

Mối liên quan giữa miR-122, miR-34a-5p huyết tương và xơ hóa gan do nhiễm HBV mạn tính

Association of plasma miR-122 and miR-34a-5p with HBV-related liver fibrosis

Đỗ Thúy Hạnh¹, Ngô Diệu Hoa¹,
Đào Phương Giang², Trần Khánh Chi¹,
Đặng Thị Ngọc Dung³ và Nghiêm Xuân Hoàn^{2*}

¹Đại học Y Hà Nội,
²Bệnh viện Trung ương Quân đội 108,
³Bệnh viện Quốc tế Mặt trời Hà Nội

Tóm tắt

Mục tiêu: Mô tả mối liên quan giữa mức độ biểu hiện miRNA-122 và miRNA-34a-5p huyết tương với các đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và xác định giá trị chẩn đoán phân biệt xơ hóa gan sớm-trung bình (F0-F2) với xơ hóa gan tiến triển-xơ gan (F3-F4) ở bệnh nhân viêm gan B mạn tính. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang tiến hành trên 135 bệnh nhân viêm gan B mạn tính (70 ca F0-F2 và 65 ca F3-F4 theo FibroScan). Biểu hiện miR-122 và miR-34a-5p được phân tích bằng kỹ thuật RT-qPCR. **Kết quả:** Ở nhóm F3-F4, biểu hiện miR-34a-5p tăng gấp 6,3 lần; trong khi miR-122 giảm 5,8 lần so với nhóm F0-F2 ($p < 0,0001$). Mô hình kết hợp (miR-34a-5p, miR-122 và tiểu cầu) đạt AUC = 0,878, độ nhạy 92,2% và độ đặc hiệu 71,4%; có độ chính xác vượt trội hơn so với sử dụng miRNA riêng lẻ, FIB-4 và APRI. Ngoài ra, miR-34a-5p tương quan nghịch với tiểu cầu, miR-122 tương quan thuận với tải lượng HBV DNA. **Kết luận:** Sự rối loạn ngược chiều của miR-122 và miR-34a-5p phản ánh tiến triển xơ gan, hứa hẹn là dấu ấn sinh học tiềm năng cho chẩn đoán sớm xơ gan liên quan đến HBV. Mô hình kết hợp có thể là phương pháp không xâm lấn hiệu quả để xác định giai đoạn xơ hóa gan.

Từ khoá: Viêm gan B mạn tính, xơ hóa gan, miRNA.

Summary

Objective: To investigate the association between expression plasma levels of miRNA-122 and miRNA-34a-5p with clinical and paraclinical characteristics, and to evaluate their diagnostic value in distinguishing early-moderate liver fibrosis (F0-F2) from advanced fibrosis-cirrhosis (F3-F4) in patients with chronic hepatitis B. **Subject and method:** A cross-sectional descriptive study was conducted on 135 patients with chronic hepatitis B, including 70 cases with F0-F2 and 65 cases with F3-F4 as classified by FibroScan. The expression levels of miR-122 and miR-34a-5p were analyzed using RT-qPCR. **Result:** In the F3-F4 group, miR-34a-5p expression increased 6.3-fold, whereas miR-122 decreased 5.8-fold compared to the F0-F2 group ($p < 0.0001$). A combined model incorporating (miR-34a-5p, miR-122, and platelet count) achieved an AUC=0.878, with a sensitivity of 92.2% and specificity of 71.4%, outperforming individual miRNAs, FIB-4, and APRI. Additionally, miR-34a-5p showed a negative correlation with platelet count, while miR-122 was positively correlated with HBV DNA load. **Conclusion:** The inverse dysregulation of miR-122 and miR-34a-5p in plasma reflects fibrosis progression and represents a

Ngày nhận bài: 7/5/2026, ngày chấp nhận đăng: 13/5/2026

* Tác giả liên hệ: ngheixuanhoan@108-icid.com - Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

promising biomarker for early diagnosis of HBV-related cirrhosis. The combined model may serve as an effective non-invasive method for staging liver fibrosis.

