

không nhất thiết tương quan với tình trạng khớp cắn⁵. Nhìn chung, mối liên quan giữa hình thái KTDH và tình trạng sai khớp cắn vẫn còn nhiều tranh luận. Tuy nhiên, từ kết quả của chúng tôi, có thể thấy ở những đối tượng có sai khớp cắn Angle hạng II chi 2, bất thường bề mặt lồi cầu xuất hiện với tỷ lệ cao hơn so với nhóm khớp cắn bình thường. Mặc dù các đối tượng nghiên cứu không có triệu chứng RLTDH hay tiền sử điều trị RLTDH, sự hiện diện của các bất thường này gợi ý rằng lực chức năng quá mức do khớp cắn không thuận lợi có thể làm KTDH, đặc biệt là lồi cầu, dễ có nguy cơ tổn thương và phát triển RLTDH hơn.

V. KẾT LUẬN

Kết quả nghiên cứu cho thấy ở bên phải, nhóm Angle hạng II chi 2 có tỷ lệ bề mặt lồi cầu bình thường thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm khớp cắn bình thường, trong khi ở bên trái sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê. Kết quả này gợi ý rằng đặc điểm cấu trúc bề mặt lồi cầu có thể chịu ảnh hưởng của tình trạng sai khớp cắn Angle hạng II chi 2, và cần được xem xét như một yếu tố liên quan trong đánh giá và điều trị lâm sàng KTDH.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. dos Anjos Pontual ML, Freire JS, Barbosa JM, Frazão MA, dos Anjos Pontual A. Evaluation of bone changes in the temporomandibular joint using cone beam CT.

- Dentomaxillofac Radiol. Jan 2012;41(1):24-9.
2. Cho BH, Jung YH. Osteoarthritic changes and condylar positioning of the temporomandibular joint in Korean children and adolescents. Imaging Sci Dent. Sep 2012;42(3):169-74.
3. Doherty M. Osteoarthritis: Diagnosis and Medical/Surgical Management. Annals of the Rheumatic Diseases. 09/01 1992;51.
4. Ganugapanta VR, Ponnada SR, Gaddam KP, et al. Computed Tomographic Evaluation of Condylar Symmetry and Condyle-Fossa Relationship of the Temporomandibular Joint in Subjects with Normal Occlusion and Malocclusion: A Comparative Study. J Clin Diagn Res. Feb 2017;11(2):Zc29-zc33.
5. Grossmann E, Remedi MP, Ferreira LA, Carvalho AC. Magnetic Resonance Image Evaluation of Temporomandibular Joint Osteophytes: Influence of Clinical Factors and Artrogenic Changes. J Craniofac Surg. Mar 2016;27(2):334-8.
6. Li Y, Zhou W, Wu Y, Dai H, Zhou J. The relation between incisal guidance angle and the growth and development of temporomandibular joint: a multi-cross-sectional retrospective study. BMC Oral Health. Jul 28 2021;21(1):380.
7. Walewski L, Tolentino ES, Yamashita FC, Iwaki LCV, da Silva MC. Cone beam computed tomography study of osteoarthritic alterations in the osseous components of temporomandibular joints in asymptomatic patients according to skeletal pattern, gender, and age. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. Jul 2019;128(1):70-77.
8. Ueki K, Nakagawa K, Takatsuka S, Yamamoto E, Laskin DM. Comparison of the stress direction on the TMJ in patients with class I, II, and III skeletal relationships. Orthod Craniofac Res. Feb 2008;11(1):43-50.

MỐI LIÊN QUAN GIỮA TÌNH TRẠNG METHYL HÓA GEN SEPTIN9 HUYẾT TƯƠNG VỚI MỘT SỐ ĐẶC ĐIỂM KHỐI U GAN Ở BỆNH NHÂN UNG THƯ BIỂU MÔ TẾ BÀO GAN

