBcrAg levels correlated linearly with the HBV DNA loads in different sub-groups, however HBcrAg levels decreased slowly than HBV DNA reduction during NA treatment. *Conclusion:* There is a positive correlation between HBcrAg levels and HBV DNA load. HBcrAg may be a better marker than HBV DNA in monitoring antiviral therapy in patients with chronic hepatitis B.

Keywords: HBcrAg, HBV DNA, hepatitis B virus.

1. Đặt vấn đề

Nhiễm virus viêm gan B (HBV) là bệnh truyền nhiễm phổ biến và là một trong những vấn đề sức khỏe mang tính toàn cầu. Việt Nam nằm trong khu vực có tỷ lệ nhiễm HBV cao từ 8 đến 30% [1]. Các hướng dẫn điều trị trên thế giới cũng như ở Việt Nam đưa ra mục tiêu điều trị là ức chế lâu dài sự sao chép của HBV và cải thiện chất lượng sống, ngăn ngừa diễn biến xơ gan, ung thư biểu mô tế bào gan (HCC). Việc sử dụng các thuốc kháng virus đồng đẳng nucleot(s)ise (NA - nucleot(s)ise analog) cho hiệu quả giảm nhanh nồng độ HBV DNA huyết thanh. Tuy nhiên, việc điều trị khỏi viêm gan virus B mạn còn khó khăn do sự tồn tại kéo dài của cccDNA trong tế bào gan, xuất hiện tái phát sau khi ngừng điều trị dù nồng độ HBV DNA đã đạt dưới ngưỡng phát hiện. Các nghiên cứu gần đây đã chỉ ra vai trò của HBcrAg - một dấu ấn sinh học trong huyết thanh có khả năng dự báo kết quả điều trị, tái phát bệnh sau khi dùng điều trị NA, chuyển đảo HBsAg, chuyển đảo HBeAg, HCC [2]. Hiệp hội nghiên cứu bệnh gan Nhật Bản đã khuyến nghị HBcrAg là dấu ấn huyết thanh hữu ích trong tiên đoán viêm gan bùng phát trong quá trình điều trị thuốc kháng virus và xác định khi nào nên kết thúc điều trị. Tại Bệnh viện Quân y 103 và Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 chưa có nghiên cứu nào đánh giá vai trò của HBcrAg trong theo dõi, điều trị. Vì vậy, với mục đích nâng cao chất lượng điều trị, theo dõi và điều trị kịp thời với diễn biến bệnh của bệnh nhân, chúng tôi tiến hành đề tài với mục tiêu: *Đánh giá mối tương quan giữa nồng độ HBcrAg với tải lượng HBV DNA trong huyết thanh ở các nhóm nghiên cứu.*

2. Đối tượng và phương pháp

2.1. Đối tượng

Nghiên cứu trên 172 bệnh nhân có chẩn đoán CHB, LC do HBV tại Bệnh viện TƯQĐ 108 từ năm

2018 đến tháng 6 năm 2023. Bệnh nhân được chẩn đoán CHB theo tiêu chuẩn của BYT (QĐ 3310/QĐ-BYT-hướng dẫn chẩn đoán điều trị bệnh viêm gan virus B) và LC theo Guiqiang Wang, "Guidelines for Prevention and Treatment of Chronic Hepatitis B".

Tiêu chuẩn lựa chọn:

Bệnh nhân CHB, LC, tuổi ≥ 18 , đồng ý tham gia nghiên cứu

Tiêu chuẩn loại trừ:

Người dưới 18 tuổi, không đáp ứng tiêu chuẩn lựa chọn, không đồng ý tham gia nghiên cứu.

Thời gian và địa điểm nghiên cứu:

Thời gian nghiên cứu: Từ tháng 12/2022 đến tháng 6/2023.

Địa điểm nghiên cứu: Bệnh viện Trung ương Quân đội 108.

2.2. Phương pháp

Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả hồi cứu cắt ngang.

Thu thập các thông tin gồm:

Tuổi, giới, tiền sử bản thân và gia đình, yếu tố dịch tễ, triệu chứng lâm sàng.

Xét nghiệm: Định lượng HBV DNA và HBcrAg huyết thanh và các xét nghiệm sinh hóa, miễn dịch khác.