Keywords: Chronic hepatitis B, liver fibrosis, miRNA.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Nhiễm virus viêm gan B (HBV) mạn tính là một trong những vấn đề sức khỏe nghiêm trọng trên toàn cầu¹. Đặc biệt tại Việt Nam, tỷ lệ nhiễm HBV ước tính chiếm > 8% dân số, xếp Việt Nam vào nhóm các quốc gia có gánh nặng HBV cao nhất khu vực Đông Nam Á²; nhóm bệnh nhân nhiễm virus viêm gan B mạn tính (VGBMT), do đó, cần được ưu tiên trong chiến lược chăm sóc sức khỏe cộng đồng. Quá trình xơ hóa gan ở bệnh nhân VGBMT là một tiến trình bệnh lý phức tạp, tiềm ẩn nguy cơ cao dẫn đến xơ gan mất bù và ung thư biểu mô tế bào gan (HCC). Việc phân loại chính xác giai đoạn xơ hóa gan đóng vai trò quan trọng trong điều trị và theo dõi bệnh nhân VGBMT trong thực hành lâm sàng. Hiện nay, các phương pháp không xâm lấn như chỉ số Aspartate aminotransferase trên tiểu cầu (Aspartate Aminotransferase-to-Platelet Ratio Index - APRI) và chỉ số Fibrosis-4 (FIB-4) đang được sử dụng phổ biến. Tuy nhiên, độ nhạy và độ đặc hiệu của các thông số này trong việc nhận diện các giai đoạn xơ hóa sớm hoặc trung gian vẫn còn hạn chế^{3,4}.

Gần đây, microRNA (miRNA) nổi lên như những dấu ấn sinh học đầy tiềm năng giúp chẩn đoán bệnh lý gan mạn tính⁵. miRNA là các RNA nhỏ không mã hóa, dài 18 - 25 nucleotide, tham gia điều hòa hoạt động của gen ở cấp độ sau phiên mã bằng cách liên kết với vùng không mã hóa của gen mục tiêu. Đáng chú ý, miRNA-122 (miR-122) là miRNA biểu hiện phong phú và đặc hiệu nhất ở gan (chiếm khoảng 70% tổng lượng miRNA), đóng vai trò sinh lý thiết yếu trong việc điều hòa sự biệt hóa và phát triển tế bào gan trưởng thành, đồng thời có mối tương tác phức tạp với bộ gen của HBV và ức chế sự sao chép của nó⁶. Trong tiến trình xơ hóa, nhu mô gan bị thay thế bởi mô sẹo không có chức năng, dẫn đến sự suy giảm trầm trọng nguồn tổng hợp miR-122, góp phần làm virus tồn tại dai dẳng và tổn thương tế bào gan. Mặt khác, miRNA-34a-5p (miR-34a-5p) được xem là thành phần quan trọng tham gia điều hòa con đường tín hiệu TGF- β 1/Smad3 và trục p53/SIRT1, liên quan đến đáp ứng stress, apoptosis

và tái cấu trúc mô gan⁷. Những cơ chế này chi phối sự kích hoạt tế bào hình sao ở gan (HSCs) - cỗ máy sản xuất chất nền ngoại bào gây ra xơ hóa.

Tuy nhiên, tại Việt Nam, giá trị của hai miRNA này khi đánh giá mức độ xơ hóa gan ở bệnh nhân VGBMT vẫn chưa được khai thác đầy đủ. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu với mục tiêu: *Mô tả mối liên quan giữa mức độ biểu hiện của miR-122 và miR-34a-5p huyết tương với các đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng, đồng thời xác định giá trị chẩn đoán phân biệt các giai đoạn xơ hóa gan ở bệnh nhân viêm gan B mạn tính.*

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

2.1. Đối tượng

Tiêu chuẩn lựa chọn

Lựa chọn các bệnh nhân viêm gan B mạn tính được chẩn đoán xác định tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 từ tháng 10/2023 đến tháng 12/2025 theo hướng dẫn chẩn đoán, điều trị bệnh viêm gan virus B của Bộ Y tế Việt Nam (quyết định 3310/QĐ-BYT năm 2019), bao gồm: HBsAg và/hoặc HBV DNA dương tính ≥ 6 tháng, hoặc HBsAg dương tính và anti-HBc IgM âm tính². Đồng thời, bệnh nhân được đánh giá mức độ xơ hóa gan dựa trên kết quả siêu âm đo độ đàn hồi gan (FibroScan), với các giai đoạn không xơ hóa (F0), xơ hóa nhẹ (F1, < 7,0Kpa); xơ hóa trung bình/vừa (F2, 7,0 - < 9,5 KPa), xơ hóa nặng (F3, 9,5 - < 11KPa) và xơ gan (F4, ≥ 11 KPa).²

Tiêu chuẩn loại trừ

Loại trừ các bệnh nhân đã điều trị thuốc kháng virus viêm gan B trước khi lấy mẫu máu nghiên cứu; đồng nhiễm HBV với các loại virus viêm gan khác, viêm gan tự miễn, viêm gan xơ gan do rượu hoặc các nguyên nhân khác HBV; bệnh nhân đã được chẩn đoán xác định ung thư biểu mô tế bào gan (HCC), bệnh nhân không đồng ý tham gia nghiên cứu.