Trần Hải Yến¹, Hồ Hữu Thọ², Dương Quang Huy¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá mối liên quan giữa mức độ methyl hóa gen SEPTIN9 (mSEPT9) huyết tương với một số đặc điểm khối u gan ở bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan (UTBMTBG). **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang trên 133 bệnh nhân UTBMTBG tại Bệnh viện Quân y 103. Methyl hóa gen SEPTIN9 trong huyết tương được xác định bằng kỹ thuật semi-nested realtime PCR. **Kết quả:** Mức độ

mSEPT9 huyết tương ở bệnh nhân UTBMTBG có liên quan có ý nghĩa thống kê với số lượng khối u ($p = 0,01$), đường kính khối u ≥ 50 mm ($p = 0,003$), khối u lan tỏa hai thùy gan ($p < 0,0001$) và hiện diện huyết khối tĩnh mạch cửa ($p < 0,0001$). Mức độ mSEPT9 huyết tương ở nhóm bệnh nhân UTBMTBG giai đoạn sớm (BCLC 0/ A) thấp hơn so với nhóm giai đoạn muộn hơn (BCLC B/C/D), khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). **Kết luận:** Mức độ methyl hóa gen SEPTIN9 huyết tương có liên quan chặt chẽ với mức độ tiến triển của khối u gan và giai đoạn bệnh ở bệnh nhân UTBMTBG, cho thấy tiềm năng của dấu ấn sinh học không xâm lấn này trong chẩn đoán và tiên lượng bệnh. **Từ khóa:** Methyl hóa gen SEPTIN9, ung thư biểu mô tế bào gan, semi-nested realtime PCR.

SUMMARY

THE ASSOCIATION BETWEEN PLASMA

¹Bệnh viện Quân y 103, Học viện Quân y

²Học viện Quân y

Chịu trách nhiệm chính: Dương Quang Huy

Email: huyduonghvq@gmail.com

Ngày nhận bài: 21.7.2025

Ngày phản biện khoa học: 25.8.2025

Ngày duyệt bài: 2.10.2025

SEPTIN9 GENE METHYLATION STATUS AND CLINICAL TUMOR FEATURES IN HEPATOCELLULAR CARCINOMA PATIENTS

Objective: To evaluate the association between plasma SEPTIN9 gene methylation (mSEPT9) with several tumor characteristics in patients with hepatocellular carcinoma (HCC). **Subjects and Methods:** This cross-sectional descriptive study was conducted on 133 patients with hepatocellular carcinoma (HCC) at the 103 Military Hospital. Plasma SEPTIN9 gene methylation was determined using the semi-nested real-time PCR technique. **Results:** Plasma mSEPT9 levels in HCC patients were significantly associated with the number of tumors ($p = 0.01$), tumor size ≥ 50 mm ($p = 0.003$), bilobar liver involvement ($p < 0.0001$), and the presence of portal vein thrombosis ($p < 0.0001$). The plasma mSEPT9 levels in patients with early-stage hepatocellular carcinoma (BCLC 0/A) were lower compared to those in patients with more advanced stages (BCLC B/C/D), with the difference being statistically significant ($p < 0.05$). **Conclusion:** Plasma SEPTIN9 gene methylation status is closely associated with tumor progression and disease stage in HCC patients, highlighting the potential of this non-invasive biomarker in diagnosis and prognosis.

Keywords: Methylation SEPT9, hepatocellular carcinoma, semi-nested realtime PCR.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư biểu mô tế bào gan (UTBMTBG) là loại ung thư gan nguyên phát phổ biến nhất và là nguyên nhân gây tử vong do ung thư đứng hàng thứ ba trên thế giới [1]. Theo GLOBOCAN 2022, có khoảng 866.000 ca mắc mới và gần 759.000 ca tử vong liên quan đến UTBMTBG mỗi năm, chủ yếu tập trung ở châu Á [1]. Tại Việt Nam, UTBMTBG là một trong những ung thư phổ biến nhất, đặc biệt ở nam giới, với tỷ lệ mắc và tử vong cao liên quan chủ yếu đến nhiễm virus viêm gan B/C và phần lớn bệnh nhân được chẩn đoán khi bệnh đã ở giai đoạn tiến triển, khiến việc điều trị triệt căn trở nên hạn chế [2]. Do đó, phát triển các dấu ấn sinh học mới không xâm lấn có khả năng phát hiện bệnh sớm và theo dõi tiến triển khối u một cách chính xác là nhu cầu cấp thiết hiện nay trong quản lý UTBMTBG [2].

