

Mối liên quan giữa nồng độ CTLA-4 huyết tương với các giai đoạn tiến triển bệnh gan ở bệnh nhân nhiễm virus viêm gan B mạn tính

The relationship between plasma CTLA-4 concentration and liver disease progression stages in patients with chronic hepatitis B virus infection

Phạm Thị Minh Huyền
và Nghiêm Xuân Hoàn*

Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

Tóm tắt

Mục tiêu: Phân tử điểm kiểm soát miễn dịch CTLA-4 ức chế sự hoạt hóa của tế bào lympho T, đóng vai trò quan trọng trong bệnh sinh, tiến triển của nhiều bệnh truyền nhiễm và ung thư. Nghiên cứu này nhằm đánh giá mối liên quan giữa nồng độ CTLA-4 hòa tan trong huyết tương (sCTLA-4) với các giai đoạn tiến triển bệnh gan ở bệnh nhân nhiễm virus viêm gan B mạn tính. **Đối tượng và phương pháp:** Nồng độ sCTLA-4 huyết tương được định lượng bằng phương pháp elisa trong nghiên cứu cắt ngang có nhóm chứng gồm: 74 bệnh nhân viêm gan mạn tính, 76 bệnh nhân xơ gan, 72 bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan và 72 người khỏe mạnh làm nhóm chứng. **Kết quả:** Nồng độ sCTLA-4 huyết tương ở nhóm bệnh nhân cao hơn có ý nghĩa so với nhóm chứng; tăng dần ở nhóm viêm gan mạn tính, xơ gan và ung thư gan. Nồng độ sCTLA-4 tương quan thuận với chỉ dấu đánh giá mức độ tổn thương gan như AST, ALT, Fib-4. **Kết luận:** Nồng độ sCTLA-4 tăng ở các giai đoạn tiến triển của bệnh gan liên quan với nhiễm virus viêm gan B. sCTLA-4 có thể là một dấu ấn miễn dịch tuần hoàn hỗ trợ trong quản lý bệnh nhân nhiễm HBV mạn tính.

Từ khóa: sCTLA-4, HBV, viêm gan B mạn tính.

Summary

Objective: The immune checkpoint molecule CTLA-4 inhibits the activation of T lymphocytes, which plays a crucial role in the pathogenesis of various infectious diseases and cancers. We conducted a study to evaluate the relationship between sCTLA-4 levels and liver disease progression in HBV infectious patients. **Subject and method:** sCTLA-4 levels were quantified using commercial ELISA kits in a cross-sectional study with a control group including chronic hepatitis (n = 74), liver cirrhosis (n = 76), hepatocellular carcinoma (n = 72), and 72 healthy individuals. **Result:** Plasma sCTLA-4 levels were higher in HBV patients than in the control group, increasing progressively from the chronic hepatitis, cirrhosis, and hepatocellular carcinoma groups. The plasma level of sCTLA-4 was positively correlated with hepatic inflammation markers such as ALT, AST, and Fib-4. **Conclusion:** Elevated sCTLA-4 levels are seen in advanced stages of liver disease associated with hepatitis B virus infection. Soluble CTLA-4 may serve as a complementary circulatory immune marker in the management of patients with chronic HBV infection.

Keywords: sCTLA-4, HBV, chronic hepatitis B virus.

Ngày nhận bài: 11/5/2026, ngày chấp nhận đăng: 23/6/2026

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

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Nhiễm virus viêm gan B (HBV) mạn tính là một trong những thách thức y tế lớn nhất trên phạm vi toàn cầu. Mặc dù đã có vaccine hiệu quả, các thuốc kháng virus có khả năng ức chế sao chép HBV, gánh nặng bệnh tật liên quan đến HBV vẫn rất lớn do tỷ lệ nhiễm mạn tính cao, tỷ lệ được chẩn đoán và điều trị còn hạn chế, cũng như nguy cơ tiến triển âm thầm trong nhiều năm trước khi có triệu chứng xơ gan, ung thư gan. Theo ước tính của Tổ chức Y tế thế giới có khoảng 254 triệu người nhiễm HBV mạn tính (khoảng 3,5% dân số toàn cầu) và 1,1 triệu người tử vong do các biến chứng của nhiễm HBV. Nhiễm HBV có thể dẫn đến các biểu hiện lâm sàng khác nhau bao gồm viêm gan cấp, viêm gan mạn tính, xơ gan và ung thư gan. Xơ gan và ung thư gan là nguyên nhân ngày càng gia tăng gánh nặng bệnh tật và tử vong¹.

