

gặp nhiều lần so với người không có yếu tố nguy cơ. Do vậy, việc tích hợp đánh giá đa yếu tố vào các buổi khám sức khỏe định kỳ, đặc biệt tại các trạm y tế xã, sẽ nâng cao hiệu quả sàng lọc và phòng ngừa.

Ngoài ra, kết quả này cũng có giá trị lớn trong hoạch định chính sách. Việc cải tạo nhà ở phù hợp với người cao tuổi, tăng cường ánh sáng, lắp đặt tay vịn, cải tạo nền nhà chống trượt và tổ chức các lớp hướng dẫn sử dụng thuốc hợp lý là các can thiệp thiết thực có thể triển khai với chi phí hợp lý tại cộng đồng nông thôn.

## V. KẾT LUẬN

Trong số 600 người cao tuổi tham gia nghiên cứu, nhóm tuổi 70–79 chiếm tỷ lệ cao nhất (48,8%), tiếp theo là nhóm 60–69 và nhóm từ 80 tuổi trở lên. Về giới tính, nữ giới chiếm 65,2%. Tỷ lệ nguy cơ té ngã cao (BBS  $\geq 45$ ) là 29,5%. Các yếu tố nguy cơ ghi nhận gồm: BMI thấp; bệnh lý nền như đột quỵ, tim mạch, trầm cảm, giảm thị lực; hoạt động thể lực không đủ; môi trường sống không an toàn như lối đi chật hẹp, cầu thang thiếu ánh sáng, không sử dụng giày dép, bề mặt cầu thang, tay vịn cầu thang, sàn nhà, kệ bếp không đủ an toàn.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Hà Thị Vân Anh và cộng sự (2023)**, "Đánh giá tình trạng ngã và các biến cố bất lợi sau ngã ở người bệnh cao tuổi", Tạp chí Nghiên cứu Y học, 165(4): p. 137-147.
2. **Bộ Y tế (2020)**, Phòng chống té ngã ở người cao tuổi, Công thông tin điện tử Bộ Y tế.
3. **Nguyễn Thị Mỹ Dung, et al. (2022)**, "Nguy cơ té ngã ở người cao tuổi tại Thành phố Đồng Xoài, tỉnh Bình Phước và các yếu tố liên quan năm 2022", Tạp chí Y Dược học Cần Thơ, (50): p. 129-136.
4. **Trần Thị Hậu (2022)**, Nguy cơ ngã và một số yếu tố liên quan trên người bệnh cao tuổi điều trị nội trú tại Bệnh viện Lão khoa Trung ương, Luận văn thạc sĩ, Trường Đại học Y Hà Nội, Hà Nội.
5. **Değer, T.B., et al. (2019)**, "The relationship of balance disorders with falling, the effect of health problems, and social life on postural balance in the elderly living in a district in Turkey", Geriatrics, 4(2): p. 37.
6. **National Institute for Health and Care Excellence (2013)**, Falls in older people: assessing risk and prevention.
7. **Salari, N., et al. (2022)**, "Global prevalence of falls in the older adults: a comprehensive systematic review and meta-analysis", Journal of orthopaedic surgery and research, 17(1): p. 334.
8. **World Health Organization (2008)**, Ageing and life course, family and community health : WHO global report on falls prevention in older age, World Health Organization.

## MỐI LIÊN QUAN GIỮA BIẾN THỂ GEN NTCP S267F VÀ ĐẶC ĐIỂM CẬN LÂM SÀNG Ở BỆNH NHÂN VIÊM GAN B MẠN, XƠ GAN VÀ UNG THƯ BIỂU MÔ TẾ BÀO GAN CÓ HBsAg (+)

Phạm Xuân Huy<sup>1</sup>, Nguyễn Tiến Mạnh<sup>1</sup>, Thirumalaisamy P. Velavan<sup>2</sup>,  
Trần Thị Thu Hiền<sup>2</sup>, Đào Thị Huyền<sup>2</sup>, Nguyễn Linh Toàn<sup>1\*</sup>

### TÓM TẮT

**Mục tiêu:** Đánh giá mối liên quan giữa biến thể gen NTCP S267F và một số đặc điểm cận lâm sàng ở bệnh nhân (BN) viêm gan B (VGB) mạn, xơ gan và ung thư biểu mô tế bào gan (UTBMTBG) có HbsAg (+). **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang trên 429 BN nhiễm vi rút viêm gan B (HBV) mắc bệnh lý gan, điều trị tại Bệnh viện Quân y 103 và Bệnh viện Trung ương Quân đội 108. Nhóm nghiên cứu bao gồm 102 BN VGB mạn, 96 BN xơ gan và 231 BN UTBMTBG. **Kết quả:** BN UTBMTBG mang biến thể S267F (kiểu gen CT), có tỷ lệ tăng GGT cao hơn và nồng độ HBV-DNA thấp hơn so với nhóm VGB mạn có

cùng kiểu gen,  $p < 0,05$ . Trong nhóm đối tượng có kiểu gen hoang dã (CC), BN xơ gan có tỷ lệ tăng AST (84,4%) cao hơn đáng kể so với nhóm VGB mạn (65,6%),  $p < 0,05$ . Phần lớn BN UTBMTBG kiểu gen CC có chỉ số bilirubin TP, %Prothrombin ở mức bình thường (77,5% và 89,5), đồng thời có nồng độ HBV-DNA thấp và tỷ lệ AFP  $> 400\text{ng/ml}$  cao hơn so với nhóm xơ gan và VGB mạn. Phân tích trên từng nhóm BN cho thấy, không có mối liên quan giữa biến thể gen NTCP S267F và các chỉ số sinh hóa (AST, ALT, GGT, bilirubin TP, %Prothrombin, Urê, Creatinin và Glucose), huyết học (số lượng bạch, hồng cầu, tiểu cầu) cũng như nồng độ HBV-DNA và AFP. **Kết luận:** Nồng độ GGT ở BN UTBMTBG mang kiểu gen CT cao hơn đáng kể so với nhóm VGB mạn cùng kiểu gen, sự khác biệt này không được quan sát thấy ở nhóm mang kiểu gen CC. Không cho thấy mối liên quan trực tiếp giữa biến thể NTCP S267F và các thông số cận lâm sàng trong nhóm BN mắc VGB mạn, xơ gan và UTBMTBG có HbsAg (+).