Thiết kế và các chỉ số nghiên cứu chính

Thiết kế: Nghiên cứu mô tả cắt ngang.

Cỡ mẫu: 135 bệnh nhân VGBMT được phân loại giai đoạn xơ hóa gan dựa trên Fibroscan. Trong đó: 70 bệnh nhân VGBMT độ xơ hóa gan F0-F2 và 65 bệnh nhân VGBMT độ xơ hóa gan F3-F4.

Biến số/chỉ số nghiên cứu: Mức độ biểu hiện của miR-122 và miR-34a-5p, tuổi, giới, phân loại giai đoạn xơ hóa gan, HBV DNA, Child-Pugh, Fib4, APRI.

2.2. Phương pháp phân tích miRNA

Tách chiết miRNA và tổng hợp cDNA

RNA tổng số được chiết xuất từ 300µl huyết tương bằng phương pháp phenol-chloroform. Nồng độ và độ tinh sạch RNA được đánh giá bằng máy quang phổ NanoDrop™ 2000, mẫu đạt yêu cầu khi mật độ quang A260/A280 = 1,8 - 2,1; nồng độ RNA tổng số $\geq 1,0\text{ng}/\mu\text{l}$. Sau đó, sử dụng RNA để tổng hợp cDNA bằng bộ kit RevertAid First Strand cDNA Synthesis Kit (ThermoFisher) dựa trên hướng dẫn chi tiết của bộ sinh phẩm.

Đánh giá mức độ biểu hiện của miRNA bằng RT-qPCR

Phương pháp Realtime PCR được sử dụng để định lượng tương đối mức độ biểu hiện miRNA trong các mẫu thu được. Phản ứng được thực hiện bằng cách sử dụng SYBR No-ROX Kit master mix (Bioline) với các đoạn mỗi đặc hiệu cho từng miRNA mục tiêu theo hướng dẫn của nhà sản xuất, chạy phân tích trên máy Real-Time PCR Roche LightCycler

480 II. Giá trị chu kỳ ngưỡng Ct (cycle threshold) được ghi nhận và phân tích theo phương pháp định lượng tương đối $2^{-\Delta\Delta C_t}$ của Livak KJ và cộng sự (2001)⁸ với miRNA-16 là miRNA nội chuẩn.

2.3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu được hỗ trợ bởi Quỹ Đổi mới sáng tạo VinIF (VINIF) theo số VINIF.2021.DA00212 và đã được thông qua Hội đồng đạo đức của Viện Nghiên cứu khoa học Y dược lâm sàng 108 (QĐ số No. 3092/HĐĐĐ).

2.4. Xử lý số liệu

Số liệu được thu thập và phân tích bằng phần mềm thống kê y học SPSS Statistics 27.0 và GraphPad Prism 8.0.2. Dữ liệu được biểu thị bằng tỷ lệ (%), trung bình $\pm$ độ lệch chuẩn, hoặc trung vị (khoảng tứ phân vị - IQR) phù hợp cho từng biến. So sánh sự khác biệt giữa các quan sát bằng kiểm định Independent sample T-test hoặc kiểm định Mann Whitney. Phân tích tương quan Spearman để kiểm tra mối liên quan giữa các thông số lâm sàng, cận lâm sàng và biểu hiện miRNA. So sánh giá trị chuẩn đoán bằng cách so sánh diện tích dưới đường cong (AUC) và đánh giá độ nhạy, độ đặc hiệu. Mức ý nghĩa thống kê là p-value $<0,05$, khoảng tin cậy 95%.

III. KẾT QUẢ

3.1. Đặc điểm chung của nhóm đối tượng nghiên cứu

Nghiên cứu được tiến hành trên 70 bệnh nhân VGBMT độ xơ hóa gan nhẹ-vừa F0-F2 và 65 bệnh nhân VGBM độ xơ hóa gan tiến triển F3-F4.