Mặc dù nhiều yếu tố ảnh hưởng tới diễn biến lâm sàng và hậu quả của nhiễm HBV, ngày càng nhiều các bằng chứng thuyết phục cho rằng đáp ứng miễn dịch tế bào đóng vai trò quan trọng nhất trong quá trình sinh bệnh học của nhiễm HBV thông qua hoạt động của tế bào lympho T CD8+ và CD4+, đặc biệt là tế bào T CD8+ đặc hiệu HBV². Sự suy kiệt chức năng miễn dịch của tế bào lympho T là cơ chế chính dẫn đến sự tồn tại dai dẳng của HBV trong cơ thể và thúc đẩy sự phát triển xơ gan, ung thư gan sau thời gian dài nhiễm HBV. Các nghiên cứu đã cho thấy sự suy kiệt chức năng miễn dịch của tế bào lympho T gây ra bởi mức độ biểu hiện quá mức của các phân tử điểm kiểm soát tín hiệu miễn dịch: CTLA-4, PD-1, TIM-3... trên tế bào T đặc hiệu HBV³⁻⁵. Trong các phân tử điểm kiểm soát miễn dịch của tế bào lympho T, CTLA-4 là ứng viên tiềm năng nhất. Chúng có tác động sinh học lên nhiều mặt của cơ thể và kéo dài trong suốt cuộc đời của tế bào lympho T⁶.

CTLA-4 là thành viên của đại gia đình các globulin miễn dịch được biểu hiện trên tế bào lympho T hoạt hóa cùng với protein đồng kích thích của tế bào T là CD28. Cả CTLA-4 và CD28 đều gắn vào CD80 (B7-1) và CD86 (B7-2) trên tế bào trình diện kháng nguyên nhưng CTLA-4 gắn với ái lực lớn hơn và độ bám dính mạnh hơn CD28. Trong khi CD28 gắn vào CD80/CD86 thì truyền tín hiệu kích

thích, CTLA-4 cạnh tranh với CD28 để gắn vào CD80/CD86, kết quả là tế bào T không có đủ tín hiệu đồng kích thích cần thiết để hoạt hóa, dẫn đến giảm tiết interleukin, giảm quá trình sinh sôi của tế bào T và kết quả là tăng chết theo chương trình⁷. Vai trò ức chế miễn dịch của CTLA-4 đã được chứng minh trong thực nghiệm⁸, cũng như trong nhiều bệnh đặc biệt là truyền nhiễm: Sốt rét⁷, nhiễm HIV⁷, nhiễm HBV⁸ và ung thư⁹. Các nghiên cứu gần đây cho thấy ngoài dạng gắn màng (mCTLA-4), CTLA-4 còn có dạng hòa tan (sCTLA-4) tồn tại trong huyết tương và dịch cơ thể. sCTLA được tạo ra từ sự phân cắt của mCTLA-4 dưới tác dụng của các enzyme cắt protein, hoặc được dịch mã từ mARN của biến thể nối thiếu exon 3 mã hóa cho đoạn xuyên màng¹⁰. sCTLA-4 cũng có chức năng ức chế sự hoạt hóa của tế bào lympho T tương tự như dạng gắn màng¹¹. Tuy nhiên, nghiên cứu về vai trò của sCTLA-4 trong các bệnh truyền nhiễm nói chung và ở bệnh nhân nhiễm HBV mạn tính còn rất hạn chế và chủ yếu là các nghiên cứu quy mô nhỏ, thiếu nhóm so sánh đa tầng bao phủ toàn bộ phổ bệnh lý từ viêm gan B mạn tính, xơ gan, ung thư gan. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu "Mối liên quan giữa nồng độ CTLA-4 huyết tương và các giai đoạn tiến triển bệnh gan ở bệnh nhân nhiễm virus viêm gan B mạn tính" với mong muốn cung cấp thêm bằng chứng về mối liên quan của sCTLA-4 với diễn biến lâm sàng của bệnh nhân nhiễm HBV mạn tính, cũng như góp phần cung cấp thêm công cụ hữu ích trong việc quản lý bệnh nhân nhiễm HBV mạn tính.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