Gen SEPTIN9 thuộc họ SEPTIN có vai trò trong quá trình phân chia tế bào, ổn định khung tế bào và điều hòa chu kỳ tế bào, đã được chứng minh là một dấu ấn biểu sinh mới có tiềm năng trong chẩn đoán ung thư thông qua đánh giá mức độ methyl hóa gen trong huyết tương [3]. Gần đây, một số nghiên cứu cho thấy có thể phát hiện được methyl hóa gen SEPTIN9 trong huyết tương bệnh nhân UTBMTBG, phản ánh biến đổi di truyền biểu sinh đặc hiệu từ khối u gan [3], [4]. Tuy nhiên, mối liên quan cụ thể giữa mức độ mSEPT9 trong huyết tương với các

đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng (nhất là đặc điểm khối u gan) của bệnh nhân UTBMTBG tại Việt Nam vẫn chưa được làm rõ. Chính vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm mục tiêu: "Đánh giá mối liên quan giữa mức độ mSEPT9 huyết tương với một số đặc điểm khối u gan ở bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan".

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu. Nghiên cứu được tiến hành trên 133 bệnh nhân UTBMTBG điều trị nội trú tại Bệnh viện Quân y 103. Thời gian nghiên cứu từ tháng 1 năm 2021 đến tháng 6 năm 2024.

2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn

- Bệnh nhân ≥ 18 tuổi.
- Chẩn đoán xác định UTBMTBG theo tiêu chuẩn Bộ Y tế 2020.
- Có đầy đủ dữ liệu lâm sàng, cận lâm sàng và chấp thuận tham gia nghiên cứu.

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ

- Bệnh nhân có tiền sử mắc các loại ung thư khác.
- Bệnh nhân đã điều trị can thiệp (phẫu thuật, hóa trị, TACE, RFA,...) trước thời điểm lấy mẫu máu.

- Không đồng ý tham gia nghiên cứu.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

- Nghiên cứu mô tả cắt ngang.
- Các bước tiến hành: Tất cả bệnh nhân trong nghiên cứu được thu thập dữ liệu lâm sàng, cận lâm sàng, đánh giá một số đặc điểm khối u trên chẩn đoán hình ảnh, boa gồm vị trí, số lượng, đường kính, tình trạng huyết khối tĩnh mạch cửa (TMC) và di căn ngoài gan; và phân chia giai đoạn bệnh UTBMTBG theo BCLC phiên bản năm 2022.

- Thu thập mẫu máu, tách huyết tương trước khi tiến hành các biện pháp can thiệp điều trị để xác định mức độ mSEPT9 bằng kỹ thuật semi-nested realtime PCR theo các bước sau:

+ Tách chiết DNA từ trong huyết tương bằng bộ kit QIAamp (Qiagen, Đức).

+ Chuyển đổi bisulfite của DNA sau khi tách chiết bằng Bộ dụng cụ EZ DNA Methylation-Gold™ (Zymo Research, Irvine, Hoa Kỳ).

+ PCR vòng 1: Sử dụng HTOne MaX qPCR Green Master Mix (HT Biotec, Việt Nam) với mỗi xuôi và mỗi ngược (0,1 mM), thiết kế đặc hiệu vùng không CpG của gene SEPT9, cho phép khuếch đại cả DNA bị methyl hóa và không methyl hóa.

+ PCR vòng 2: Tiến hành PCR bán lồng thời gian thực với mỗi xuôi (SEPT9/Fi), mỗi ngược (SEPT9/Ri) và đầu dò TaqMan đặc hiệu cho vùng methyl hóa SEPT9, cho phép định lượng tương

đối mSEPT9. Khuếch đại thực hiện trên thiết bị Rotor-Gene Q (Qiagen, Đức) với chương trình nhiệt 45 chu kỳ và phát hiện tín hiệu huỳnh quang ở 94°C nhằm loại bỏ nhiễu nền từ SYBR Green không đặc hiệu.

+ Mức độ methyl hóa tương đối của gen SEPT9 trong mẫu được đánh giá bằng phương

pháp delta Ct, giá trị delta Ct được tính bằng hiệu số giữa hai giá trị Ct của hai phản ứng: $\Delta Ct = Ct^{mSEPT9} - Ct^{SEPT9 \text{ tổng số}}$. Giá trị delta Ct càng thấp cho thấy mức độ methyl hóa càng cao, vì phản ứng đặc hiệu mSEPT9 đạt ngưỡng khuếch đại sớm hơn.