**Từ khóa:** Ung thư biểu mô tế bào gan; HBV; NTCP S267F; Cận lâm sàng; AFP; HBV-DNA

<sup>1</sup>Học viện Quân y

<sup>2</sup>Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Linh Toàn

Email: toannl@vmmu.edu.vn

Ngày nhận bài: 26.5.2025

Ngày phản biện khoa học: 25.6.2025

Ngày duyệt bài: 29.7.2025

**SUMMARY****ASSOCIATION BETWEEN THE NTCP S267F VARIANT AND PARACLINICAL CHARACTERISTICS IN PATIENTS WITH HBV- ASSOCIATED CHRONIC HEPATITIS, LIVER CIRRHOSIS, AND HEPATOCELLULAR CARCINOMA**

**Objectives:** To evaluate the association between the NTCP S267F variant and specific paraclinical characteristics in patients with chronic hepatitis B (CHB), liver cirrhosis (LC), and hepatocellular carcinoma (HCC) who are HBsAg (+). **Subjects and Methods:** A cross-sectional descriptive study was conducted on 429 patients infected with hepatitis B virus (HBV) who received treatment at the 103 Military Hospital and the 108 Military Central Hospital. The study groups included 102 patients with CHB, 96 with LC, and 231 with HCC. **Results:** HCC patients with the S267F variant (CT genotype) had a higher percentage of elevated GGT and lower HBV-DNA levels compared to CHB group with the same genotype ( $p < 0.05$ ). In the group with the wild-type NTCP (CC genotype), LC patients showed a significantly higher percentage of elevated AST (84.4%) than the CHB group (65.6%) ( $p < 0.05$ ). The majority of HCC patients with the CC genotype had total bilirubin and %prothrombin within normal ranges (77.5% and 89.5%, respectively), along with lower HBV-DNA levels and a higher proportion of AFP  $> 400$  ng/mL compared to the LC and CHB groups. In subgroup analyses, no association was found between the NTCP S267F gene variant and biochemical parameters (AST, ALT, GGT, total bilirubin, prothrombin, Urea, Creatinine, and Glucose), hematological parameters (white blood cell, red blood cell, and platelet counts), or HBV-DNA and AFP levels. **Conclusion:** The GGT levels were significantly higher in HCC patients with the CT genotype compared to the CHB group with the same genotype, this difference was not observed in the group with the CC genotype. No direct association was found between the NTCP S267F variant and paraclinical parameters in HBV-Associated patients with CHB, LC or HCC.

**Keywords:** Hepatocellular carcinoma; Liver cirrhosis; Hepatitis B virus (HBV); NTCP S267F; Paraclinical parameters; AFP; HBV-DNA.

**I. ĐẶT VẤN ĐỀ**

Hiện nay, nhiễm HBV vẫn đang là tình trạng phổ biến tại Việt Nam với tỷ lệ nhiễm HBV mạn tính khoảng 9,2% [1]. Diễn biến tự nhiên của bệnh là quá trình tương tác phức tạp của các yếu tố virus, môi trường và vật chủ. Hầu hết người trưởng thành mắc VGB cấp tính sẽ hồi phục hoàn toàn, chỉ khoảng 5 đến 10% không loại bỏ được vi rút và tiến triển thành người mang mầm bệnh không triệu chứng hoặc VGB mạn tính [2]. Sự xâm nhập và nhân lên của HBV kích hoạt hàng loạt phản ứng và tổn thương tế bào gan kéo dài dẫn đến các biến chứng trầm trọng hơn như xơ gan và ung thư gan. Quá trình

xâm nhập được khởi động khi vùng tận cùng N protein vỏ PreS1 của HBV sẽ liên kết đặc hiệu với thụ thể polypeptide đồng vận chuyển natri taurocholate (NTCP- Na+/taurocholate co-transporting polypeptide), được mã hóa bởi gen SLC10A. Gần đây, biến thể S267F (rs2296651, c.800C>T) trên gen SLC10A1 được chứng minh là có tác dụng bảo vệ, hạn chế nhiễm trùng HBV và có thể làm giảm nguy cơ tiến triển xơ gan hoặc UTBMTBG [3]. Cơ chế bảo vệ này được chứng minh là do biến thể S267F có khả năng làm thay đổi cấu trúc protein NTCP, từ đó làm giảm ái lực liên kết với protein PreS1, giảm hiệu quả xâm nhập của virus. Ngoài ra, một số nghiên cứu ghi nhận mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa biến thể S267F và các chỉ số sinh hóa gan như AST, bilirubin... Điều này gợi ý, ngoài việc hạn chế sự xâm nhập của virus, biến thể S267F còn có thể gây ra biến đổi sinh học đặc trưng hoặc ảnh hưởng đến sự nhân lên của virus. Đáng chú ý, tại Việt Nam, biến thể S267F phổ biến với tần suất 16%, cao hơn so với tỷ lệ 3% đến 9% ở các quần thể châu Á khác [3], [4]. Tỷ lệ lưu hành cao của S267F và HBV cho thấy tầm quan trọng của việc nghiên cứu mở rộng để làm rõ vai trò của đa hình này trong tiến triển bệnh gan liên quan đến HBV. Do đó, nghiên cứu này nhằm mục đích làm rõ mối liên quan giữa biến thể NTCP S267F và đặc điểm cận lâm sàng, tập trung vào vai trò tiềm tàng của nó trong sự phát triển các bệnh lý gan liên quan đến HBV.

**II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU**

**2.1. Đối tượng nghiên cứu:** Nghiên cứu được thực hiện trên 429 BN nhiễm HBV, gồm 231 BN UTBMTBG, 96 BN xơ gan và 102 BN VGB mạn. Các đối tượng nghiên cứu là BN điều trị nội trú tại Bệnh viện Quân y 103 và Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 trong khoảng thời gian từ tháng 01 năm 2021 đến tháng 2 năm 2025.

**Tiêu chuẩn chẩn đoán:**

- UTBMTBG: Chẩn đoán xác định dựa trên hướng dẫn của Bộ Y tế ban hành năm 2020 [5], khi thỏa mãn một trong hai điều kiện

+ Hình ảnh điển hình trên phim chụp cắt lớp vi tính ổ bụng có cản quang hoặc cộng hưởng từ ổ bụng có cản từ + AFP  $\geq 20$  ng/mL hoặc

+ Có bằng chứng UTBMTBG trên mô bệnh học hoặc tế bào học.

- Xơ gan: Chẩn đoán xác định khi có biểu hiện lâm sàng và cận lâm sàng của hai hội chứng suy giảm chức năng gan và hội chứng tăng áp lực tĩnh mạch cửa. Trong trường hợp không điển hình, chẩn đoán được xác định dựa trên kết quả đo độ đàn hồi gan bằng kỹ thuật

Fibroscan cho thấy mức độ xơ hóa F4, kết hợp với chỉ số APRI (AST-to-Platelet Ratio Index) > 2.

- VGB mạn: Chẩn đoán xác định khi
- + HBsAg (+) và/hoặc HBV-DNA (+) kéo dài ≥ 6 tháng hoặc HBsAg (+) và anti-HBc IgM (-).
- + Kết quả sinh thiết gan cho thấy viêm gan mạn tính hoặc siêu âm Fibroscan có mức độ xơ hóa gan từ F1 đến F3.

Chúng tôi loại khỏi nghiên cứu các BN UTBMTBG có đồng nhiễm virus viêm gan C, virus gây suy giảm miễn dịch ở người (HIV), lạm dụng rượu, hoặc có các bệnh lý gan khác (viêm gan do thuốc, hóa chất, viêm gan tự miễn) và các BN đang có biến chứng nặng (hôn mê gan, xuất huyết tiêu hóa, vỡ u gan).

## 2.2. Phương pháp nghiên cứu:

**2.2.1. Thiết kế nghiên cứu:** Nghiên cứu được thiết kế theo phương pháp mô tả cắt ngang, có nhóm chứng so sánh. Mẫu nghiên cứu được lựa chọn theo phương pháp chọn mẫu thuận tiện.

## 2.2.2. Thu thập và xử lý số liệu

- Giải trình tự gen SLC10A1 (rs2296651) được thực hiện tại Trung tâm nghiên cứu Y học

Việt Đức – VGCARE, Bệnh viện Trung ương Quân đội 108: DNA bộ gen người được tách chiết từ mẫu máu toàn phần của đối tượng nghiên cứu. Đoạn exon 4 của gen SLC10A1 được nhân lên hàng loạt bằng kỹ thuật PCR, sử dụng đoạn mồi SLC10A1\_E4 F (5'-CCA TCG CTG CGA AAC TC-3') và SLC10A1\_E4 R (5'-GGG CTA CCT GGT TCT TAG TGA-3'). Chu trình nhiệt của phản ứng gồm bước biến tính ban đầu (95°C, 30 giây), tiếp theo là 35 chu kỳ (95°C, 30 giây; 55°C, 40 giây; 68°C, 40 giây) và kết thúc bằng bước kéo dài cuối cùng (68°C, 5 phút). Sản phẩm PCR sau đó được làm sạch và tiến hành giải trình tự gen bằng máy giải trình tự tự động ABI 3130xl. Kiểu gen tại vị trí đa hình đơn nucleotide (SNP) rs2296651 được xác định. Các kiểu gen có thể là: kiểu gen thường (CC), đột biến dị hợp tử (CT), hoặc đột biến đồng hợp tử (TT).

- Hồ sơ bệnh án được thu thập và lập mẫu bệnh án nghiên cứu thống nhất. Giá trị của các chỉ số xét nghiệm được phân loại là "**Tăng**" hoặc "**Giảm**" nếu nằm ngoài khoảng tham chiếu sinh học được quy định trong bảng dưới đây:

| Chỉ số             | Giới hạn                       | Chỉ số                | Giới hạn |
|--------------------|--------------------------------|-----------------------|----------|
| Hồng cầu (T/L)     | Nam 4,3 - 5,8<br>Nữ 3,9 - 4,2  | AST (U/L)             | < 40     |
| Bạch cầu (G/L)     | 4,0 - 12,0                     | ALT (U/L)             | < 37     |
| Tiểu cầu (G/L)     | 150 - 400                      | GGT (U/L)             | < 40     |
| Urê (mmol/L)       | 2,5-7,5                        | Bilirubin TP (μmol/L) | ≤ 21     |
| Creatinin (μmol/L) | Nam 53,0-106,0<br>Nữ 44,0-97,0 | Tỷ lệ Prothrombin (%) | 70-140   |
|                    |                                | Glucose (mmol/l)      | 3,9-11,1 |

- DNA của virus viêm gan B (HBV) được định lượng bằng kỹ thuật real-time PCR trên máy LightCycler480-II, sử dụng bộ kit QuantiTect Multiplex PCR NoROX với đầu dò đặc hiệu HBV TM-05 (5'-FAM-TGTTGACAARAATCCTCACAATACRCAGA/3BHQ\_1/-3') cùng với các mồi (5'-GGACCCCTGCTCGTGTACA-3') và (5'-GAGAGAAGTCCACCACGAGTCTAGA-3'). Chu trình nhiệt của phản ứng gồm 95°C trong 15 phút, 45 chu kỳ (95°C trong 10 giây và 60°C trong 60 giây).

**2.3. Xử lý số liệu:** Số liệu được quản lý và phân tích bằng phần mềm Microsoft Excel 365 và SPSS 26.0. Kiểm định Chi-bình phương (Chi-Square) hoặc Fisher's exact được sử dụng để kiểm định các biến phù hợp.

**2.4. Đạo đức nghiên cứu:** Đề cương nghiên cứu được thông qua bởi hội đồng đạo đức của Học viện Quân y số QĐ số 24/2023/CNCh ngày 20/01/2023. Tác giả cam kết không có xung đột lợi ích trong nghiên cứu.

## III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

**Bảng 1. Đặc điểm tuổi và giới tính**

| Đặc điểm  | UTBMTBG <sup>1</sup><br>n (%) | Xơ gan <sup>2</sup><br>n (%) | VGB mạn <sup>3</sup><br>n (%) | Tổng      | p                                                                                  |
|-----------|-------------------------------|------------------------------|-------------------------------|-----------|------------------------------------------------------------------------------------|
| Nhóm tuổi | ≤40                           | 10 (4,3)                     | 11 (11,5)                     | 38 (37,3) | <b>p<sub>12</sub> ; p<sub>13</sub> ; p<sub>23</sub> &lt;0,001</b>                  |
|           | 41 - 59                       | 73 (31,6)                    | 49 (51,0)                     | 45 (44,1) |                                                                                    |
|           | ≥60                           | 148 (64,1)                   | 36 (37,5)                     | 19 (18,6) |                                                                                    |
|           | <b>Tổng</b>                   | 231 (100)                    | 96 (100)                      | 102 (100) |                                                                                    |
| Giới tính | Nam                           | 210 (90,9)                   | 78 (81,3)                     | 72 (70,6) | <b>p<sub>12</sub> =0,014<br/>p<sub>13</sub> &lt;0,001<br/>p<sub>23</sub> =0,08</b> |
|           | Nữ                            | 21 (9,1)                     | 18 (18,7)                     | 30 (29,4) |                                                                                    |
|           | <b>Tổng</b>                   | 231 (100)                    | 96 (100)                      | 102 (100) |                                                                                    |

<sup>a</sup> Kiểm định chi bình phương;

Tỷ lệ BN cao tuổi (từ 60 tuổi trở lên) ở nhóm UTBMTBG, xơ gan và VGB mạn lần lượt là 64,1%, 37,5% và 18,6%, có sự khác biệt về độ tuổi giữa các nhóm BN,  $p < 0,05$ . Tỷ lệ nam giới ở nhóm UTBMTBG là 90,9%, cao hơn so với nhóm xơ gan (81,3%) và VGB mạn (70,6%),  $p < 0,05$ .