2.1. Đối tượng

Nghiên cứu được tiến hành trên 294 đối tượng nghiên cứu gồm 222 bệnh nhân nhiễm HBV (74 bệnh nhân viêm gan B mạn tính, 76 bệnh nhân xơ gan và 72 bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan) phù hợp với tiêu chuẩn chẩn đoán theo "Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị viêm gan virus B - Bộ Y tế Việt Nam 2019"¹², "Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị ung thư tế bào gan nguyên phát - Bộ Y tế Việt Nam 2020"¹³ và nhóm chứng gồm 72 người khỏe mạnh lựa chọn từ đợt kiểm tra sức khỏe định kỳ hàng năm

có kết quả xét nghiệm sinh hóa, huyết học trong khoảng tham chiếu. Đối tượng nghiên cứu gồm cả nam và nữ, từ 18 tuổi, đến khám và điều trị tại Bệnh viện TWQĐ 108 từ tháng 4/2020 đến tháng 10/2023.

Tất cả các đối tượng tham gia nghiên cứu đều được xét nghiệm anti-HCV, anti-HIV để loại trừ đồng nhiễm HCV, HIV bằng phản ứng Elisa (Diagnostic automation/Cortez Diagnostics, Inc., Woodland Hills, California, USA).

2.2. Phương pháp

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu cắt ngang có nhóm chứng.

2.2.2. Cỡ mẫu

Phương pháp chọn mẫu thuận tiện.

2.2.3. Quy trình nghiên cứu

Các đối tượng nghiên cứu được lấy máu tại thời điểm đến khám tại Bệnh viện TWQĐ 108, thực hiện các xét nghiệm sinh hóa, huyết học, miễn dịch còn 2 ml máu chống đông EDTA để thực hiện định lượng sCTLA-4 được tách huyết tương và lưu ở -80°C đến khi được phân tích.

Nồng độ sCTLA-4 được định lượng bằng phương pháp Elisa sử dụng kit Human CTLA-4 Elisa (kit ab264616, Abcam, Berlin-Đức), theo khuyến cáo của nhà sản xuất trên máy ELx808 (BioTek, Mỹ) tại

Khoa Miễn dịch - Bệnh viện TWQĐ 108. Giới hạn phát hiện: 13,2pg/mL. Tất cả các mẫu đều được đo 2 lần để đảm bảo sự chính xác của kết quả.

$$APRI = AST (U/LN) / \text{số lượng tiểu cầu} (10^9/L) \times 100$$

(ULN là giới hạn trên của khoảng tham chiếu của của AST: Upper limit of normal AST).

$$Fib-4 \text{ score} = [\text{tuổi (năm)} \times AST (U/L)] / \{\text{số lượng tiểu cầu} (10^9/L) \times [ALT (U/L)]^{1/2}\}.$$

2.2.4. Phân tích thống kê

Sử dụng phần mềm SPSS 25.0 để phân tích thống kê. Kiểm định sự khác biệt của 2 biến định lượng, phân phối không chuẩn bằng kiểm định Mann Whitney test, kiểm định sự khác biệt của 3 biến định lượng phân phối không chuẩn bằng kiểm định Kruskal Wallis test. Đánh giá mối tương quan giữa 2 biến định lượng phân phối không chuẩn bằng hệ số tương quan Spearman. Tất cả các phân tích cho kết quả có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

2.3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu được chấp thuận bởi Bệnh viện TWQĐ 108, Hội đồng Đạo đức nghiên cứu y sinh học Trường Đại học Y Hà Nội số 64/GCN-HĐĐĐNCYYSSH-ĐHYHN 25/3/2020. Nghiên cứu được thực hiện phù hợp với các nguyên tắc đạo đức trong nghiên cứu y sinh học trên người.