Bảng 2.1. Trình tự của các môi cho semi-nested realtime PCR

Môi/Probe	Trình tự	Vòng khuếch đại
SEPT9_Fo	CGACGTAAAACGACGGCCAGT-CAACCCAACACCCACCT	Vòng 1
SEPT9_Ro	CACACAGGAAACAGCTATGACCATGGATTC-GTTGTTTATTAGTTATTATGT	
SEPT9_Fi	TGGATTTTGTGGTTAATGT-AAATAATCCCATCCAATA	Vòng 2
TaqMan probe (SEPT9_P)	FAM-TTAACCGCGAAATCCGAC-BHQ1	
SEPT9_Ri	CACACAGGAAACAGCTATGACCATG	Định lượng tổng số SEPT9
Mỗi xuôi	AATCCGAAATAATCCCATCCAATA	

Ghi chú: Các vùng được gạch chân là đoạn trình tự không bổ sung ở đầu 5'

* Nguồn: Trình tự môi do nhóm nghiên cứu tự thiết kế, đã kiểm định tính đặc hiệu trên dữ liệu Primer-BLAST của NCBI

2.3. Xử lý số liệu

Dữ liệu được xử lý và phân tích thống kê bằng phần mềm SPSS 26.0 và Medcalc. Dùng kiểm định Mann-Whitney và tương quan Spearman.

2.4. Đạo đức trong Nghiên cứu: được phê duyệt theo quyết định số 15/2021/CNChT-HĐĐĐ tại Bệnh viện Quân y 103.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Trong số 133 bệnh nhân UTBMTBG tham gia nghiên cứu, tuổi trung bình là $61,82 \pm 11,18$ (tuổi); tỷ lệ nam/nữ: 18/1.

Giá trị trung vị (tứ phân vị) Delta Ct của mSEPT9 huyết tương ở nhóm UTBMTBG là 19,22 (12,97 - 25,38).

Bảng 3.1. Một số đặc điểm gánh nặng khối u và giai đoạn bệnh (n=133)

Đặc điểm gánh nặng khối u và giai đoạn bệnh	Số lượng	Tỷ lệ (%)
Vị trí khối u	Gan phải	78
	Gan trái	25
	Cả hai thùy	30
Số lượng khối u	1 u	82
	≥ 2 u	51
Đường kính tổng u (mm)	< 20 mm	9
	20 - 50 mm	66
	> 50 mm	58
	Trung vị (Q1-Q3)	46,00 (29,75-70,25)
Huyết khối TMC	Không	98
	Có	35
Di căn ngoài gan	Có	9
	Không	124

Giai đoạn bệnh theo BCLC	O	3	2,26
	A	68	51,13
	B	18	13,53
	C	39	29,32
	D	5	3,76

Nhận xét: Đa số bệnh nhân (61,65%) có khối u đơn độc, với 43,61% khối u lớn (> 50 mm) và 26,32% có tình trạng xâm lấn tạo huyết khối TMC. Phân chia giai đoạn bệnh theo BCLC ghi nhận 53,39% bệnh nhân được chẩn đoán ở giai đoạn 0/A còn 1/3 số bệnh nhân được chẩn đoán ở giai đoạn tiến triển và giai đoạn muộn.

Bảng 3.2. Mối liên quan giữa mức độ mSEPT9 trong huyết tương với gánh nặng khối u (n=133)

Gánh nặng khối u		mSEPT9 huyết tương (ΔCt)	
		Trung vị (Tứ phân vị)	P
Vị trí u	Thùy phải ^(a)	22,68 (14,29-26,49)	$p_{a-b}=0,53$ $p_{a-c}=0,0001$ $p_{b-c}=0,03$
	Thùy trái ^(b)	17,27 (13,02-27,26)	
	2 thùy ^(c)	14,24 (10,53-19,22)	
Số lượng u	1 (n=82)	21,231 (3,60-26,82)	0,01
	≥ 2 (n=51)	15,86 (11,61-22,54)	
	rho	-0,3	0,001
Kích thước u (mm)	≥ 50 (n=58)	15,38 (11,12-22,84)	0,003
	<50 (n=75)	21,46 (11,12-22,84)	
	rho	-0,4	0,0001
Huyết khối TMC	Không (n=98)	21,43 (14,29-26,49)	<0,0001
	Có (n=35)	13,00 (9,53-20,64)	

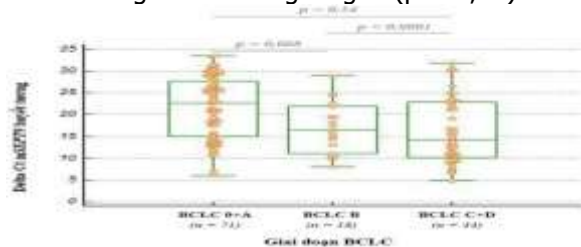
Di căn ngoài gan	Không (n=124)	19,29 (13,00-25,40)	0,62
	Có (n=9)	15,59 (9,61-26,14)	

* Kiểm định Mann - Whitney và tương quan Spearman

Nhận xét: Bệnh nhân có khối u ở cả hai thùy gan có giá trị delta Ct của mSEPT9 thấp hơn đáng kể so với nhóm u ở thùy phải ($p < 0,0001$) và thùy trái ($p = 0,03$). Không có khác biệt giữa nhóm thùy phải và thùy trái ($p = 0,53$).