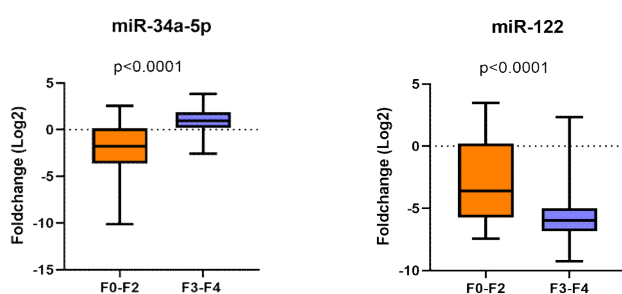
Bảng 1. Đặc điểm chung của nhóm đối tượng nghiên cứu

Đặc điểm		VGBMT F0-F2 (n = 70)	VGBMT F3-F4 (n = 65)	P-value
Tuổi*		40,1 $\pm$ 14,5	51,8 $\pm$ 12,9	<0,001
Giới tính*	Nam	30 (42,9%)	43 (66,2%)	0,009
	Nữ	40 (57,1%)	22 (33,8%)	
HBV DNA* (copies/ml)		1970000 (18350 - 207000000)	83950 (358 - 5880000)	0,022
FIB-4*		0,99 (0,65 - 1,8)	3,23 (2,13 - 6,68)	<0,001
APRI*		0,62 (0,38 - 0,92)	1,20 (0,74 - 2,54)	<0,001
AST (U/l)		47,5 (35,0 - 66,8)	55,5 (37,3 - 98,0)	0,05
ALT (U/l)		67,5 (37,8 - 106)	55,0 (36,3 - 112)	0,588
Tiểu cầu (G/L)*		217 (173 - 255)	135 (78,3 - 186)	<0,001

Khác biệt có ý nghĩa thống kê: *

Nhận xét: Ở bệnh nhân VGBMT, giai đoạn xơ hóa gan F0-F2 có độ tuổi trung bình là 40,1, trong đó tỉ lệ ở nam (42,9%) thấp hơn ở nữ (57,1%). Ngược lại, giai đoạn xơ hóa gan F3-F4 với độ tuổi trung bình là 51,8 có tỉ lệ ở nam (66,2%) cao hơn ở nữ (33,8%). Tải lượng HBV DNA ở nhóm bệnh nhân VGBMT F0-F2 cao hơn so với nhóm F3-F4, $p=0,022$. Các chỉ số FIB-4, APRI ở nhóm bệnh nhân VGBMT F3-F4 có mức trung vị lần lượt là 3,23, 1,20 tăng cao rõ rệt so với nhóm F0-F2 ($p<0,001$). Ngược lại, số lượng tiểu cầu ở nhóm F0-F2 cao hơn so với nhóm F3-F4 ($p<0,001$). Không có sự khác biệt về chỉ số AST, ALT giữa 2 nhóm nghiên cứu.

3.2. Mức độ biểu hiện miR-122 và miR-34a-5p huyết tương theo giai đoạn xơ hóa gan ở bệnh nhân viêm gan mạn tính

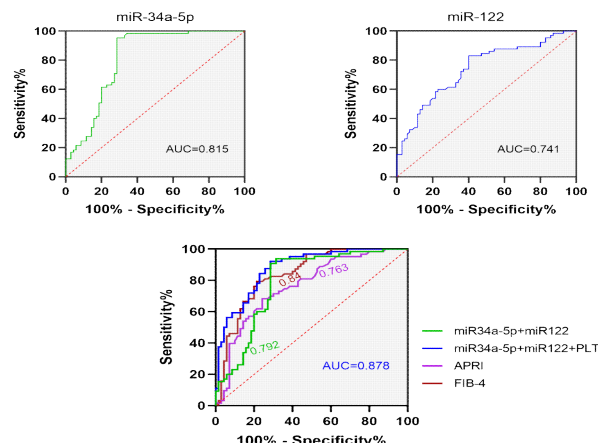


Hình 1. Sự khác biệt trong biểu hiện miR-34a-5p và miR-122 huyết tương theo giai đoạn xơ hóa gan ở bệnh nhân VGBMT

Nhận xét: Ở bệnh nhân VGBMT, mức độ biểu hiện miR-34a-5p huyết tương ở nhóm xơ hóa gan tiến triển F3-F4 cao gấp 6,3 lần nhóm xơ hóa gan nhẹ-vừa F0-F2 ($p<0,0001$). Ngược lại, mức độ biểu

hiện miR-122 ở nhóm F3-F4 thấp hơn 5,8 lần so với nhóm F0-F2 ($p<0,0001$).