**Bảng 2. Mối liên quan giữa biến thể gen NTCP S267F và chỉ số enzym gan, chức năng gan**

| Chỉ số                |      | UTBMTBG <sup>1</sup>                                                                                        |           | Xơ gan <sup>2</sup> |           | VGB <sup>3</sup> mạn |           |
|-----------------------|------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|---------------------|-----------|----------------------|-----------|
|                       |      | CC                                                                                                          | CT        | CC                  | CT        | CC                   | CT        |
| AST (U/L)             | < 40 | 50 (26,2)                                                                                                   | 12 (30,8) | 14 (15,6)           | 0 (0)     | 33 (34,4)            | 3 (50,0)  |
|                       | ≥ 40 | 141 (73,8)                                                                                                  | 27 (69,2) | 76 (84,4)           | 6 (100,0) | 63 (65,6)            | 3 (50,0)  |
|                       | Tổng | 191 (100)                                                                                                   | 39 (100)  | 90 (100)            | 6 (100)   | 96 (100)             | 6 (100)   |
|                       | p    | $p_1=0,557^a$ ; $p_2=0,588^b$ ; $p_3=0,663^b$ ; $p_{cc23}=0,003^a$                                          |           |                     |           |                      |           |
| ALT (U/L)             | < 37 | 61 (31,9)                                                                                                   | 8 (20,5)  | 20 (22,2)           | 0 (0,0)   | 27 (28,1)            | 0 (0,0)   |
|                       | ≥ 37 | 130 (68,1)                                                                                                  | 31 (79,5) | 70 (77,8)           | 6 (100,0) | 69 (71,9)            | 6 (100,0) |
|                       | Tổng | 191 (100)                                                                                                   | 39 (100)  | 90 (100)            | 6 (100)   | 96 (100)             | 6 (100)   |
|                       | p    | $p_1=0,156$ ; $p_2=0,338^b$ ; $p_3=0,337^b$                                                                 |           |                     |           |                      |           |
| GGT (U/L)             | < 50 | 27 (20,9)                                                                                                   | 1 (4,3)   | 13 (22,0)           | 0 (0,0)   | 24 (28,9)            | 2 (50,0)  |
|                       | ≥ 50 | 102 (79,1)                                                                                                  | 22 (95,7) | 46 (78,0)           | 5 (100,0) | 59 (71,1)            | 2 (50,0)  |
|                       | Tổng | 129 (100)                                                                                                   | 23 (100)  | 59 (100)            | 5 (100)   | 83 (100)             | 4 (100)   |
|                       | p    | $p_1=0,078^b$ ; $p_2=0,574^b$ ; $p_3=0,580^b$ ; $p_{ct13}=0,049^b$                                          |           |                     |           |                      |           |
| Bilirubin TP (μmol/L) | < 21 | 145 (77,5)                                                                                                  | 24 (64,9) | 47 (61,8)           | 2 (33,3)  | 45 (52,3)            | 2 (50,0)  |
|                       | ≥ 21 | 42 (22,5)                                                                                                   | 13 (35,1) | 29 (38,2)           | 4 (66,7)  | 41 (47,7)            | 2 (50,0)  |
|                       | Tổng | 187 (100)                                                                                                   | 37 (100)  | 76 (100)            | 6 (100)   | 86 (100)             | 4 (100)   |
|                       | p    | $p_1=0,102$ ; $p_2=0,214^b$ ; $p_3=0,999^b$ ; $p_{cc12}=0,001^a$ ; $p_{cc13}<0,001^a$                       |           |                     |           |                      |           |
| Prothrombin (%)       | < 70 | 19 (10,5)                                                                                                   | 5 (13,5)  | 26 (52,0)           | 1 (50,0)  | 17 (29,8)            | 0 (0,0)   |
|                       | ≥ 70 | 162 (89,5)                                                                                                  | 32 (86,5) | 24 (48,0)           | 1 (50,0)  | 40 (70,2)            | 3 (100,0) |
|                       | Tổng | 181 (100)                                                                                                   | 37 (100)  | 50 (100)            | 2 (100)   | 57 (100)             | 3 (100)   |
|                       | p    | $p_1=0,570^b$ ; $p_2=0,999^b$ ; $p_3=0,551^b$ ; $p_{cc12}=0,001^a$ ; $p_{cc13}<0,001^a$ ; $p_{cc23}=0,02^a$ |           |                     |           |                      |           |

<sup>a</sup> Kiểm định chi bình phương; <sup>b</sup> Kiểm định Fisher's exact

Trong các đối tượng có kiểu gen CC, tỷ lệ tăng AST có sự khác biệt giữa nhóm xơ gan (84,4%) và nhóm VGB mạn (65,6%),  $p=0,003$ . BN UTBMTBG mang kiểu gen CC có tỷ lệ tăng bilirubin TP (22,5%) và giảm %Prothrombin (10,5%) đều thấp hơn đáng kể so với nhóm xơ gan (38,2% và 52,0%) và nhóm VGB mạn (52,3% và 29,8%),  $p < 0,05$ . Trong nhóm kiểu gen CT, tăng GGT hay gặp ở BN UTBMTBG với tỷ lệ 95,7% cao hơn nhóm VGB mạn (50,0%),  $p=0,049$ .

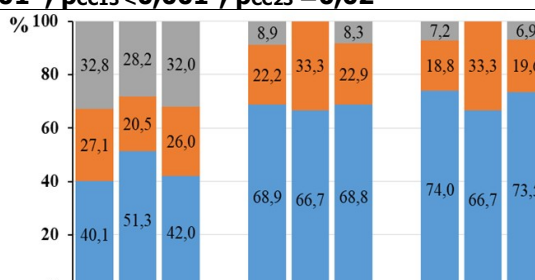
Tỷ lệ tăng AFP > 400ng/ml ở nhóm UTBMTBG mang kiểu gen CC là 32,8% cao hơn so với nhóm xơ gan và VGB mạn có cùng kiểu gen, với tỷ lệ lần lượt là 8,9% và 7,2%,  $p < 0,001$ .

**Bảng 3. Mối liên quan giữa biến thể gen NTCP S267F và nồng độ HBV-DNA**

| Nồng độ HBV-DNA (bản sao/ml) |  | UTBMTBG <sup>1</sup>                                                                                       |           | Xơ gan <sup>2</sup> |           | VGB <sup>3</sup> mạn |          |
|------------------------------|--|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|---------------------|-----------|----------------------|----------|
|                              |  | CC                                                                                                         | CT        | CC                  | CT        | CC                   | CT       |
| Dưới ngưỡng phát hiện        |  | 49 (25,7)                                                                                                  | 11 (28,9) | 1 (1,1)             | 0 (0,0)   | 1 (1,0)              | 0 (0,0)  |
| < 10 <sup>4</sup>            |  | 61 (31,9)                                                                                                  | 11 (28,9) | 22 (24,5)           | 0 (0,0)   | 36 (37,5)            | 2 (33,3) |
| ≥ 10 <sup>4</sup>            |  | 81 (42,4)                                                                                                  | 16 (42,2) | 67 (74,4)           | 6 (100,0) | 59 (61,5)            | 4 (66,7) |
| Tổng                         |  | 191 (100)                                                                                                  | 38 (100)  | 90 (100)            | 6 (100)   | 96 (100)             | 6 (100)  |
| p                            |  | $p_1=0,895$ ; $p_2=0,372^b$ ; $p_3=0,999^b$ ; $p_{cc12}=0,001^a$ ; $p_{cc13}<0,001^a$ ; $p_{ct12}=0,024^b$ |           |                     |           |                      |          |

<sup>a</sup> Kiểm định chi bình phương; <sup>b</sup> Kiểm định Fisher's exact

Nồng độ HBV-DNA ở nhóm UTBMTBG thấp hơn so với nhóm xơ gan khi so sánh trong cùng kiểu gen CT và thấp hơn cả 2 nhóm còn lại khi so sánh trong kiểu gen CC.



**Biểu đồ 1. Mối liên quan giữa biến thể gen NTCP S267F và phân loại AFP**

**Bảng 4. Mô liên quan giữa biến thể gen NTCP S267F và một số chỉ số huyết học**

| Chỉ số         |             | UTBMTBG <sup>1</sup>                                                                                                                                                                         |           | Xơ gan <sup>2</sup> |          | VGB <sup>3</sup> mạn |           |
|----------------|-------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|---------------------|----------|----------------------|-----------|
|                |             | CC                                                                                                                                                                                           | CT        | CC                  | CT       | CC                   | CT        |
| Bạch cầu (G/L) | Giảm        | 11 (5,7)                                                                                                                                                                                     | 1 (2,5)   | 9 (10,2)            | 0 (0,0)  | 7 (7,7)              | 0 (0,0)   |
|                | Bình thường | 166 (86,5)                                                                                                                                                                                   | 34 (87,2) | 73 (83,0)           | 5 (83,3) | 79 (86,8)            | 6 (100,0) |
|                | Tăng        | 15 (7,8)                                                                                                                                                                                     | 4 (10,3)  | 6 (6,8)             | 1 (16,7) | 5 (5,5)              | 0 (0,0)   |
|                | <b>Tổng</b> | 192 (100)                                                                                                                                                                                    | 39 (100)  | 88 (100)            | 6 (100)  | 91 (100)             | 6 (100)   |
|                | p           | p <sub>1</sub> =0,731 <sup>b</sup> ; p <sub>2</sub> =0,451 <sup>b</sup> ; p <sub>3</sub> =0,999 <sup>b</sup>                                                                                 |           |                     |          |                      |           |
| Hồng cầu (T/L) | Giảm        | 53 (27,6)                                                                                                                                                                                    | 11 (28,2) | 30 (34,1)           | 4 (66,7) | 11 (12,1)            | 1 (16,7)  |
|                | Bình thường | 122 (63,5)                                                                                                                                                                                   | 25 (64,1) | 46 (52,3)           | 2 (33,3) | 52 (57,1)            | 5 (83,3)  |
|                | Tăng        | 17 (8,9)                                                                                                                                                                                     | 3 (7,7)   | 12 (13,6)           | 0 (0,0)  | 28 (30,8)            | 0 (0,0)   |
|                | <b>Tổng</b> | 192 (100)                                                                                                                                                                                    | 39 (100)  | 88 (100)            | 6 (100)  | 91 (100)             | 6 (100)   |
|                | p           | p <sub>1</sub> =0,972; p <sub>2</sub> =0,327 <sup>b</sup> ; p <sub>3</sub> =0,246 <sup>b</sup> ; p <sub>CC13</sub> <0,001 <sup>a</sup> ; p <sub>CC23</sub> <0,001 <sup>a</sup>               |           |                     |          |                      |           |
| Tiểu cầu (G/L) | Giảm        | 65 (33,9)                                                                                                                                                                                    | 14 (35,9) | 48 (54,5)           | 2 (33,3) | 21 (23,1)            | 0 (0,0)   |
|                | Bình thường | 122 (63,5)                                                                                                                                                                                   | 24 (61,5) | 40 (45,5)           | 4 (66,7) | 67 (73,6)            | 6 (100,0) |
|                | Tăng        | 5 (2,6)                                                                                                                                                                                      | 1 (2,6)   | 0 (0,0)             | 0 (0,0)  | 3 (3,3)              | 0 (0,0)   |
|                | <b>Tổng</b> | 192 (100)                                                                                                                                                                                    | 39 (100)  | 88 (100)            | 6 (100)  | 91 (100)             | 6 (100)   |
|                | p           | p <sub>1</sub> =0,940 <sup>b</sup> ; p <sub>2</sub> =0,414 <sup>b</sup> ; p <sub>3</sub> =0,449 <sup>b</sup> ; p <sub>CC12</sub> =0,002 <sup>b</sup> ; p <sub>CC23</sub> <0,001 <sup>b</sup> |           |                     |          |                      |           |

<sup>a</sup> Kiểm định chi bình phương; <sup>b</sup> Kiểm định Fisher's exact

Trong nhóm đối tượng có kiểu gen CC, tỷ lệ giảm số lượng hồng cầu và tiểu cầu cao nhất ở nhóm xơ gan (34,1% và 54,5%), tiếp đến là nhóm UTBMTBG (27,6% và 33,9%) và cuối cùng là nhóm VGB mạn là (12,1% và 23,1%), có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các nhóm, p<0,05.