Bệnh nhân có từ hai khối u trở lên hoặc kích thước $u \geq 50$ mm có giá trị delta Ct của mSEPT9 thấp hơn có ý nghĩa so với nhóm có một khối u hoặc kích thước < 50 mm.

Giá trị delta Ct của mSEPT9 thấp hơn đáng kể ở nhóm bệnh nhân có huyết khối tĩnh mạch cửa ($p < 0,0001$). Không có sự khác biệt ở nhóm có và không có di căn ngoài gan ($p = 0,62$).



* Kiểm định Mann-Whitney

Biểu đồ 3.1. Mức độ mSEPT9 trong huyết tương theo giai đoạn BCLC 2018 (n = 133)

Nhận xét: Giá trị delta Ct của mSEPT9 huyết tương ở nhóm bệnh nhân UTBMTBG giai đoạn sớm (BCLC 0/A) cao hơn so với nhóm giai đoạn muộn hơn (BCLC B/C/D), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$)

IV. BÀN LUẬN

Trong nghiên cứu của chúng tôi trên 133 bệnh nhân UTBMTBG, phần lớn khối u được phát hiện ở gan phải (58,6%), có tính chất đơn độc (61,6%) và đường kính tương đối lớn, với đường kính trung vị 46 mm. Tỷ lệ khối u nhỏ (< 20 mm) chỉ chiếm 6,7%, trong khi khối u lớn (> 50 mm) chiếm tới 43,6%, cho thấy phần lớn được chẩn đoán khi đã tiến triển. So sánh với các nghiên cứu trong và ngoài nước, đặc điểm khối u gan thường gặp là đơn độc, nằm ở thùy phải, và có kích thước lớn [5].

Ngoài ra, trong nghiên cứu này, tỷ lệ bệnh nhân có huyết khối TMC là 26,3% và di căn ngoài gan là 6,8%, tương đồng với một số nghiên cứu trong nước, nhưng thấp hơn so với các nghiên cứu quốc tế có tiêu chí lựa chọn bệnh nhân ở giai đoạn muộn hơn [6]. Những yếu tố này là chỉ điểm cho giai đoạn tiến xa, hạn chế

khả năng điều trị tại chỗ, nhấn mạnh tầm quan trọng của việc phát hiện sớm để cải thiện cơ hội điều trị hiệu quả và kéo dài thời gian sống còn cho bệnh nhân. Kết quả đó phù hợp với đặc điểm giai đoạn trong nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận giai đoạn sớm chiếm tới hơn 50% số bệnh nhân, giai đoạn tiến triển và giai đoạn muộn chỉ chiếm 1/3 số bệnh nhân. Tỷ lệ giai đoạn A ngày càng cao hơn trong các nghiên cứu gần đây, phản ánh nỗ lực cải thiện việc chẩn đoán sớm UTBMTBG – yếu tố quan trọng quyết định khả năng áp dụng các phương pháp điều trị triệt căn và tiên lượng sống còn.

Giá trị delta Ct của mSEPT9 huyết tương cho thấy mối liên quan đáng kể với các đặc điểm khối u gan ở bệnh nhân UTBMTBG. Cụ thể, theo bảng 3.2, giá trị delta Ct của mSEPT9 huyết tương thấp hơn có ý nghĩa thống kê ở nhóm bệnh nhân có khối u gan cả hai thùy so với nhóm chỉ có khối u khu trú tại thùy phải hoặc trái ($p < 0,05$). Điều này cho thấy khối u lan rộng ở cả hai thùy có thể làm tăng lượng DNA mang methyl hóa SEPT9 được giải phóng vào tuần hoàn. Ngược lại, giữa hai nhóm có khối u khu trú tại thùy phải và thùy trái gan, không có sự khác biệt có ý nghĩa ($p > 0,05$), gợi ý rằng vị trí khối u riêng lẻ ít ảnh hưởng đến mức độ mSEPT9 hơn so với mức độ lan tