

Mối tương quan giữa nồng độ HBV-RNA với HBcrAg huyết tương ở bệnh nhân viêm gan virus B mạn tính điều trị bằng Tenofovir disoproxil fumarate

Correlation between plasma HBV-RNA and HBcrAg levels in chronic Hepatitis B patients treated with Tenofovir disoproxil fumarate

Nguyễn Đình Ứng*, Nguyễn Huy Hoàng
và Hồ Hữu Thọ

Học viện Quân y

Tóm tắt

Mục tiêu: Đánh giá mối tương quan giữa nồng độ HBV-RNA và HBcrAg huyết tương ở bệnh nhân VGVRBMT điều trị bằng tenofovir disoproxil fumarate. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu thực hiện trên 56 bệnh nhân VGVRBMT đang điều trị NAs. Nồng độ HBV-RNA được định lượng bằng real-time RT-PCR (LOD: 2 log₁₀ copies/mL) và HBcrAg bằng miễn dịch enzyme hóa phát quang (LOD: 3 log₁₀ U/mL). Phân tích thống kê bằng MedCalc 23.1.5. **Kết quả:** Nồng độ HBV-RNA và HBcrAg ở bệnh nhân HBeAg dương tính cao hơn có ý nghĩa so với nhóm âm tính (trung vị nồng độ: 3,74 so với 2,83 log₁₀ copies/mL; 6,95 so với 3,28 log₁₀ U/mL; p<0,05). Ghi nhận mối tương quan thuận mức trung bình giữa HBV-RNA và HBcrAg ($r_s = 0,71$; p<0,0001), mạnh hơn ở nhóm HBeAg dương tính ($r_s = 0,71$ so với 0,54), HBsAg ≥ 1000 U/mL ($r_s = 0,74$ so với 0,68), và HBV-DNA âm tính ($r_s = 0,73$ so với 0,67). **Kết luận:** HBV-RNA và HBcrAg là các dấu ấn sinh học tiềm năng, đặc biệt hữu ích trong giai đoạn HBV-DNA không phát hiện được, góp phần nâng cao hiệu quả theo dõi và quản lý bệnh nhân VGVRBMT.

Từ khóa: Viêm gan virus B mạn tính, HBV-RNA, HBV-DNA, HBcrAg.

Summary

Objective: To evaluate the correlation between plasma HBV-RNA and HBcrAg levels in CHB patients receiving tenofovir disoproxil fumarate. **Subject and method:** Fifty-six CHB patients undergoing NA therapy were enrolled. Plasma HBV-RNA levels were quantified using real-time RT-PCR (limit of detection [LOD]: 2 log₁₀ copies/mL), and HBcrAg levels were measured by chemiluminescent enzyme immunoassay (LOD: 3 log₁₀ U/mL). Statistical analyses were performed using MedCalc version 23.1.5. **Result:** Plasma HBV-RNA and HBcrAg levels were significantly higher in HBeAg-positive patients compared with HBeAg-negative ones (median 3.74 vs. 2.83 log₁₀ copies/mL; 6.95 vs. 3.28 log₁₀ U/mL; p<0.05). A moderate positive correlation was observed between HBV-RNA and HBcrAg ($r_s = 0.71$; p<0.0001), which was stronger among patients with HBeAg positivity ($r_s = 0.71$ vs. 0.54), high HBsAg levels (≥ 1000 U/mL) ($r_s = 0.74$ vs. 0.68), or undetectable plasma HBV-DNA ($r_s = 0.73$ vs. 0.67). **Conclusion:** Plasma HBV-RNA and HBcrAg are valuable biomarkers for assessing viral transcriptional activity, particularly in patients with undetectable HBV-DNA, and hold potential as routine indicators for treatment monitoring and management of chronic hepatitis B.

Keywords: Chronic hepatitis B, HBV-RNA, HBV-DNA, HbcrAg.

Ngày nhận bài: 24/10/2025, ngày chấp nhận đăng: 12/12/2025

* Tác giả liên hệ: dr.ungd4.vmmu@gmail.com - Học viện Quân y

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Điều trị bệnh viêm gan virus B mạn tính (VGVRBMT) bằng các thuốc đồng đẳng nucleos(t)ide (NAs) hiện là phác đồ được sử dụng phổ biến, tuy nhiên vẫn còn nhiều hạn chế, đặc biệt là tình trạng tái hoạt virus sau khi ngừng thuốc và nguy cơ tiến triển đến các biến chứng nghiêm trọng như xơ gan hoặc ung thư biểu mô tế bào gan^{1,2}. Hơn nữa, Việt Nam là quốc gia có tỉ lệ nhiễm HBV mạn tính trong cộng đồng ở mức khá cao, với khoảng 6,6% dân số nhiễm HBV mạn tính³, và có đến 42% bệnh nhân xơ gan liên quan đến HBV⁴. Trong bối cảnh đó, việc triển khai các xét nghiệm có thể áp dụng thường quy, đồng thời có hiệu quả trong theo dõi đáp ứng điều trị và dự báo biến chứng ở bệnh nhân VGVRBMT là hết sức cần thiết và có ý nghĩa thực tiễn.

Các xét nghiệm được sử dụng thường quy trên lâm sàng như hoạt độ enzyme gan, các dấu ấn sinh học của HBV như HBV-DNA, HBeAg hay HBsAg định lượng đều có những hạn chế nhất định trong đánh giá hiệu quả điều trị và dự báo biến chứng. Nhiều nghiên cứu đã ghi nhận sự giảm mạnh nồng độ HBV-DNA huyết tương ở bệnh nhân VGVRBMT khi điều trị bằng các thuốc kháng virus thế hệ mới như entecavir hoặc tenofovir^{5,6}. Do đó, tình trạng không phát hiện được HBV-DNA trong năm điều trị đầu tiên là tương đối phổ biến ở những bệnh nhân VGVRBMT mới điều trị. Tuy nhiên, việc ức chế tổng hợp HBV-DNA không tác động trực tiếp đến nguồn cccDNA tồn tại trong nhân tế bào gan, dẫn đến việc không thể loại bỏ hoàn toàn cccDNA⁷. Hậu quả là HBV-DNA huyết tương có thể tái xuất hiện sau khi ngừng thuốc NAs⁸.

Bên cạnh đó, nồng độ HBsAg huyết tương cũng được báo cáo như là một yếu tố tiềm năng trong tiên lượng đáp ứng điều trị và biến chứng gặp phải ở bệnh nhân VGVRBMT⁹. Tuy nhiên, do HBsAg thường được sản xuất dư thừa nên giá trị của chỉ dấu này trong phản ánh hoạt động sao chép virus còn hạn chế¹⁰. Nồng độ HBcrAg được ghi nhận là một dấu ấn sinh học có ý nghĩa trong tiên lượng chuyển đảo HBeAg, đáp ứng điều trị và nguy cơ tái hoạt virus sau ngừng thuốc. Xét nghiệm HBcrAg trong máu ngoại vi cũng đã được Bộ Y tế khuyến cáo xem xét sử dụng khi đánh giá khả

năng ngừng điều trị bằng NAs. Mặc dù vậy, HBcrAg chủ yếu có giá trị trong tiên lượng chuyển đảo HBeAg, và các vấn đề liên quan đến kết quả dương tính giả hoặc âm tính giả của xét nghiệm này vẫn cần được tiếp tục nghiên cứu¹¹.

Gần đây, các nghiên cứu đã chỉ ra rằng nồng độ HBV-RNA huyết tương là một dấu ấn sinh học mới, có giá trị trong đánh giá đáp ứng virus, chuyển đảo huyết thanh HBeAg ở bệnh nhân điều trị bằng NAs, đồng thời có mối liên quan chặt chẽ với nguy cơ tái hoạt virus sau khi ngừng thuốc^{12,13}. So với các dấu ấn truyền thống, HBV-RNA phản ánh trực tiếp hơn hoạt động sao chép của virus và tình trạng phiên mã từ cccDNA, qua đó có tiềm năng trở thành chỉ dấu hữu ích trong đánh giá đáp ứng điều trị cũng như dự báo tái hoạt HBV. Tại Việt Nam, đến nay vẫn chưa có nghiên cứu nào đánh giá mối tương quan giữa các dấu ấn sinh học tiềm năng như HBV-RNA và HBcrAg, làm cơ sở cho việc ứng dụng trong thực hành lâm sàng. Do đó, nhằm góp phần làm rõ hơn vai trò lâm sàng của HBV-RNA huyết tương và đánh giá giá trị kết hợp của các dấu ấn virus mới, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này với mục tiêu "*Khảo sát mối tương quan giữa nồng độ HBV-RNA và HBcrAg huyết tương ở bệnh nhân viêm gan virus B mạn tính*".

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

2.1. Đối tượng

Đối tượng là 56 bệnh nhân VGVRBMT đến khám và điều trị tại Khoa Truyền nhiễm, Bệnh viện Quân y 103, Học viện Quân y; thời gian từ tháng 02 đến tháng 10 năm 2025.

Tiêu chuẩn lựa chọn được dựa trên tiêu chuẩn chẩn đoán bệnh VGVRBMT và đang điều trị thuốc kháng virus tenofovir disoproxil fumarate (TDF) theo Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị bệnh viêm gan virus B của Bộ Y tế năm 2019, cụ thể: (1) BN được chẩn đoán xác định mắc bệnh VGVRBMT; (2) Bệnh nhân được chỉ định sử dụng TDF; (3) Bệnh nhân đồng ý tham gia nghiên cứu.

Những bệnh nhân sau đây sẽ bị loại trừ khỏi nghiên cứu, gồm: (1) Phụ nữ đang mang thai hoặc cho con bú, người dưới 18 tuổi; (2) Bệnh nhân mắc các biến chứng nặng về gan như xơ hoặc ung thư

gan; (3) Bệnh nhân có tiền sử dùng nhiều loại thuốc kháng virus; (4) Bệnh nhân không hợp tác.

2.2. Phương pháp

Thiết kế nghiên cứu: theo phương pháp mô tả cắt ngang có phân tích, chọn mẫu theo phương cách thuận tiện.

Thu thập các thông tin bao gồm: Tuổi, giới, triệu chứng lâm sàng, cận lâm sàng.

Kỹ thuật sử dụng:

Định lượng HBV-RNA huyết tương: Sử dụng quy trình realtime RT-PCR định lượng HBV-RNA trong máu ngoại vi bệnh nhân VGVRBMT đã được nhóm nghiên cứu công bố thời gian trước đây¹². Thông tin ngắn gọn về quy trình định lượng HBV-RNA huyết tương: Trên cơ sở phản ứng Real Time RT-PCR, sử dụng cặp mồi đặc hiệu vùng gen S của HBV, với mỗi phiên mã ngược gồm 2 vùng trình tự có vai trò khác biệt giúp chọn lọc tín hiệu khuếch đại từ HBV-RNA; Thí nghiệm được thực hiện lặp lại hai lần cho mỗi mẫu bệnh phẩm; Sử dụng hệ thống Rotor Gene Q (Qiagen) với đường chuẩn được xây dựng bởi dải nồng độ mẫu chuẩn là các chứng HBV-RNA được tổng hợp in-vitro. Ngưỡng phát hiện của quy trình đạt 2 log₁₀copies/ml; độ đặc hiệu 100%.

Định lượng HBcrAg huyết tương: Sử dụng kỹ thuật miễn dịch enzyme hóa phát quang (CLEIA - Chemiluminescence enzyme immunoassay) được thực hiện trên hệ thống Lumipulse G1200. Giới hạn đo lường của hệ thống xét nghiệm là từ 2 log10U/ml đến 7 log10U/ml, những kết quả vượt giới hạn đo sẽ được pha loãng theo hướng dẫn của nhà sản xuất.

Xử lý số liệu

Sử dụng phần mềm MedCalc version 23.1.5 (MedCalc Software Ltd, Ostend, Bỉ). Số liệu được biểu diễn dưới dạng trung vị (Q1-Q3) hoặc trung bình cộng. Sự khác biệt của các nhóm được đánh giá bằng các phép thử kiểm định phù hợp như Mann-Whitney hoặc Student's t. Mối tương quan giữa các biến số được đánh giá bằng hệ số tương quan Pearson/Spearman.

2.3. Đạo đức nghiên cứu

Đề tài tuân thủ các quy định về đạo đức trong nghiên cứu Y học, thông tin về bệnh nhân đều được bảo mật theo đúng quy định (chứng nhận chấp thuận số 50/CNChT – HĐĐĐ ngày 02/06/2025 của Hội đồng Đạo đức trong Nghiên cứu Y Sinh, Bệnh viện Quân y 103, Học viện Quân y). Bệnh nhân không phải chi trả kinh phí các xét nghiệm liên quan.

III. KẾT QUẢ

Bảng 1. Đặc điểm chung của người tham gia nghiên cứu

Đặc điểm		Nhóm chung (n = 56)	Nhóm HBeAg (+) (n = 28)	Nhóm HBeAg (-) (n = 28)	p-value
Tuổi (năm)		44,63 ± 12,75	40,04 ± 0,49	49,21 ± 13,31	0,006
Giới	Nam giới	26 (46,43%)	11 (19,64%)	15 (26,79%)	0,29
	Nữ giới	30 (53,57%)	17 (30,36%)	13 (23,21%)	
Hồng cầu (T/L)		4,91 ± 0,55	4,83 ± 0,61	4,99 ± 0,48	0,27
Bạch cầu (G/L)		6,66 ± 1,87	6,60 ± 1,69	6,71 ± 2,07	0,83
Tiểu cầu (G/L)		234,93 ± 70,26	251,29 ± 72,97	218,58 ± 64,63	0,08
AST (U/L)		31,00 (26,00 - 36,00)	31,00 (25,00 - 46,00)	30,00 (26,00 - 35,00)	0,67
ALT (U/L)		28,00 (21,00 - 37,50)	30,50 (20,50 - 47,50)	27,00 (21,50 - 32,00)	0,23
GGT (U/L)		21,00 (15,00 - 31,00)	19,00 (12,50 - 28,50)	21,50 (16,50 - 35,00)	0,17
Bilirubin TP (μmol/L)		11,15 (8,75 - 15,85)	9,95 (8,10 - 14,90)	13,00 (10,35 - 16,40)	0,06
Bilirubin TT (μmol/L)		2,20 ± 0,93	1,81 ± 1,02	2,23 ± 0,79	0,09

Nhận xét: Trong tổng số 56 người tham gia nghiên cứu, có 50% bệnh nhân có HBeAg dương tính tại thời điểm thu thập mẫu. Những bệnh nhân có HBeAg âm tính cao tuổi hơn so với những bệnh nhân có HBeAg dương tính, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p=0,006$). Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về giới tính và các chỉ tiêu xét nghiệm máu giữa hai nhóm bệnh nhân có HBeAg huyết tương âm tính và dương tính (các $p>0,05$).

Bảng 2. Đặc điểm nồng độ các dấu ấn virus theo nhóm HBeAg dương tính và âm tính

Đặc điểm	Nhóm chung	Nhóm HBeAg (+)	Nhóm HBeAg (-)	p-value
HBsAg (U/ml)	(n = 56) 1009,00 (366,00 - 4376,50)	(n = 28) 1569,50 (934,50 - 10085,00)	(n = 28) 491,50 (297,50 - 1351,00)	0,001
HBcrAg (log ₁₀ U/ml)	(n = 56) 5,25 (3,28 - 6,95)	(n = 28) 6,95 (6,26 - 7,25)	(n = 28) 3,28 (2,80 - 4,10)	<0,0001
HBV-DNA (log ₁₀ copies/ml)	(n = 27) 4,69 ± 2,67	(n = 21) 4,35 ± 2,65	(n = 6) 5,85 ± 2,61	0,23
HBV-RNA (log ₁₀ copies/ml)	(n = 45) 3,12 (2,83 - 4,17)	(n = 28) 3,74 (2,92 - 4,99)	(n = 17) 2,83 (2,67 - 3,19)	0,002

Nhận xét: Những bệnh nhân có HBeAg dương tính có trung vị nồng độ HBV-RNA, HBcrAg và HBsAg huyết tương cao hơn so với những bệnh nhân có HBeAg âm tính (các $p<0,05$). Trái lại, không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về nồng độ HBV-DNA giữa hai nhóm bệnh nhân trên ($p=0,23 > 0,05$).

Bảng 3. Đặc điểm về sự có mặt của acid nucleic HBV huyết tương của người tham gia nghiên cứu

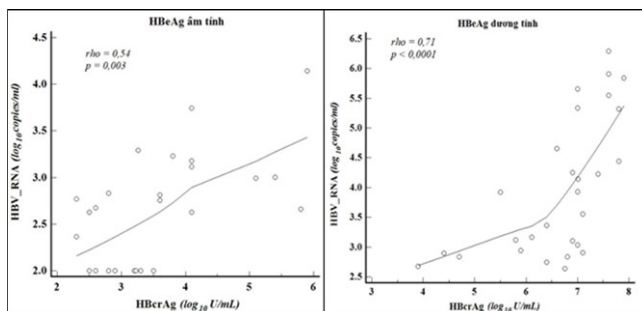
Đặc điểm	n	Dương tính	Âm tính
HBV-RNA	56	45 (80,36%)	11 (19,64%)
HBV-DNA	56	27 (48,21%)	29 (51,79%)

Nhận xét: Trong số 56 bệnh nhân tham gia, có đến 51,79% không phát hiện được HBV-DNA trong máu ngoại vi tại thời điểm nghiên cứu, trong khi tỉ lệ này chỉ là 19,64% đối với HBV-RNA.

Bảng 4. Mối tương quan giữa nồng độ HBV-RNA với HBcrAg, HBV-DNA và HBsAg

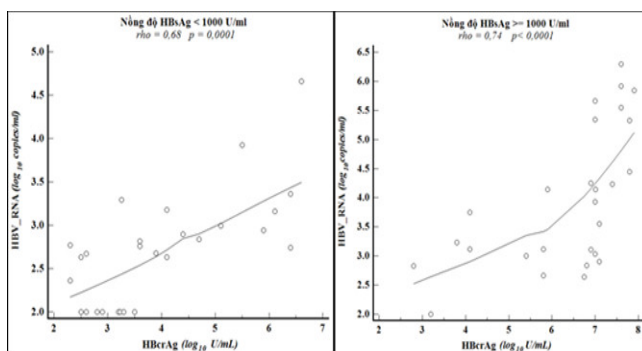
Chỉ tiêu xét nghiệm	HBV-RNA (log ₁₀ copies/ml)	HBV-DNA (log ₁₀ copies/ml)	HBsAg (U/ml)	HBcrAg (log ₁₀ U/ml)
HBV-RNA (log ₁₀ copies/ml)	1	(n = 27) $r_s = 0,34$ $p = 0,08$	(n = 45) $r_s = 0,63$ $p < 0,0001$	(n = 45) $r_s = 0,71$ $p < 0,0001$
HBV-DNA (log ₁₀ copies/ml)	(n = 27) $r_s = 0,34$ $p = 0,08$	1	(n = 27) $r_s = 0,10$ $p = 0,63$	(n = 27) $r_s = -0,11$ $p = 0,58$
HbsAg (U/ml)	(n = 45) $r_s = 0,63$ $p < 0,0001$	(n = 27) $r_s = 0,10$ $p = 0,63$	1	(n = 56) $r_s = 0,69$ $p < 0,0001$
HbcrAg (log ₁₀ U/ml)	(n = 45) $r_s = 0,71$ $p < 0,0001$	(n = 27) $r_s = -0,11$ $p = 0,58$	(n = 56) $r_s = 0,69$ $p < 0,0001$	1

Nhận xét: Nồng độ HBV-RNA huyết tương có mối tương quan thuận, mức độ trung bình với nồng độ HBcrAg ($r_s = 0,71$) và HBsAg ($r_s = 0,63$) huyết tương. Trong khi đó, nồng độ HBV-RNA và HBV-DNA huyết tương không có mối tương quan được ghi nhận ($r_s = 0,34$; $p=0,08$). Trong khi đó, nồng độ HBV-DNA huyết tương không có mối tương quan ghi nhận với nồng độ HBcrAg và HBsAg huyết tương ($p>0,05$).



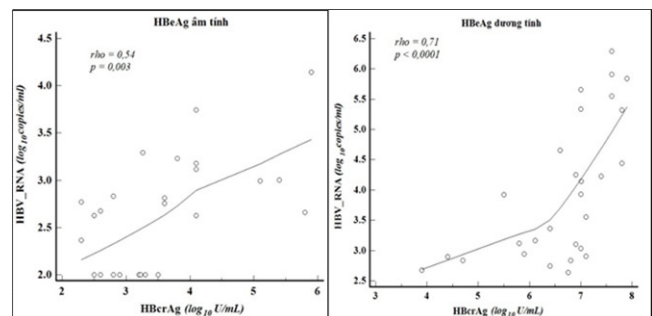
Biểu đồ 1. Mối tương quan giữa nồng độ HBV-RNA với HBcrAg theo HBeAg

Nhận xét: Nồng độ HBV-RNA huyết tương có mối tương quan tốt hơn ở những bệnh nhân có HBeAg dương tính so với những bệnh nhân có HBeAg âm tính tại thời điểm nghiên cứu (hệ số tương quan $r_s = 0,71$ so với $0,54$).



Biểu đồ 2. Mối tương quan giữa nồng độ HBV-RNA với HBcrAg theo HBsAg

Nhận xét: Mối tương quan giữa nồng độ HBV-RNA và HBcrAg huyết tương mạnh hơn ở những bệnh nhân có mức nồng độ HBsAg huyết tương cao (≥ 1000 U/ml) so với những bệnh nhân còn lại (hệ số tương quan r_s là $0,74$ so với $0,68$).



Biểu đồ 3. Mối tương quan giữa nồng độ HBV-RNA với HBcrAg theo sự có mặt của HBV-DNA trong máu ngoại vi

Nhận xét: Trái lại, mối tương quan giữa nồng độ HBV-RNA và HBcrAg huyết tương mạnh hơn những bệnh nhân không phát hiện được HBV DNA trong máu ngoại vi so với những bệnh nhân còn lại (hệ số tương quan r_s là $0,73$ so với $0,67$).

IV. BÀN LUẬN

HBV-RNA và HBcrAg là những dấu ấn virus mới được quan tâm trong thời gian gần đây, có tiềm năng ứng dụng trong theo dõi đáp ứng điều trị, xác định thời điểm ngừng thuốc an toàn và dự báo biến chứng ở bệnh nhân viêm gan virus B mạn tính điều trị bằng NAs. Trong nghiên cứu của chúng tôi trên 56 bệnh nhân VGVRBMT đang điều trị bằng tenofovir disoproxil fumarate, nồng độ HBV-RNA và HBcrAg huyết tương có sự khác biệt rõ rệt giữa hai nhóm bệnh nhân HBeAg dương tính và âm tính tại thời điểm nghiên cứu. Cụ thể, nhóm bệnh nhân có HBeAg dương tính có trung vị nồng độ HBV-RNA và HBcrAg cao hơn đáng kể so với nhóm HBeAg âm tính, trong khi nồng độ HBV-DNA không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa hai nhóm. Sự khác biệt này có thể được lý giải bởi đặc điểm sinh học của HBcrAg và HBV-RNA. HBcrAg phản ánh tổng lượng kháng nguyên HBeAg, HBcAg và p22cr trong máu ngoại vi. Do HBeAg là một thành phần của HBcrAg và liên quan đến hoạt động sao chép mạnh của virus, nên bệnh nhân HBeAg dương tính thường có nồng độ HBcrAg cao hơn ngay cả khi đã điều trị NAs. Tương tự, HBV-RNA huyết tương có nguồn gốc từ HBV pregenomic RNA, phản ánh trực tiếp hoạt động phiên mã của cccDNA; vì vậy nồng độ HBV-RNA cao

hơn ở bệnh nhân HBeAg dương tính là phù hợp với cơ chế bệnh sinh.

Kết quả này tương đồng với các nghiên cứu trước trên bệnh nhân người Việt. Trong một nghiên cứu trên 310 bệnh nhân VGVRBMT điều trị NAs, nồng độ HBcrAg trung bình ở nhóm HBeAg dương tính ($n = 117$) là $5,56 \pm 0,96 \log_{10} \text{U/mL}$, cao hơn đáng kể so với nhóm HBeAg âm tính ($n = 193$) là $3,43 \pm 1,10 \log_{10} \text{U/mL}$ ($p=0,001$)¹⁴. Một nghiên cứu khác trên bệnh nhân điều trị TDF cũng ghi nhận nồng độ HBcrAg ban đầu ở nhóm HBeAg dương tính là $7,14 \pm 0,68 \log_{10} \text{U/mL}$, cao hơn so với nhóm HBeAg âm tính là $5,21 \pm 1,14 \log_{10} \text{U/mL}$ ($p<0,0001$), và sự khác biệt này vẫn duy trì có ý nghĩa tại các thời điểm 3, 6 và 12 tháng sau điều trị¹⁵. Tương tự, một nghiên cứu trên bệnh nhân VGVRBMT điều trị NAs dài hạn ghi nhận nồng độ HBV pgRNA ở nhóm HBeAg dương tính là $4,92 \log_{10} \text{copies/mL}$, cao hơn đáng kể so với nhóm HBeAg âm tính ($3,34 \log_{10} \text{copies/mL}$)¹⁶. Điều này cho thấy nồng độ pgRNA thấp hơn ở nhóm HBeAg âm tính phản ánh sự giảm hoạt động phiên mã của cccDNA sau chuyển đảo huyết thanh HBeAg.

Về mối tương quan giữa nồng độ HBV-RNA và HBcrAg huyết tương, nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận mối tương quan thuận, mức độ trung bình giữa hai dấu ấn này. Mối tương quan trên thể hiện mạnh hơn ở nhóm bệnh nhân có HBeAg dương tính hoặc có nồng độ HBsAg cao ($\geq 1000 \text{U/mL}$), nhưng yếu hơn ở những bệnh nhân vẫn còn phát hiện được HBV-DNA trong máu ngoại vi sau thời gian điều trị bằng NAs. Kết quả này phù hợp với nhiều nghiên cứu quốc tế, cho thấy mối liên hệ ổn định giữa HBV-RNA và HBcrAg trong quá trình điều trị kháng virus. Ở các bệnh nhân chưa điều trị, mối tương quan giữa hai dấu ấn thường mạnh hơn so với mối tương quan giữa HBV-RNA và HBV-DNA. Điển hình là một nghiên cứu trên 246 bệnh nhân người Trung Quốc chưa điều trị ghi nhận hệ số tương quan giữa HBV-RNA và HBcrAg là $r = 0,840$ ($p < 0,001$), cao hơn so với giữa HBV-RNA và HBV-DNA ($r = 0,737$; $p<0,001$)¹⁶. Tuy nhiên, ở nhóm HBeAg âm tính, mối tương quan này hầu như không còn ($r = -0,017$; $p=0,937$)¹⁷. Trong các nghiên cứu trên bệnh nhân đang điều trị NAs, mối tương quan giữa HBV-

RNA và HBcrAg vẫn được duy trì, dù HBV-DNA đã bị ức chế mạnh. Một nghiên cứu cho thấy ở bệnh nhân VGVRBMT điều trị NAs, mối tương quan giữa HBV-RNA và HBcrAg vẫn ở mức cao và ổn định trong suốt quá trình điều trị: $r = 0,892$ tại thời điểm ban đầu, $r = 0,806$ sau 48 tuần và $r = 0,795$ sau 96 tuần ($p<0,001$)¹⁸. Nghiên cứu khác trên 57 bệnh nhân VGVRBMT điều trị trung bình 5,83 năm, không còn phát hiện HBV-DNA ($< 40 \text{ IU/mL}$), vẫn ghi nhận mối tương quan đáng kể giữa HBV-RNA và HBcrAg ($r = 0,629$; $p<0,001$), mạnh hơn so với mối tương quan giữa HBcrAg và HBsAg ($r = 0,469$; $p<0,001$)¹⁹. Sự khác biệt về mức độ tương quan giữa HBV-RNA và HBcrAg ở các nhóm bệnh nhân khác nhau cũng đã được ghi nhận. Nghiên cứu của Mak và cộng sự (2020) trên 142 bệnh nhân VGVRBMT điều trị NAs cho thấy mối tương quan giữa HBV-RNA với HBcrAg và HBsAg mạnh hơn đáng kể ở bệnh nhân HBeAg dương tính so với nhóm âm tính ($r = 0,795$ và $0,719$ so với $0,769$ và $0,386$; $p<0,05$)¹⁸.

Ở các quần thể đặc thù, xu hướng tương tự cũng được quan sát. Nghiên cứu trên 121 phụ nữ mang thai nhiễm HBV mạn tính, chưa điều trị thuốc kháng virus, ghi nhận hệ số tương quan giữa HBcrAg và HBV pgRNA ở nhóm HBeAg dương tính là $0,523$ ($p<0,001$) và tăng dần theo giai đoạn thai kỳ ($r = 0,523$ tại ban đầu; $0,652$ gần sinh; $0,799$ sau sinh; $p<0,001$)²⁰. Trong khi đó, mối tương quan này không có ý nghĩa ở nhóm HBeAg âm tính ($r = 0,37$; $p=0,10$). Ở nhóm trẻ em VGVRBMT có HBeAg dương tính, nghiên cứu trên 111 trường hợp cũng ghi nhận mối tương quan thuận mức độ trung bình giữa HBV-RNA và HBcrAg ($\rho = 0,471$; $p<0,01$), yếu hơn so với tương quan giữa HBV-DNA và HBsAg ($r = 0,584$ và $0,642$)²¹. Điều này có thể liên quan đến sự chưa hoàn thiện của đáp ứng miễn dịch ở trẻ, khiến mức độ phiên mã virus và biểu hiện kháng nguyên chưa ổn định như ở người trưởng thành.

Nhìn chung, kết quả nghiên cứu của chúng tôi về mối tương quan thuận, mức độ trung bình giữa HBV-RNA và HBcrAg tương đồng với các kết quả đã được công bố quốc tế. Điều này góp phần khẳng định vai trò của hai dấu ấn này trong theo dõi đáp ứng điều trị và hoạt động sao chép của HBV ở bệnh

nhân VGVRBMT điều trị bằng NAs, đặc biệt khi HBV-DNA huyết tương đã không còn phát hiện được. Kết quả này củng cố thêm bằng chứng rằng HBV-RNA và HBcrAg là hai dấu ấn sinh học có giá trị trong đánh giá tình trạng đáp ứng virus và hoạt động tồn dư của HBV trong quá trình điều trị NAs.

Trong thực hành điều trị, khi HBV-DNA bị ức chế hoàn toàn, việc định lượng HBV-RNA và HBcrAg có thể cung cấp thông tin thay thế hữu ích về hoạt động virus và hiệu quả khống chế cccDNA. Điều này đặc biệt quan trọng trong bối cảnh Việt Nam - quốc gia có tỷ lệ nhiễm HBV mạn tính cao, nơi việc triển khai các xét nghiệm này ở quy mô thường quy có thể nâng cao chất lượng quản lý và tiên lượng bệnh nhân VGVRBMT. Tuy nhiên, nghiên cứu của chúng tôi cũng còn một số hạn chế, bao gồm cỡ mẫu tương đối nhỏ và chưa theo dõi dọc theo thời gian điều trị. Do đó, các nghiên cứu tiếp theo cần mở rộng quy mô và thiết kế theo dõi dọc để xác định rõ hơn vai trò dự báo dài hạn của HBV-RNA và HBcrAg, cũng như ngưỡng cắt tối ưu trong tiên lượng đáp ứng điều trị và tái hoạt virus sau ngừng thuốc.

V. KẾT LUẬN

Nồng độ HBV-RNA huyết tương có tương quan thuận mức trung bình với HBcrAg ở bệnh nhân viêm gan virus B mạn tính đang điều trị bằng NAs. Mối liên hệ này vẫn được duy trì ngay cả khi HBV-DNA âm tính, gợi ý rằng hoạt động phiên mã của cccDNA vẫn còn tồn tại. Việc định lượng đồng thời HBV-RNA và HBcrAg có thể cung cấp thông tin bổ sung về tình trạng virus và giúp đánh giá chính xác hơn hiệu quả ức chế của thuốc kháng virus. Nghiên cứu góp phần cung cấp dữ liệu nền cho việc ứng dụng các xét nghiệm HBV-RNA và HBcrAg trong thực hành lâm sàng tại Việt Nam.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Kranidioti H, Manolakopoulos S, Khakoo SI (2015) *Outcome after discontinuation of nucleot (s) ide analogues in chronic hepatitis B: relapse rate and associated factors*. Annals of gastroenterology: quarterly publication of the Hellenic Society of Gastroenterology 28(2): 173.
2. Huang ZH, Lu GY, Qiu LX, et al (2022) *Risk of hepatocellular carcinoma in antiviral treatment-naïve chronic hepatitis B patients treated with entecavir or tenofovir disoproxil fumarate: A network meta-analysis*. BMC cancer 22(1): 287.
3. Sheena BS, Hiebert L, Han H et al (2022) *Global, regional, and national burden of hepatitis B, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019*. The Lancet Gastroenterology & Hepatology 7(9): 796-829.
4. Alberts CJ, Clifford GM, Georges D et al *Worldwide prevalence of hepatitis B virus and hepatitis C virus among patients with cirrhosis at country, region, and global levels: A systematic review*. The Lancet Gastroenterology & Hepatology.
5. Lampertico P, Agarwal K, Berg T et al (2017) *EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection*. Journal of hepatology 67(2): 370-398.
6. Viganò M, Puoti M, Lampertico P (2016) *Nucleos (t) ide Analogue Based Therapy and Management of Patients*. Hepatitis B Virus in Human Diseases. Springer: 339-359.
7. Xia Y, Guo H (2020) *Hepatitis B virus cccDNA: Formation, regulation and therapeutic potential*. Antiviral research 180: 104824.
8. Jeng WJ, Sheen IS, Chen YC et al (2013) *Off-therapy durability of response to entecavir therapy in hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B patients*. Hepatology 58(6): 1888-1896.
9. Qiu Yw, Huang Lh, Yang W et al (2016) *Hepatitis B surface antigen quantification at hepatitis B e antigen seroconversion predicts virological relapse after the cessation of entecavir treatment in hepatitis B e antigen-positive patients*. International Journal of Infectious Diseases 43: 43-48.
10. Zhao L, Chen F, Quitt , et al (2021) *Hepatitis B virus envelope proteins can serve as therapeutic targets embedded in the host cell plasma membrane*. Cellular Microbiology 23(12): 13399.
11. Adraneda C, Tan YC, Yeo EJ, Kew GS, Khakpoor A, Lim SG (2022) *A critique and systematic review of the clinical utility of hepatitis B core-related antigen*. Journal of Hepatology. 2022;

12. Nguyen UD, Le Do Q, Vu QAN et al (2023) *Selective detection of HBV pre-genomic RNA in chronic hepatitis B patients using a novel RT-PCR assay.* Clinical and Experimental Medicine 2023: 1-9.
13. Thompson AJ, Jackson K, Bonanzinga S et al (2023) *Baseline serum HBV RNA is associated with the risk of hepatitis flare after stopping nucleoside analog therapy in HBeAg-negative participants.* Hepatology Communications. 7(8).
14. Đặng Thị Bích, Vũ Thị Thu Hương, Nguyễn Thị Vân Hà, và cộng sự (2025) *Sự thay đổi nồng độ HBcrAg trong quá trình điều trị viêm gan B mạn tính bằng thuốc nucleot(s)ide và mối tương quan với các dấu ấn sinh học.* Tạp chí Y học Việt Nam 549(1)doi:10.51298/vmj.v549i1.13538.
15. Phạm Thị Thùy, Nguyễn Thị Vân Hồng (2023) *Khảo sát sự thay đổi của HBcrAg trên bệnh nhân viêm gan B mạn trước và sau điều trị tenofovir disoproxil fumarate 300mg.* Tạp chí Y học Việt Nam 521(1). doi:10.51298/vmj.v521i1.3994
16. Mak L-Y, Wong D, Kuchta A et al (2022) *Hepatitis B virus pre-genomic RNA and hepatitis B core-related antigen reductions at week 4 predict favourable hepatitis B surface antigen response upon long-term nucleos (t) ide analogue in chronic hepatitis B.* Clinical and Molecular Hepatology 29(1): 146.
17. Chen EQ, Wang ML, Tao YC et al (2019) *Serum HB crAg is better than HBV RNA and HB sAg in reflecting intrahepatic covalently closed circular DNA.* Journal of viral hepatitis 26(5): 586-595.
18. Mak LY, Cloherty G, Wong DKH et al (2021) *HBV RNA profiles in patients with chronic hepatitis B under different disease phases and antiviral therapy.* Hepatology 73(6): 2167-2179.
19. Liao H, Liu Y, Li X et al (2019) *Monitoring of serum HBV RNA, HBcrAg, HBsAg and anti-HBc levels in patients during long-term nucleoside/nucleotide analogue therapy.* Antiviral therapy 24(2): 105-115.
20. Wang C-R, Liu X-q, Shen W et al (2024) *Profiles of HBcrAg and pgRNA in pregnant women with chronic HBV under different disease phases and antiviral prophylaxis.* Oxford University Press US 2024:ofae241.
21. Lai X, OuYang W, Li S et al (2024) *Predictive role of early treatment dynamics of HBV RNA and HBcrAg for HBeAg seroconversion in children with chronic hepatitis B.* Journal of Medical Virology 96(5): 29670.