3.3. Giá trị phân biệt tình trạng xơ hóa gan ở bệnh nhân VGBMT của miR-34a-5p và miR-122



Hình 2. Đường cong ROC của miR-34a-5p, miR-122 huyết tương riêng lẻ và kết hợp theo độ xơ hóa gan F0-F2 và F3-F4 ở bệnh nhân VGBMT

Nhận xét: Phân tích ROC cho thấy miR-34a-5p có giá trị phân biệt xơ hóa gan tiến triển F3-F4 tốt hơn miR-122, với AUC lần lượt là 0,815 và 0,741. Mô hình kết hợp miR-34a-5p, miR-122 và tiểu cầu đạt hiệu suất cao nhất với AUC = 0,878, độ nhạy 92,2% và độ đặc hiệu 71,4%, vượt trội so với FIB-4 và APRI. Kết quả này gợi ý mô hình phối hợp miRNA với tiểu cầu có tiềm năng ứng dụng như một công cụ không xâm lấn hỗ trợ phân biệt xơ hóa gan tiến triển ở bệnh nhân viêm gan B mạn tính.

Bảng 2. Giá trị chẩn đoán xơ hóa gan tiến triển của miR-34a-5p, miR-122 riêng lẻ và khi kết hợp với các chỉ số khác

Chỉ số	AUC	p	Điểm cắt	Độ nhạy (%)	Độ đặc hiệu (%)
miR-34a-5p	0,815	<0,001	0.90	86,2	71,4
miR-122	0,741	<0,001	0.08	86,2	48,6
miR-34a-5p + miR-122	0,792	<0,001	0.41	87,7	71,4
miR-34a-5p + miR-122 + tiểu cầu	0,878	<0,001	0.347	92,2	71,4
FIB-4	0,840	<0,001	1.43	82,5	67,1
APRI	0,763	<0,001	0.5	90,5	41,4

Nhận xét: Diện tích dưới đường cong của miR-34a-5p AUC = 0,815, 95%CI = 0,740 - 0,890, với độ nhạy 86,2% và độ đặc hiệu 71,4% tại điểm cắt 0,90. Trong khi đó, miR-122 thấp hơn, với AUC = 0,741, 95%CI = 0,658 - 0,825. Khi kết hợp (miR-34a-5p + miR-122) đạt AUC = 0,792, 95%CI = 0,713 - 0,871 có độ nhạy 90,8% và độ đặc hiệu 71,4% tốt hơn miRNA riêng lẻ.

Đồng thời, mô hình kết hợp đa phương thức gồm miR-34a-5p, miR-122 và tiểu cầu mang lại hiệu suất chẩn đoán xơ hóa gan tiến triển cao nhất với AUC=0,878, 95%CI= 0,821 - 0,935. Tại điểm cắt 0,347, có độ nhạy 92,2% và độ đặc hiệu 71,4%, vượt trội hơn FIB-4 (AUC = 0,840; độ nhạy 82,5%; độ đặc hiệu 67,1%) và APRI (AUC = 0,763; độ nhạy 90,5%; độ đặc hiệu 41,4%).

4.4. Mối tương quan giữa biểu hiện miRNA-34a-5p và miRNA-122 huyết tương với một số đặc điểm cận lâm sàng ở bệnh nhân VGBMT

Bảng 3. Mối tương quan giữa sự biểu hiện của miRNA-34a-5p và miRNA-122 huyết tương với một số chỉ số xét nghiệm ở bệnh nhân VGBMT

Đặc điểm	miR-34a-5p		miR-122	
	Hệ số tương quan Spearman (r)	p	Hệ số tương quan Spearman (r)	p
HBV DNA	-0,089	0,375	0,244	0,014
ALT	0,019	0,827	0,079	0,365
AST	0,082	0,348	-0,003	0,974
Tiểu cầu	-0,299	<0,001	0,128	0,142

Nhận xét: Phân tích tương quan Spearman cho thấy mối liên quan nghịch chiều, mức độ yếu, giữa sự biểu hiện miRNA-34a-5p huyết tương với số lượng tiểu cầu ($r = -0,299$; $p < 0,001$) ở bệnh nhân VGBMT. Trong khi đó, miRNA-122 huyết tương có mối tương quan thuận, mức độ yếu với tải lượng HBV DNA ($r = 0,244$; $p = 0,014$) ở nhóm bệnh nhân VGBMT được nghiên cứu.

IV. BÀN LUẬN

Những phát hiện của nghiên cứu này gợi ý rằng xơ hóa gan tiến triển ở bệnh nhân viêm gan B mạn không được phản ánh đầy đủ bởi một chỉ dấu đơn lẻ, mà là bởi một mô hình đa chiều gồm tín hiệu tổn thương tế bào gan, điều hòa phân tử và biến đổi huyết học. Việc miR-34a-5p tăng và miR-122 giảm ở nhóm F3-F4 so với F0-F2 cho thấy hai trục sinh học đi theo hướng đối nghịch nhưng bổ sung cho nhau: Một mặt là tăng cường đáp ứng stress và apoptosis, mặt khác là suy giảm chức năng và biệt hóa của tế bào gan. Trên nền đó, mô hình phối hợp miR-34a-5p, miR-122 và số lượng tiểu cầu đạt AUC 0,878, cao hơn so với từng miRNA đơn lẻ cũng như các chỉ số không xâm lấn thường dùng như APRI và FIB-4. Mặc

dù mức cải thiện so với FIB-4 không quá lớn, mô hình phối hợp cho độ nhạy cao hơn rõ rệt (92,2%) trong khi vẫn duy trì được độ đặc hiệu chấp nhận được. Điều này có ý nghĩa trong thực hành lâm sàng, đặc biệt trong bối cảnh mục tiêu ưu tiên là hạn chế bỏ sót bệnh nhân có xơ hóa gan tiến triển.

Kết quả về miR-122 của nghiên cứu hiện tại phù hợp với hướng bằng chứng từ các cohort HBV trước đây. Wang và cộng sự (2019)⁹ ghi nhận miR-122-5p huyết tương đơn độc đạt AUC 0,783 cho ngưỡng $\geq$ F3, trong khi panel 7 miRNA đạt AUC 0,889 cho $\geq$ F3 và 0,904 cho $\geq$ F2, cho thấy chiến lược tổ hợp thường ổn định hơn chỉ dấu đơn lẻ. Tương tự, Appourchaux và cộng sự (2016)¹⁰ xây dựng mô hình phối hợp miR-122, miR-222, ALP và số lượng tiểu cầu ở bệnh nhân viêm gan B mạn tính, ghi nhận AUC khoảng 0,86, cao hơn so với APRI và FIB-4. Một cohort sinh thiết gan khác ở HBV cũng ghi nhận mức miR-122 huyết thanh thấp hơn ở bệnh nhân có xơ hóa tiến triển và được cải thiện thêm giá trị dự báo khi phối hợp với WFA(+) -M2BP¹¹. Như vậy, dữ liệu của chúng tôi không đi ngược y văn, mà củng cố thêm một thông điệp nhất quán: miR-122 có giá trị

nhưng hiệu năng tối ưu chỉ xuất hiện khi nó được đặt trong một mô hình đa biến. Đối với miR-34a, dữ liệu lâm sàng trong viêm gan mạn nhìn chung ủng hộ xu hướng tăng mức độ biểu hiện tuần hoàn song hành với mức độ xơ hóa và hoạt hóa trục SIRT1/p53, như được mô tả bởi Li và cộng sự - 2020¹². Tuy nhiên, một số mô hình thực nghiệm trên tế bào hình sao lại gợi ý hiệu ứng ngược chiều của miR-34a-5p đối với TGF- β /Smad3, cho thấy vai trò của miR-34a có thể phụ thuộc mạnh vào loại mẫu phân tích, loại tế bào đích và bối cảnh bệnh lý cụ thể.