Tiến hành đánh giá nồng độ trung bình HBcrAg và mối tương quan nồng độ HBcrAg và tải lượng HBV DNA ở 2 nhóm viêm gan mạn tính do HBV và xơ gan do HBV, đồng thời xem xét tương quan của HBcrAg với các chỉ số xét nghiệm khác.

2.3. Xử lý số liệu

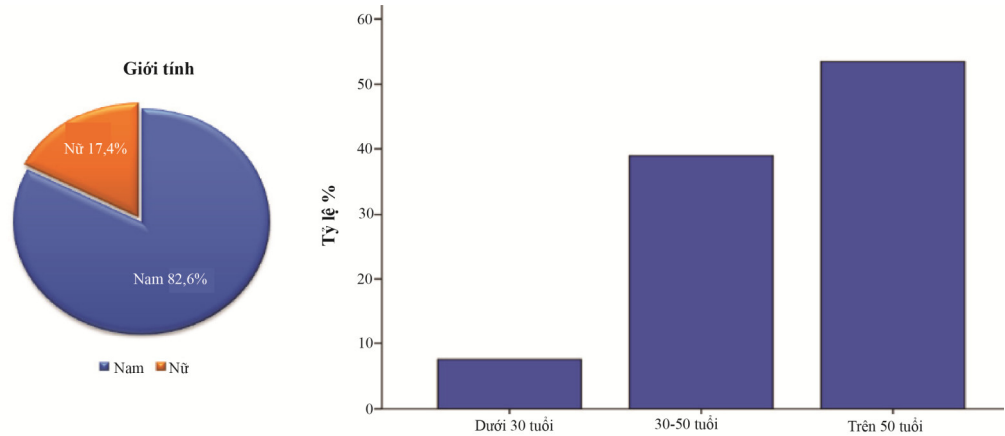
Số liệu được thu thập theo mẫu bệnh án nghiên cứu, xử lý số liệu bằng phần mềm EXCEL, phần mềm SPSS 22.0. Kiểm định theo phương pháp thống kê y

học thông qua kiểm tra Mann-Whitney T-test, kiểm định Chi-square. Khảo sát tương quan tuyến tính giữa các biến định lượng dùng hệ số tương quan Pearson.

3. Kết quả

3.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Đặc điểm về tuổi và giới của các đối tượng nghiên cứu được thể hiện ở Biểu đồ 1.



Biểu đồ 1. Đặc điểm về tuổi và giới

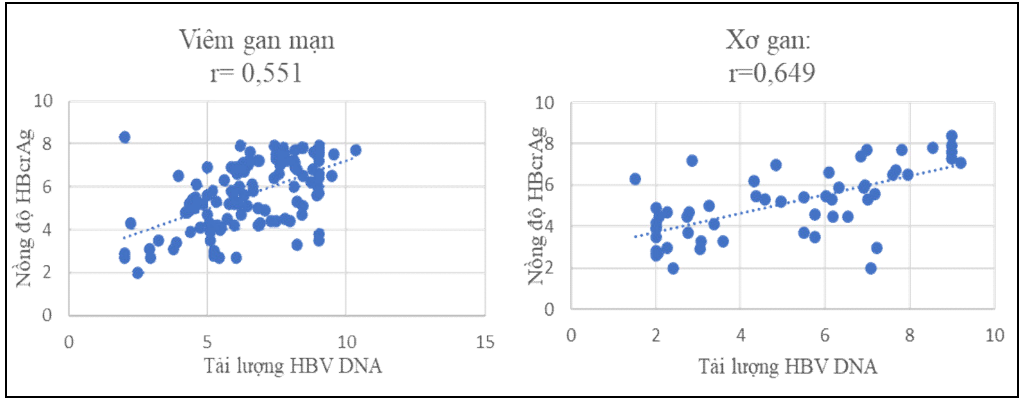
Biểu đồ 1 cho thấy trong số 172 bệnh nhân thuộc đối tượng nghiên cứu, nam giới chiếm đa số 82,6%. Tỷ lệ nam/nữ: 4,73/1. Tuổi trung bình $52,14 \pm 14,5$ tuổi. Nhóm tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất là trên 50 tuổi.