**Bảng 5. Mô liên quan giữa biến thể gen NTCP S267F và một số chỉ số sinh hóa**

| Chỉ số             |             | UTBMTBG <sup>1</sup>                                                                                                                                 |           | Xơ gan <sup>2</sup> |           | VGB <sup>3</sup> mạn |           |
|--------------------|-------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|---------------------|-----------|----------------------|-----------|
|                    |             | CC                                                                                                                                                   | CT        | CC                  | CT        | CC                   | CT        |
| Urê (mmol/L)       | Giảm        | 7 (3,7)                                                                                                                                              | 0 (0,0)   | 1 (1,2)             | 0 (0,0)   | 2 (2,5)              | 0 (0,0)   |
|                    | Bình thường | 153 (81,9)                                                                                                                                           | 33 (86,8) | 66 (79,5)           | 4 (80,0)  | 70 (88,6)            | 5 (100,0) |
|                    | Tăng        | 27 (14,4)                                                                                                                                            | 5 (13,2)  | 16 (19,3)           | 1 (20,0)  | 7 (8,9)              | 0 (0,0)   |
|                    | <b>Tổng</b> | 187 (100)                                                                                                                                            | 38 (100)  | 83 (100)            | 5 (100)   | 79 (100)             | 5 (100)   |
|                    | p           | p <sub>1</sub> =0,459; p <sub>2</sub> =0,999 <sup>b</sup> ; p <sub>3</sub> =0,999 <sup>b</sup>                                                       |           |                     |           |                      |           |
| Creatinin (μmol/L) | Giảm        | 13 (6,9)                                                                                                                                             | 2 (5,4)   | 3 (3,4)             | 0 (0,0)   | 3 (3,2)              | 0 (0,0)   |
|                    | Bình thường | 162 (85,7)                                                                                                                                           | 35 (94,6) | 79 (89,8)           | 5 (83,3)  | 87 (93,6)            | 6 (100,0) |
|                    | Tăng        | 14 (7,4)                                                                                                                                             | 0 (0,0)   | 6 (6,8)             | 1 (16,7)  | 3 (3,2)              | 0 (0,0)   |
|                    | <b>Tổng</b> | 189 (100)                                                                                                                                            | 37 (100)  | 88 (100)            | 6 (100)   | 93 (100)             | 6 (100)   |
|                    | p           | p <sub>1</sub> =0,269 <sup>b</sup> ; p <sub>2</sub> =0,501 <sup>b</sup> ; p <sub>3</sub> =0,999 <sup>b</sup>                                         |           |                     |           |                      |           |
| Glucose (mmol/L)   | Giảm        | 3 (1,6)                                                                                                                                              | 1 (2,6)   | 2 (2,3)             | 0 (0,0)   | 3 (3,5)              | 0 (0,0)   |
|                    | Bình thường | 171 (91,4)                                                                                                                                           | 35 (92,1) | 78 (89,7)           | 6 (100,0) | 81 (95,3)            | 5 (83,3)  |
|                    | Tăng        | 13 (7,0)                                                                                                                                             | 2 (5,3)   | 7 (8,0)             | 0 (0,0)   | 1 (1,2)              | 1 (16,7)  |
|                    | <b>Tổng</b> | 187 (100)                                                                                                                                            | 38 (100)  | 87 (100)            | 6 (100)   | 85 (100)             | 6 (100)   |
|                    | p           | p <sub>1</sub> =0,752 <sup>b</sup> ; p <sub>2</sub> =0,999 <sup>b</sup> ; p <sub>3</sub> =0,138 <sup>b</sup> ; p <sub>CC13</sub> =0,051 <sup>a</sup> |           |                     |           |                      |           |

<sup>a</sup> Kiểm định chi bình phương; <sup>b</sup> Kiểm định Fisher's exact

Trong nhóm có kiểu gen CC, tỷ lệ tăng glucose máu ở nhóm UTBMTBG (7,0%) cao hơn ở nhóm VGB mạn (1,2%) có cùng kiểu gen, có sự khác biệt về phân loại glucose giữa 2 nhóm, p=0,051.

#### IV. BÀN LUẬN

Protein NTCP được biết đến với vai trò chất vận chuyển axit mật trong gan, đồng thời là thụ thể xâm nhập quan trọng của cả HBV [4]. Biến thể S267F (rs2296651, c.800C>T) của gen SLC10A1 mã hóa NTCP là một đa hình chức

năng, được mô tả là có khả năng làm giảm sự xâm nhập của HBV. Một số nghiên cứu trước đó, ghi nhận sự khác biệt về các chỉ số cận lâm sàng giữa các nhóm kiểu gen của biến thể này [3], [4]. Để xác định tác động của biến thể S267F lên các thông số cận lâm sàng, chúng tôi đã tiến hành so sánh đặc điểm cận lâm sàng ở các nhóm BN mắc VGB mạn, xơ gan và UTBMTBG có HbsAg (+).

Về đặc điểm nhân khẩu học, phân bố tuổi và giới tính trong nghiên cứu của chúng tôi tương đồng với nghiên cứu của Mai Thanh Bình và cs. (2019), với phần lớn đối tượng là nam người cao tuổi. Nghiên cứu của Mai Thanh Bình và cs trên

BN HBV cho thấy, người mang kiểu gen dị hợp tử CT có số lượng tiểu cầu cao, nhưng nồng độ AST, bilirubin lại thấp hơn một cách có ý nghĩa thống kê so với người mang kiểu gen hoang dã CC ( $p < 0,05$ ) [3]. Phân tích của chúng tôi trên từng nhóm bệnh không phát hiện sự khác biệt về các thông số xét nghiệm giữa người mang kiểu gen CC và CT, bao gồm chỉ số hoạt độ enzyme gan (ALT, AST, GGT), chức năng gan (bilirubin toàn phần, %prothrombin), các chỉ số huyết học, nồng độ HBV-DNA và AFP. Tuy nhiên, khi so sánh giữa các nhóm bệnh chúng tôi phát hiện, nồng độ GGT ở BN UTBMTBG mang kiểu gen CT cao hơn đáng kể so với BN VGB mạn cùng mang kiểu gen CT ( $p < 0,05$ ). Sự khác biệt này không được ghi nhận ở nhóm mang kiểu gen CC.

Biến thể NTCP S267F được xác nhận là có khả năng làm giảm hấp thụ axit mật của tế bào gan. Trong nghiên cứu của Jiancheng Huang và cs (2022), khi phân tích trên nhóm đối chứng khỏe mạnh, kết quả cho thấy người mang biến thể S267F có nồng độ axit mật huyết thanh cao hơn đáng kể so với nhóm kiểu gen hoang dã. Đồng thời, do tình trạng axit mật tăng quá mức gây tổn thương tế bào gan, nên ALT và AST cũng tăng cao hơn ở nhóm biến thể S267F,  $p < 0,05$ . Tuy nhiên, ở nhóm mắc VGB mạn tính, dù cũng quan sát thấy nồng độ axit mật tăng cao hơn ở nhóm CT, nhưng chỉ số ALT và AST ở nhóm có biến thể S267F lại thấp hơn. Điều này cho thấy tổn thương tế bào gan chủ yếu liên quan đến HBV hơn là do tác động của tăng axit mật quá mức [5]. Có thể thấy, sự ảnh hưởng của biến thể S267F trong bệnh cảnh lâm sàng phức tạp của bệnh lý gan, gây ra những biến đổi sinh học khác nhau được quan sát ở các nghiên cứu.

Khi xem xét mối liên quan giữa biến thể S267F và tải lượng vi rút, chúng tôi không tìm thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về nồng độ HBV-DNA giữa các kiểu gen trong bất kỳ nhóm bệnh nào. Kết quả này phù hợp với kết luận của các nghiên cứu trước đó về NTCP đóng vai trò như một thụ thể xâm nhập cho nhiễm trùng tế bào gan và không ảnh hưởng trực tiếp đến quá trình nhân lên của virus hay các phản ứng miễn dịch của vật chủ nhằm thanh thải HBV [6], [7].

Một quan sát khác trong nghiên cứu của chúng tôi khi so sánh giữa các nhóm bệnh có cùng kiểu gen là cả 2 kiểu gen CC và CT đều ghi nhận nồng độ HBV-DNA ở nhóm UTBMTBG thấp hơn so với nhóm xơ gan,  $p < 0,05$ . Có sự khác biệt về các chỉ số AST, bilirubin TP, %Prothrombin, AFP, số lượng hồng cầu và tiểu

cầu giữa các cặp nhóm bệnh có kiểu gen CC. Tuy nhiên không quan sát thấy sự khác biệt tương tự trong nhóm kiểu gen CT, mặc dù trong từng nhóm bệnh tỷ lệ CC và CT được cho là tương đương. Điều này có thể được lý giải một phần do số lượng bệnh nhân mang kiểu gen CT trong nghiên cứu của chúng tôi còn hạn chế, dẫn đến việc có thể bỏ qua khác biệt tiềm ẩn.

## V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy biến thể S267F của gen SLC10A1 không cho thấy sự liên quan có ý nghĩa thống kê với hầu hết các chỉ số cận lâm sàng khi so sánh giữa hai kiểu gen CC và CT trong từng nhóm bệnh (VGB mạn, xơ gan và UTBMTBG). Kết quả này củng cố giả thuyết rằng vai trò của NTCP chủ yếu liên quan đến sự xâm nhập của virus vào tế bào gan hơn là ảnh hưởng đến quá trình nhân lên của virus hay phản ứng sinh hóa của bệnh. Tuy nhiên, nghiên cứu đã ghi nhận sự khác biệt về nồng độ GGT ở BN UTBMTBG mang kiểu gen CT so với nhóm VGB mạn cùng kiểu gen. Khác biệt này cho thấy tác động của biến thể S267F lên các dấu ấn sinh học có thể phụ thuộc vào mức độ tiến triển khác nhau của bệnh lý gan liên quan đến HBV.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Bộ Y tế**, Quyết định số 4531/QĐ-BYT ngày 24/9/2021 của Bộ trưởng Bộ Y tế về việc Ban hành kế hoạch phòng chống bệnh viêm gan vi rút giai đoạn 2021 - 2025. Hà Nội, 2021.
2. **WHO**, Hepatitis B, 2002.
3. **Binh M.T., Hoan N.X., Van Tong H. et al.**, NTCP S267F variant associates with decreased susceptibility to HBV and HDV infection and decelerated progression of related liver diseases, *Int J Infect Dis*, 2019, 80, pp. 147-152.
4. **Pan W., Song I.-S., Shin H.-J. et al.**, Genetic polymorphisms in Na<sup>+</sup>-taurocholate co-transporting polypeptide (NTCP) and ileal apical sodium-dependent bile acid transporter (ASBT) and ethnic comparisons of functional variants of NTCP among Asian populations, *Xenobiotica*, 2011, 41(6), pp. 501-510.
5. **Huang J., Su M., Chen H. et al.**, The S267F variant of sodium taurocholate co-transporting polypeptide is strongly associated with resistance to chronic hepatitis B and high level of serum total bile acids, *Liver Research*, 2022, 6(3), pp. 186-190.
6. **An P., Zeng Z., Winkler C.A.**, The Loss-of-Function S267F Variant in HBV Receptor NTCP Reduces Human Risk for HBV Infection and Disease Progression, *The Journal of Infectious Diseases*, 2018, 218(9), pp. 1404-1410.
7. **Lee H.W., Park H.J., Jin B. et al.**, Effect of S267F variant of NTCP on the patients with chronic hepatitis B, *Sci Rep*, 2017, 7(1), pp. 17634.