III. KẾT QUẢ

3.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Bảng 1: Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

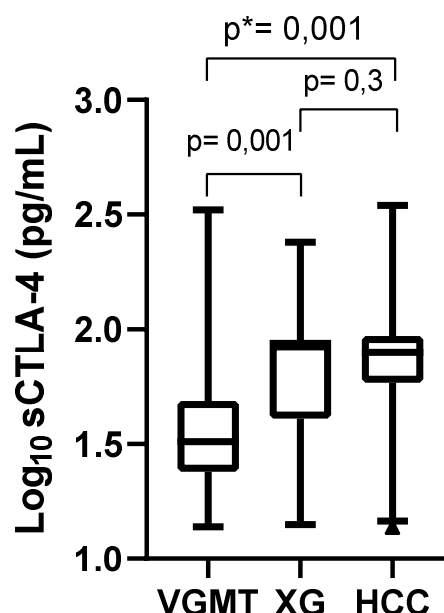
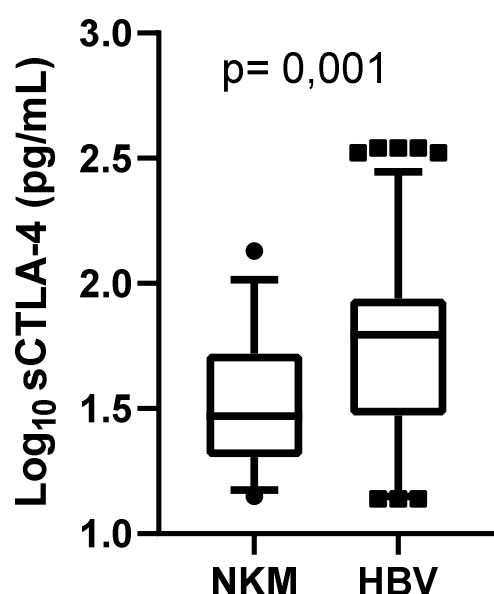
Đặc điểm	NKM (n = 72)	VGMT (n = 74)	XG (n = 76)	HCC (n = 72)	p
Tuổi	42 [19 - 69]	42 [20 - 74]	57 [29 - 76]	62 [34 - 85]	0,001
Giới Nam	37 (51,4%)	60 (81,1%)	60 (78,9%)	66 (91,7%)	0,001
BC (G/L)	7,0 [4,2 - 10,2]	6,8 [4,1 - 17,4]	6,4 [2,1 - 28,6]	6,4 [2,5 - 15,9]	0,07
HC (T/L)	4,7 [4,1 - 6,1]	4,9 [3,3 - 6,1]	4,2 [1,9 - 5,9]	4,8 [3,2 - 6,6]	0,001
TC (G/L)	264 [133 - 422]	199 [99 - 395]	104 [21 - 417]	152,5 [39 - 435]	0,001
Prothrombin (%)		90 [14 - 120]	56 [18 - 103]	85 [46 - 117]	0,001
AST (U/L)	21 [14,7 - 38]	269 [27 - 1703]	100 [30 - 2055]	88 [34 - 1497]	0,001
ALT (U/L)	19 [6 - 39]	512,5 [19 - 4926]	74 [17 - 1482]	65,5 [18 - 916]	0,001
Bil-T (μmol/L)	11,2 [5,1 - 22,4]	38,6 [9,8 - 492,8]	59,3 [7,5 - 598,6]	22,9 [7,8 - 437,6]	0,001

Đặc điểm	NKM (n = 72)	VGMT (n = 74)	XG (n = 76)	HCC (n = 72)	p
Albumin (g/L)	44,6 [41,3 - 46]	37,9 [25,9 - 46,5]	31,3 [22,6 - 48,7]	37,1 [25,6 - 45,1]	0,001
HBV-DNA (copies/mL)		403*10 ⁴ [100-989 × 10 ⁶]	564 × 10 ³ [100-989 × 10 ⁶]	14,3*10 ⁴ [100-504 × 10 ⁶]	0,09
AFP (IU/mL)		9,34 [1,9 - 287,3]	12,9 [1,8 - 1660]	497,7 [3,0 - 524080]	0,001

NKM: Người khỏe mạnh, VGMT: Viêm gan mạn tính, XG: Xơ gan, HCC: Ung thư gan.

Nhận xét: Ở các nhóm bệnh nhân giới nam chiếm ưu thế, tuổi trung vị tăng dần theo mức độ tiến triển của bệnh gan. Các chỉ số phản ánh tổn thương gan và chức năng gan như: AST, ALT, nồng độ albumin, bilirubin, AFP khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các nhóm bệnh với $p < 0,05$ (Kruskall Wallis test).

3.2. Nồng độ sCTLA-4 ở các nhóm bệnh nhân nghiên cứu



Hình 1. Nồng độ sCTLA-4 giữa nhóm người khỏe mạnh và nhóm bệnh nhân **Hình 2.** Nồng độ sCTLA-4 giữa các nhóm bệnh nhân

Chú thích: Biểu đồ thể hiện giá trị trung vị và khoảng của Log₁₀ sCTLA-4, p tính theo MannWhitney test, p* tính theo Kruskal Wallis test. NKM: Người khỏe mạnh, VGMT: Viêm gan mạn tính, XG: Xơ gan, HCC: Ung thư gan.

Nhận xét: Nồng độ sCTLA-4 ở nhóm người khỏe mạnh và nhóm bệnh nhân tương ứng là 29,45 [13,9 - 136,1] pg/mL; 61,86 [14,1 - 343,5] pg/mL, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p=0,001$. Trong nhóm bệnh nhân, nồng độ sCTLA-4 có xu hướng tăng theo mức độ tiến triển của bệnh gan. Giá trị trung vị và khoảng của sCTLA-4 là 32,18 [14,1 - 329,0] pg/mL ở nhóm viêm gan B mạn; 77,68 [14,1-237,6] pg/mL ở nhóm xơ gan; và 80,0 [14,1-343,5] pg/mL ở nhóm HCC.

3.3. Tương quan giữa sCTLA-4 và các chỉ số tổn thương gan

Bảng 2. Tương quan giữa nồng độ sCTLA-4 và các chỉ số đánh giá mức độ nặng của bệnh gan

Chỉ số	n	Hệ số tương quan r	p
AST	222	0,32	0,001
ALT	222	0,37	0,001
Bilirubin toàn phần	210	0,01	0,8
Albumin	173	0,1	0,17
APRI	210	0,12	0,09
Fib-4	210	0,2	0,004

p: Hệ số tương quan Spearman

Nhận xét: Nồng độ sCTLA-4 tương quan thuận mức độ trung bình với hoạt độ AST, ALT và tương quan thuận mức độ yếu với chỉ số đánh giá xơ gan Fib-4.

3.4. Nồng độ sCTLA-4 theo tình trạng HBeAg

Bảng 3. Nồng độ sCTLA-4 theo tình trạng HBeAg

Chỉ số	HBeAg âm tính (n = 72)	HBeAg dương tính (n = 106)	p
sCTLA-4 (pg/mL)	39,2 [13,9-150,2]	48,5 [17,9-329]	0,14

Nhận xét: Nồng độ sCTLA-4 ở nhóm bệnh nhân HBeAg dương tính cao hơn nhóm bệnh nhân HBeAg âm tính, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p=0,14$ (Mann Whitney test).

IV. BÀN LUẬN

Các phân tử điểm kiểm soát miễn dịch hoạt động như những người gác cổng giúp điều chỉnh sự hoạt hóa miễn dịch một cách tinh tế. Tuy nhiên trong các bệnh mạn tính, với sự kích thích lặp đi lặp lại của kháng nguyên dẫn tới sự tăng biểu hiện các phân tử điểm kiểm soát miễn dịch dẫn tới tình trạng suy kiệt của tế bào lympho T, làm giảm khả năng tạo ra phản ứng miễn dịch hiệu quả của vật chủ để chống lại tác nhân gây bệnh. Vì vậy, các phân tử điểm kiểm soát miễn dịch đóng vai trò quan trọng trong bệnh sinh, tiến triển của nhiều bệnh nhiễm trùng mạn tính như: HBV, HIV, lao, HP...¹⁴. Trong số các điểm kiểm soát miễn dịch, CTLA-4 đóng vai trò quan trọng ức chế sự hoạt hóa của tế bào lympho T⁶. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này để đánh giá mối liên quan giữa nồng độ CTLA-4 hòa tan (sCTLA-4) với tiến triển bệnh gan ở bệnh nhân nhiễm virus viêm gan B mạn tính. Nghiên cứu được tiến hành trên 222 bệnh nhân nhiễm virus viêm gan

B mạn tính ở các giai đoạn bệnh khác nhau: 74 bệnh nhân viêm gan B mạn tính, 76 bệnh nhân xơ gan và 72 bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan và 72 người khỏe mạnh làm nhóm chứng. Nghiên cứu thu được một số kết quả như sau:

Nồng độ sCTLA-4 ở nhóm bệnh nhân cao hơn có ý nghĩa so với nhóm chứng khỏe mạnh (Hình 1) và trong nhóm bệnh nhân nồng độ sCTLA-4 tăng dần ở nhóm viêm gan B mạn, xơ gan và ung thư biểu mô tế bào gan (Hình 2). Về mặt bệnh sinh, nồng độ sCTLA-4 tăng ở bệnh nhân HBV có cơ sở sinh học hợp lý. Đáp ứng miễn dịch tế bào mà chủ yếu là các tế bào lympho T đóng vai trò quan trọng trong việc loại bỏ virus viêm gan B. Trong khi đó, CTLA-4 cạnh tranh với CD28 để gắn vào CD80/CD86 (B7), dẫn tới tế bào lympho T không nhận được tín hiệu đồng kích thích cần thiết để hoạt hóa, do đó tế bào lympho T mất chức năng tiêu diệt HBV. Tổn thương gan kéo dài, phá hủy hàng rào biểu mô, giải phóng các cytokine viêm như IL-17, TNF- α , IFN- γ ... dẫn tới sự sản xuất quá mức collagen và các protein chất nền ngoại bào khác, kết quả hình thành sẹo xơ thay thế cho mô bị tổn thương và quá trình xơ hóa gan tiếp tục tiến triển dẫn đến xơ gan và ung thư gan¹⁵. Do đó sự tăng biểu hiện CTLA-4 đồng hành

với việc tăng mức độ suy kiệt của tế bào lympho T và mức độ trầm trọng của tổn thương gan trong nhiễm HBV mạn tính. Dạng hòa tan của CTLA-4, dù không gắn màng, vẫn có tiềm năng sinh học trong điều biến tương tác B7-CD28/CTLA-4 và có thể phản ánh mức độ ức chế miễn dịch toàn thân¹⁰. Vì vậy, tăng sCTLA-4 trong huyết tương có thể được xem như biểu hiện của trạng thái ức chế miễn dịch kéo dài trong bệnh gan mạn tính do HBV. Kết quả của chúng tôi cũng phù hợp với nghiên cứu của Cao J và cộng sự trong đó nồng độ sCTLA-4 tăng dần từ người mang HBV không triệu chứng, viêm gan mạn, xơ gan đến ung thư biểu mô tế bào gan; đồng thời sCTLA-4 liên quan với tiến triển bệnh từ viêm gan mạn sang xơ gan, từ xơ gan sang HCC và liên quan với thời gian sống ở bệnh nhân HCC¹⁶. Nghiên cứu của Darmadi và cộng sự cũng ghi nhận nồng độ sCTLA-4 huyết thanh liên quan với tiến triển bệnh ở bệnh nhân nhiễm HBV mạn tính, tương quan thuận với ALT và bilirubin toàn phần¹⁷. Như vậy, kết quả nghiên cứu đã cung cấp dữ liệu về nồng độ sCTLA-4 trong một quần thể bệnh nhân Việt Nam với nhóm bệnh được phân tầng theo ba trạng thái lâm sàng quan trọng trong thực hành: Viêm gan mạn, xơ gan và ung thư gan.

Một phát hiện đáng chú ý là sCTLA-4 tương quan thuận với AST và ALT. Điều này gợi ý rằng sCTLA-4 có liên quan với mức độ tổn thương tế bào gan. Kết quả này một lần nữa khẳng định kết luận của một số nghiên cứu trước đây cho thấy nồng độ sCTLA-4 tăng liên quan tăng ALT ở bệnh nhân nhiễm HBV mạn tính^{18,19} hay nồng độ sCTLA-4 tăng liên quan với tải lượng virus viêm gan B⁸. Tuy nhiên, AST và ALT phản ánh tổn thương tế bào gan nhưng không đặc hiệu cho cơ chế miễn dịch và trong các giai đoạn bệnh muộn, AST, ALT có thể không tương xứng với mức độ suy giảm chức năng gan. Do đó, tương quan mức độ trung bình giữa sCTLA-4 với AST, ALT là bằng chứng ủng hộ mối liên hệ sinh học giữa sCTLA-4 và hoạt động viêm hoặc tổn thương gan, nhưng chưa đủ để khẳng định giá trị tiên lượng độc lập. Sự tương quan thuận giữa sCTLA-4 và chỉ số Fib-4 dù mức độ yếu nhưng có ý nghĩa thống kê. Fib-4 tích hợp tuổi, AST, ALT và số lượng tiểu cầu, do đó phản ánh một phần gánh nặng xơ hóa gan trong bệnh gan mạn tính. Mối liên quan này phù hợp với

quan sát rằng nồng độ sCTLA-4 tăng cao hơn ở nhóm xơ gan và HCC. Tuy nhiên, sCTLA-4 không tương quan có ý nghĩa với APRI trong bộ dữ liệu hiện tại. Sự khác biệt giữa Fib-4 và APRI có thể liên quan đến cấu trúc công thức, độ nhạy khác nhau đối với tuổi và tiểu cầu, hoặc đặc điểm phân bố bệnh nhân trong từng nhóm.

HBeAg được biết đến là chỉ số phản ánh mức độ sao chép và hoạt động của virus viêm gan B trong cơ thể²⁰. Tuy nhiên, khi phân tích nồng độ sCTLA-4 ở nhóm bệnh nhân HBeAg dương tính (106 bệnh nhân) và nhóm HBeAg âm tính (72 bệnh nhân), kết quả cho thấy không có sự khác biệt có ý nghĩa về nồng độ sCTLA-4 (Bảng 3). Gợi ý rằng HBeAg có thể không phải là yếu tố quan trọng trong việc điều chỉnh sự biểu hiện các phân tử điểm kiểm soát miễn dịch như CTLA-4.

Tóm lại kết quả nghiên cứu cho thấy nồng độ sCTLA-4 tăng tương ứng mức độ trầm trọng của các giai đoạn bệnh ở bệnh nhân nhiễm HBV mạn tính, nồng độ sCTLA-4 có mối tương quan thuận với hoạt độ enzyme đánh giá mức độ tổn thương gan ALT, AST và chỉ số đánh giá mức độ xơ hóa gan Fib-4. Những kết quả này khẳng định vai trò quan trọng của sCTLA-4 trong sinh bệnh học của nhiễm HBV mạn tính và gợi ý tiềm năng ứng dụng như một dấu ấn miễn dịch tuần hoàn bổ sung cho các chỉ số sinh hóa và virus học trong quản lý bệnh nhân HBV mạn tính. Mặc dù nghiên cứu có một số kết quả ban đầu như trên nhưng vẫn còn một số hạn chế: thiết kế nghiên cứu cắt ngang chỉ cho phép đánh giá mối liên quan tại một thời điểm, chưa đánh giá được khả năng dự báo tiến triển bệnh theo thời gian. Nghiên cứu chưa khảo sát đồng thời nồng độ CTLA-4 dạng gắn màng (mCTLA-4) do khó khăn trong việc thu thập mẫu mô gan. Nghiên cứu tiến hành trên cỡ mẫu nhỏ vì vậy hạn chế trong việc phân nhóm bệnh nhân chi tiết hơn trong quá trình phân tích: phân nhóm HBeAg theo giai đoạn bệnh, phân tích HBV-DNA theo nhóm trước điều trị và sau điều trị thuốc kháng virus, phân nhóm tuổi... Vì vậy, cần nghiên cứu với cỡ mẫu lớn hơn, thiết kế nghiên cứu toàn diện hơn để làm rõ hơn cơ chế và các ứng dụng lâm sàng của sCTLA-4 trong quản lý bệnh nhân nhiễm HBV mạn tính.

V. KẾT LUẬN

Nồng độ sCTLA-4 tăng ở các giai đoạn tiến triển của bệnh gan liên quan với nhiễm virus viêm gan B. sCTLA-4 có thể là một dấu ấn miễn dịch tuần hoàn hỗ trợ trong quản lý bệnh nhân nhiễm HBV mạn tính.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Ray G (2024) *Functional cure of chronic hepatitis B- hope or hype?* World J Hepatol 16(9): 1199-1205. doi:10.4254/wjh.v16i9.1199
2. Chang JJ, Lewin SR (2007) *Immunopathogenesis of hepatitis B virus infection.* ImmunolCell Biol 85(1): 16-23. doi:10.1038/sj.icb.7100009
3. Bertoletti A, Ferrari C (2016) *Adaptive immunity in HBV infection.* J Hepatol 64(1):S71-S83. doi:10.1016/j.jhep.2016.01.026
4. Rehmann B (2013) *Pathogenesis of chronic viral hepatitis: differential roles of T cells and NK cells.* Nat Med 19(7): 859-868. doi:10.1038/nm.3251
5. Fisicaro P, Valdatta C, Massari M et al (2012) *Combined blockade of programmed death-1 and activation of CD137 increase responses of human liver T cells against HBV, but not HCV.* Gastroenterology 143(6): 1576-1585 e4. doi:10.1053/j.gastro.2012.08.041
6. Waldman AD, Fritz JM, Lenardo MJ (2020) *A guide to cancer immunotherapy: From T cell basic science to clinical practice.* Nature Reviews Immunology 20(11): 651-668. doi:10.1038/s41577-020-0306-5
7. Wykes MN LS (2018) *Immune checkpoint blockade in infectious diseases.* Nat Rev Immunol 18(2): 91-104. doi:10.1038/nri.2017.112
8. Schurich A, Khanna P, Lopes AR et al (2011) *Role of the coinhibitory receptor cytotoxic T lymphocyte antigen-4 on apoptosis-prone CD8 T cells in persistent hepatitis B virus infection.* Hepatology 53(5): 1494-503. doi:10.1002/hep.24249
9. Dyck L, KHG M (2017) *Immune checkpoints and their inhibition in cancer and infectious diseases.* Eur J Immunol 47(5): 765-779. doi:10.1002/eji.201646875
10. Khan M, Arooj S, (2021) *Soluble B7-CD28 family inhibitory immune checkpoint proteins and anti-cancer immunotherapy.* Front Immunol. 2021;12(651634)doi:10.3389/fimmu.2021.651634
11. Kennedy PT, Saulters EL, Duckworth AD et al (2024) *Soluble CTLA-4 attenuates T cell activation and modulates anti-tumor immunity.* Mol Ther 32(2): 457-468. doi:10.1016/j.ymthe.2023.11.028
12. Bộ Y tế (2019) Quyết định về việc ban hành hướng dẫn chẩn đoán và điều trị bệnh viêm gan virus B.
13. Bộ Y tế (2020) *Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị ung thư biểu mô tế bào gan*, tr. 11-14.
14. King HAD SR L (2024) *Immune checkpoint inhibitors in infectious disease.* Immunol Rev 328(1): 350-371. doi:10.1111/imr.13388
15. Kisseleva T, Brenner D (2021) *Molecular and cellular mechanisms of liver fibrosis and its regression.* Nat Rev Gastroenterol Hepatol 18(3): 151-166. doi:10.1038/s41575-020-00372-7
16. Cao J, Zhang L, Huang S et al (2011) *Aberrant production of soluble co-stimulatory molecules CTLA-4 and CD28 in patients with chronic hepatitis B.* Microb Pathog 51(4): 262-267. doi:10.1016/j.micpath.2011.06.003
17. Darmadi D, Lindarto D, Siregar J et al (2023) *Association between serum cytotoxic t lymphocyte antigen (CTLA)-4 level and disease progression in patients with chronic hepatitis B.* Med Arch. 77(2): 142-145. doi:10.5455/medarh.2023.77.142-145
18. Wang D, Du Q, Luo G et al (2017) *Aberrant production of soluble inducible T cell co-stimulator and soluble programmed cell death protein 1 in patients with chronic hepatitis B.* Mol Med Rep 16(6): 8556-8562. doi:10.3892/mmr.2017.7630.
19. Wang L, Li N, Fan X et al (2020) *Circulating CTLA-4 levels and CTLA4 polymorphisms associate with disease condition and progression and hepatocellular carcinoma patients' survival in chronic hepatitis B virus infection.* Int Immunopharmacol 82(106377)doi:10.1016/j.intimp.2020.106377
20. European Association for the Study of the Liver (2017) *Electronic address: Easloffice@easloffice.eu EAftSotL. EASL 2017 clinical practice guidelines on the management of hepatitis B virus infection.* J Hepatol 67(2): 370-398.