3.2. Nồng độ HBcrAg huyết thanh ở bệnh nhân viêm gan mạn, xơ gan do HBV

Bảng 1. Nồng độ trung bình HBcrAg ở nhóm viêm gan mạn và xơ gan

Nhóm nghiên cứu \ HBcrAg	n	Median (logU/mL)	Max (logU/mL)	Min (logU/mL)	p
Viêm gan mạn	117	5,70	8,30	2,00	0,066
Xơ gan	55	5,20	8,40	2,00	

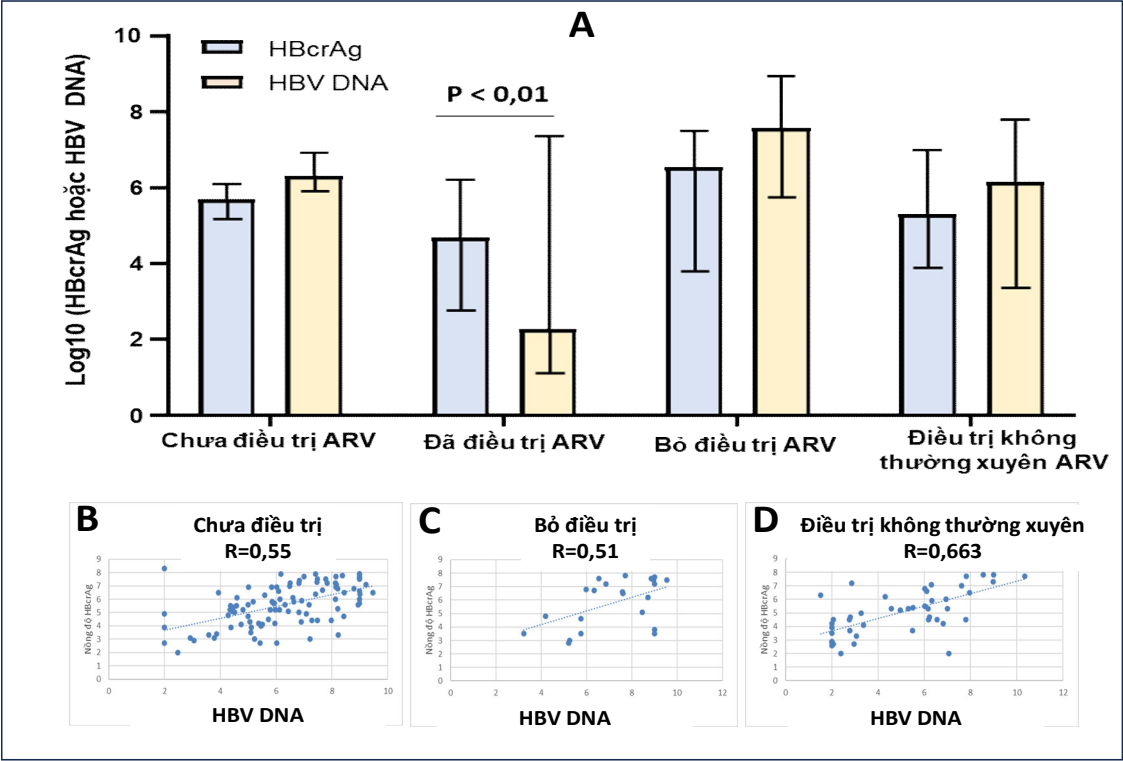
Bảng 1 cho thấy giá trị trung vị của nồng độ HBcrAg ở nhóm viêm gan mạn do HBV là 5,70logU/mL, ở nhóm xơ gan là 5,20logU/mL. Không có sự khác biệt giữa nồng độ HBcrAg giữa hai nhóm nghiên cứu ($p>0,05$).



Biểu đồ 2. Sự tương quan giữa nồng độ HBcrAg với HBV DNA

Biểu đồ 2 cho thấy ở nhóm viêm gan mạn, nồng độ HBcrAg và HBV DNA có sự tương quan thuận với $r = 0,551$, $p < 0,05$. Ở nhóm xơ gan, nồng độ HBcrAg và HBV DNA có mối tương quan thuận với $r = 0,649$, $p < 0,05$.

3.3. Sự phân bố HBcrAg và HBV DNA ở các nhóm theo điều trị thuốc kháng virus



Biểu đồ 3. Phân bố nồng độ HBcrAg và HBV DNA trong các phân nhóm

Biểu đồ 3 cho thấy nồng độ HBcrAg và tải lượng HBV DNA thấp nhất ở nhóm đang điều trị NA và cao nhất ở phân nhóm bỏ điều trị NA. Tuy nhiên, ở nhóm đang duy trì điều trị NA, chúng ta thấy mức độ giảm HBV DNA mạnh hơn so với HBcrAg. Ở các nhóm khác chúng ta thấy có sự tương quan khá đồng nhất giữa hai chỉ số này.

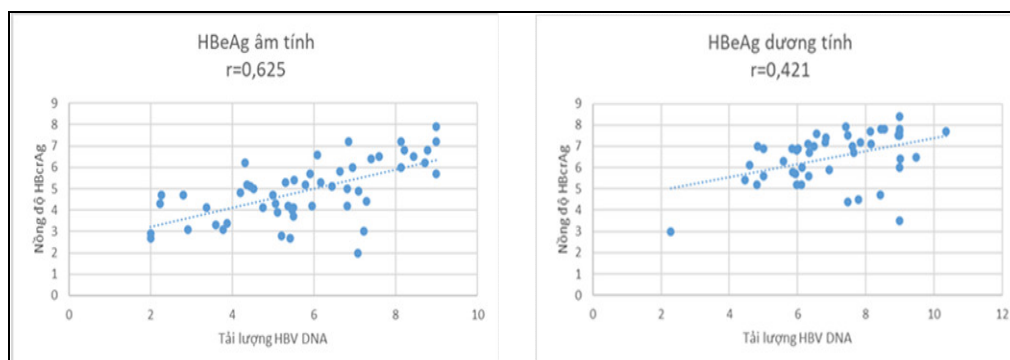
Mối tương quan giữa HBcrAg với tải lượng HBV DNA: $r = 0,513$, $p < 0,01$ (phân nhóm bỏ điều trị); $r = 0,663$, $p < 0,01$ (phân nhóm điều trị NA không thường xuyên); $r = 0,550$, $p < 0,01$ (phân nhóm chưa điều trị). Biểu đồ 3-A biểu diễn giá trị trung bình $\pm$ 95% khoảng tin cậy (mean $\pm$ 95%CI).

3.4. Phân bố HBcrAg và HBV DNA ở các nhóm theo tình trạng HBeAg

Bảng 2. Phân bố nồng độ HBcrAg và HBV DNA theo tình trạng HBeAg

HBeAg	HBcrAg (logU/mL) (n = 99)	HBV DNA (log copies/mL) (n = 99)
Dương tính	6,47 $\pm$ 1,21	7,07 $\pm$ 1,66
Âm tính	4,89 $\pm$ 1,38	5,76 $\pm$ 1,93
p	p=0,001	p=0,001

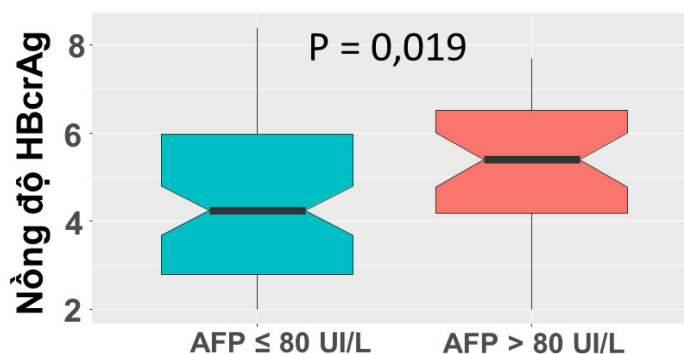
Bảng 2 cho thấy nồng độ trung bình của HBcrAg và HBV DNA ở 2 nhóm HBeAg âm tính và dương tính là khác nhau và có ý nghĩa thống kê.



Biểu đồ 4. Sự liên quan giữa nồng độ HBcrAg với HBV DNA theo HBeAg

Biểu đồ 4 cho thấy nồng độ HBcrAg có tương quan thuận với mức độ tương quan chặt với tải lượng HBV DNA với hệ số tương quan $r = 0,625$ và $p < 0,01$ ở nhóm HBeAg (-) và hệ số tương quan $r = 0,421$ và $p < 0,01$ ở nhóm HBeAg (+).

3.5. Sự liên quan giữa nồng độ HBcrAg và AFP (α -FP)



Biểu đồ 5. Nồng độ trung bình HBcrAg theo α -FP

Biểu đồ 5 cho thấy nồng độ HBcrAg trung bình trong nhóm α -FP < 80 ng/mL thấp hơn có ý nghĩa so với nhóm α -FP ≥ 80 ng/mL ($p=0,019$).

4. Bàn luận

Trong nghiên cứu của chúng tôi trên 172 đối tượng, nồng độ HBcrAg trung bình ở tất cả nhóm nghiên cứu là $5,49 \pm 1,63$ logU/mL, với nhóm CHB có HBeAg (+) và HBeAg (-) tương ứng là $6,45 \pm 1,11$ logU/mL và $4,99 \pm 1,38$ logU/mL; ở nhóm xơ gan tương ứng là $6,60 \pm 1,77$ logU/mL và $4,57 \pm 1,39$ logU/mL. Trong đó, các nhóm HBeAg (+) có nồng độ cao hơn so với các nhóm HBeAg (-) với $p < 0,01$. Kết quả này tương đồng với nghiên cứu được thực hiện trên những bệnh nhân được chẩn đoán viêm gan B mạn của tác giả Seto WK và cộng sự [3], tác giả nhận thấy có sự khác biệt đáng kể về nồng độ HBcrAg ở các nhóm bệnh nhân chẩn đoán có HBeAg (+) và

HBeAg (-). Nhìn chung nhóm bệnh nhân viêm gan B mạn và xơ gan HBeAg (+) có nồng độ HBcrAg cao hơn so với các nhóm HBeAg (-). Kết quả này phù hợp với các nghiên cứu trong nước của Trịnh Thị Quế [4] (2022) và Phạm Thị Thùy [5] (2022). Nồng độ HBcrAg có tương quan thuận mức độ chặt với HBV DNA với hệ số tương quan $r = 0,625$ và $p < 0,01$ ở nhóm HBeAg (-) và hệ số tương quan $r = 0,421$ và $p < 0,01$ ở nhóm HBeAg (+).

Nồng độ HBcrAg trung bình ở nhóm CHB có HBeAg (+) trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn khi so sánh với nghiên cứu của tác giả Takako Inoue [6] là $6,45 \pm 1,11$ logU/mL với trung vị $6,80$ logU/mL so với $7,92$ logU/mL. Tuy nhiên, nồng độ HBcrAg trung bình ở nhóm viêm gan B mạn HBeAg (-) trong nghiên cứu này là $4,99 \pm 1,38$ với trung vị $5,00$ logU/mL so với tác giả Takako Inoue $4,92$ logU/ml là tương đương. Viêm gan B mạn HBeAg (+) nồng độ HBcrAg thấp có

khả năng tạo kiểm soát miễn dịch mạnh hơn. Viêm gan B mạn HBeAg (-) nồng độ HBcrAg càng cao sẽ làm tăng nguy cơ xơ hóa gan và thang điểm viêm hoại tử tế bào gan.

Khi đánh giá về sự tương quan giữa HBcrAg và HBV DNA, chúng tôi nhận thấy có mối tương quan thuận với mức độ khá chặt giữa chỉ số HBcrAg và HBV DNA chung ở các nhóm nghiên cứu tại thời điểm xét nghiệm. Ở phân nhóm “Đang điều trị” tải lượng HBV DNA dù giảm thấp nhưng nồng độ HBcrAg không giảm tương ứng, điều này thể hiện sự khác biệt về tình trạng virus còn hoạt động mặc dù không phát hiện được tải lượng HBV DNA. Đánh giá tương quan giữa nồng độ HBcrAg và tải lượng HBV DNA cho thấy: Nồng độ HBcrAg có tương quan thuận mức độ chặt với tải lượng HBV DNA ở các phân nhóm với hệ số tương quan lần lượt tương ứng $r = 0,550$, $p < 0,01$ ở phân nhóm chưa điều trị NA; $r = 0,513$, $p < 0,01$ ở phân nhóm bỏ điều trị NA, $r = 0,663$, $p < 0,01$ ở phân nhóm điều trị NA không thường xuyên. Tác giả Testoni và cộng sự [7] nhận thấy bệnh nhân có HBcrAg $< 3\log U/mL$ có lượng cccDNA trong gan thấp hơn và hoạt động của cccDNA thấp hơn so với bệnh nhân có HBcrAg $\geq 3\log U/mL$.

Đối với phác đồ điều trị NA hiện nay thì cơ chế chính của các thuốc là ức chế sự tổng hợp HBV DNA nhưng không tác động đến sự tổng hợp các thành phần của HBcrAg bao gồm HBeAg, HBcAg và p22cr chính vì vậy khi theo dõi điều trị thuốc kháng virus thì HBV DNA thường sẽ giảm rất nhanh đến dưới ngưỡng phát hiện tuy nhiên phần lớn HBcrAg vẫn có thể phát hiện được [6]. Trong khảo sát này chúng tôi cũng thấy rằng ở nhóm điều trị thuốc NA thì mức độ giảm HBV DNA nhanh hơn so với mức độ giảm HBcrAg. Điều này chứng minh rằng HBcrAg là dấu ấn phản ánh tốt hơn hoạt động của cccDNA so với HBV DNA.

Nồng độ HBcrAg trung bình trong nhóm α -FP $< 80\text{ng/mL}$ thấp hơn có ý nghĩa so với nhóm α -FP $\geq 80\text{ng/mL}$ ($p=0,019$). Theo tác giả Norio Akuta [8] và cộng sự (2014) nghiên cứu trên những bệnh nhân chưa từng điều trị bằng thuốc kháng virus cho thấy nồng độ HBcrAg trong huyết thanh cao cũng tương quan với AFP cao ở lần khám đầu tiên. Ngoài nồng độ HBsAg, phân tích đa biến trong nghiên cứu cũng xác định HBcrAg cũng là một yếu tố ảnh hưởng độc lập đến nồng độ AFP.

5. Kết luận

Có sự tương quan thuận tuyến tính giữa HBcrAg và HBV DNA. HBcrAg có thể là dấu ấn tốt hơn HBV DNA trong theo dõi điều trị kháng virus ở bệnh nhân viêm gan B mạn tính và là dấu ấn có giá trị trong theo dõi bệnh nhân viêm gan mạn và xơ gan do nhiễm HBV.

Tài liệu tham khảo

1. Hou J, Liu Z, Gu F (2005) *Epidemiology and prevention of hepatitis B virus Infection*. Int J Med Sci 2(1): 50-57.
2. Mak LY, Wong DKH, Cheung KS, Seto WK, Lai CL, Yuen MF (2018) *Review article: Hepatitis B core-related antigen (HBcrAg): An emerging marker for chronic hepatitis B virus infection*. Aliment Pharmacol Ther 47(1): 43-54.
3. Seto WK, Wong DKH, Fung J et al (2014) *Linearized hepatitis B surface antigen and hepatitis B core-related antigen in the natural history of chronic hepatitis B*. Clin Microbiol Infect 20(11): 1173-1180.
4. Trịnh Thị Quế, Phan Thanh Nguyên, Triệu Thùy Anh, Vũ Anh Tuấn, Bùi Văn Thường và Phạm Thiện Ngọc (2022) *Nghiên cứu nồng độ HBcrAg huyết tương trong theo dõi điều trị viêm gan virus B bằng thuốc Nucleot(s)ide analogues (NAS)*. Tạp chí Y Học Việt Nam tập 519 (số Chuyên đề), tr. 73-80.
5. Phạm Thị Thùy và Nguyễn Thị Vân Hồng (2022) *Khảo sát sự thay đổi của HBcrAg trên người bệnh viêm gan B mạn trước và sau điều trị Tenofovir Disoproxil Fumarate 300mg*. Tạp chí Y học Việt Nam; tập 521 (số 1), tr. 257-261.
6. Inoue T, Tanaka Y (2019) *The Role of Hepatitis B core-related antigen*. Genes 10(5): 357.
7. Testoni B, Lebossé F, Scholtes C et al (2019) *Serum hepatitis B core-related antigen (HBcrAg) correlates with covalently closed circular DNA transcriptional activity in chronic hepatitis B patients*. J Hepatol 70(4): 615-625.
8. Akuta N, Suzuki F, Kobayashi M et al (2014) *Correlation between hepatitis B virus surface antigen level and alpha-fetoprotein in patients free of hepatocellular carcinoma or severe hepatitis: HBsAg and AFP*. J Med Virol 86(1): 131-138.