Về cơ chế, sự tăng miR-34a-5p trong tuần hoàn có thể phản ánh tình trạng stress và apoptosis của tế bào gan trong quá trình xơ hóa. Tian và cộng sự (2016)¹³ cho thấy trục miR-34a/SIRT1/p53 được hoạt hóa trong gan xơ và chủ yếu biểu hiện ở tế bào gan hơn là ở HSC. Sự hoạt hóa trục này thúc đẩy apoptosis tế bào gan, từ đó gián tiếp hoạt hóa HSC và quá trình sinh xơ. Ngược lại, miR-122 là miRNA có tính đặc hiệu cao, có vai trò duy trì biệt hóa tế bào gan, điều hòa chuyển hóa và kìm hãm tín hiệu sinh xơ. Li và cộng sự - 2013¹⁴ chứng minh rằng giảm miR-122 làm tăng tăng sinh HSC, tăng biểu hiện α -SMA, fibronectin, TGF- β và thúc đẩy trưởng thành collagen qua đích P4HA1. Đồng thời, giảm biểu hiện của miR-122 trong nhiễm VGBMT còn có thể làm tăng sao chép virus thông qua trục cyclin G1/p53, tạo thuận lợi cho tồn lưu virus và kéo dài tình trạng viêm. Vì vậy, giảm miR-122 ở giai đoạn F3-F4 nhiều khả năng không chỉ phản ánh giảm khối lượng, tính toàn vẹn tế bào gan mà còn biểu hiện một vi môi trường thuận lợi cho xơ hóa. Thực tế rằng miR-122 có thể tăng trong giai đoạn viêm gan đang hoạt động nhưng lại giảm khi xơ hóa đã tiến triển giúp giải thích vì sao các nghiên cứu trước đây đôi khi cho kết quả không hoàn toàn đồng nhất.

Điểm đáng chú ý của mô hình hiện tại là giá trị biến thiên của tiểu cầu. Nếu hai miRNA chủ yếu phản ánh tổn thương và thay đổi ở mức tế bào gan, thì tiểu cầu lại phản ánh hậu quả huyết động của xơ gan tiến triển như tăng áp lực tĩnh mạch cửa, cường lách và giảm sản xuất thrombopoietin. Chính tính “không trùng lặp” về sinh học này có thể giải thích vì sao mô hình ba biến vượt mô hình chỉ gồm miRNA.

Về lâm sàng, mô hình phối hợp miRNA và tiểu cầu có thể hỗ trợ đánh giá thêm nguy cơ xơ hóa gan tiến triển, đặc biệt trong trường hợp Fibroscan chưa sẵn có hoặc khi APRI và FIB-4 cho kết quả chưa rõ ràng. Cách tiếp cận này phù hợp với định hướng mở rộng điều trị và ưu tiên phát hiện bệnh gan tiến triển bằng phương pháp không xâm lấn trong khuyến cáo 2024 của Tổ chức Y tế thế giới⁴.

Để đảm bảo tính chính xác trong việc đánh giá sự thay đổi biểu hiện miRNA do quá trình xơ hóa gan ở bệnh nhân VGBMT, nghiên cứu này đã chủ động loại trừ các bệnh nhân HCC. Vì miR-122 và miR-34a-5p đều liên quan chặt chẽ đến quá trình bệnh sinh ung thư biểu mô tế bào gan, việc tập trung thuần túy vào nhóm VGBMT có xơ hóa giúp triệt tiêu yếu tố nhiễu gây ra bởi HCC. Mặc dù mô hình kết hợp (miR-34a-5p, miR-122 và tiểu cầu) cho hiệu suất chẩn đoán ấn tượng, xét nghiệm định lượng miR-122 và miR-34a-5p sử dụng trong nghiên cứu này là xét nghiệm thăm dò, chưa đạt chuẩn hóa In Vitro Diagnostic (IVD), các giá trị điểm cắt xác định qua đường cong ROC chỉ mang tính gợi ý về tiềm năng chẩn đoán, chưa thể áp dụng trực tiếp vào thực hành lâm sàng. Do đó, trước khi triển khai, mô hình cần được thẩm định độc lập trên quần thể đa trung tâm, hiệu chỉnh trên nhóm bệnh nhân đã và chưa điều trị kháng virus. Bên cạnh đó, các hạn chế của nghiên cứu bao gồm thiết kế cắt ngang, cỡ mẫu còn vừa phải, chuẩn tham chiếu là FibroScan thay vì sinh thiết gan, và chưa có chuẩn hóa đầy đủ cho biến thiên tiền phân tích của xét nghiệm miRNA. Đây là điểm then chốt, vì định lượng miRNA tuần hoàn vẫn chịu ảnh hưởng đáng kể của xử lý mẫu, tách chiết RNA, tình trạng tan huyết và phương pháp chuẩn hóa nội/ngoại chuẩn.

V. KẾT LUẬN

Ở bệnh nhân viêm gan B mạn tính, biểu hiện miR-34a-5p huyết tương tăng rõ rệt, trong khi miR-122 giảm đáng kể ở nhóm xơ hóa gan tiến triển-xơ gan F3-F4 so với nhóm xơ hóa gan nhẹ-vừa F0-F2. Đặc biệt, mô hình kết hợp miR-34a-5p, miR-122 và số lượng tiểu cầu cho hiệu suất phân biệt giai đoạn xơ hóa gan tiến triển tốt hơn FIB-4 và APRI. Sự phối

hợp giữa các dấu ấn miRNA huyết tương và chỉ số huyết học thường quy có thể là một hướng tiếp cận không xâm lấn tiềm năng, hỗ trợ đánh giá mức độ xơ hóa gan ở bệnh nhân viêm gan B mạn tính trong tương lai.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. WHO (2026) *Guidelines for the prevention, diagnosis, care and treatment for people with chronic hepatitis B infection*. Accessed <https://www.who.int/publications/i/item/9789240090903>
2. Quyết định 3310/QĐ-BYT 2019 hướng dẫn chẩn đoán điều trị bệnh viêm gan vi rút B. Accessed May 7, 2026. <https://thuvienphapluat.vn/van-ban/The-thao-Y-te/Quyết-dinh-3310-QĐ-BYT-2019-huong-dan-chan-doan-dieu-tri-bệnh-viêm-gan-vi-rút-B-419819.aspx>.
3. Xiao G, Yang J, Yan L (2015) *Comparison of diagnostic accuracy of aspartate aminotransferase to platelet ratio index and fibrosis-4 index for detecting liver fibrosis in adult patients with chronic hepatitis B virus infection: A systemic review and meta-analysis*. *Hepatology* 61(1): 292-302. doi:10.1002/hep.27382.
4. Liguori A, Zoncapè M, Casazza G, Easterbrook P, Tsochatzis EA (2025) *Staging liver fibrosis and cirrhosis using non-invasive tests in people with chronic hepatitis B to inform WHO 2024 guidelines: A systematic review and meta-analysis*. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology* 10(4): 332-349. doi:10.1016/S2468-1253(24)00437-0.
5. Jin BX, Zhang YH, Jin WJ et al (2015) *MicroRNA panels as disease biomarkers distinguishing hepatitis B virus infection caused hepatitis and liver cirrhosis*. *Sci Rep* 5: 15026. doi:10.1038/srep15026
6. Hu J, Xu Y, Hao J, Wang S, Li C, Meng S (2012) *MiR-122 in hepatic function and liver diseases*. *Protein Cell* 3(5): 364-371. doi:10.1007/s13238-012-2036-3.
7. Zhao M, Qi Q, Liu S et al (2022) *MicroRNA-34a: A novel therapeutic target in fibrosis*. *Front Physiol* 13:895242. doi:10.3389/fphys.2022.895242.
8. Livak KJ, Schmittgen TD (2001) *Analysis of relative gene expression data using real-time quantitative PCR and the 2- $\Delta\Delta CT$ method*. *Methods* 25(4): 402-408.
9. Wang TZ, Lin DD, Jin BX, Sun XY, Li N (2019) *Plasma microRNA: A novel non-invasive biomarker for HBV-associated liver fibrosis staging*. *Exp Ther Med* 17(3): 1919-1929. doi:10.3892/etm.2018.7117
10. Appourchaux K, Dokmak S, Resche-Rigon M et al (2016) *MicroRNA-based diagnostic tools for advanced fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis B and C*. *Sci Rep* 6: 34935. doi:10.1038/srep34935.
11. Nakamura M, Kanda T, Jiang X et al (2017) *Serum microRNA-122 and Wisteria floribunda agglutinin-positive Mac-2 binding protein are useful tools for liquid biopsy of the patients with hepatitis B virus and advanced liver fibrosis*. *PLoS One* 12(5): 0177302. doi:10.1371/journal.pone.0177302.
12. Li X, Zhang W, Xu K, Lu J (2020) *miR-34a promotes liver fibrosis in patients with chronic hepatitis via mediating Sirt1/p53 signaling pathway*. *Pathol Res Pract* 216(5): 152876. doi:10.1016/j.prp.2020.152876.
13. Tian XF, Ji FJ, Zang HL, Cao H (2016) *Activation of the miR-34a/SIRT1/p53 signaling pathway contributes to the progress of liver fibrosis via inducing apoptosis in hepatocytes but not in HSCs*. *PLoS One* 11(7): 0158657. doi:10.1371/journal.pone.0158657.
14. Li J, Ghazwani M, Zhang Y et al (2013) *miR-122 regulates collagen production via targeting hepatic stellate cells and suppressing P4HA1 expression*. *Journal of Hepatology* 58(3): 522-528. doi:10.1016/j.jhep.2012.11.011.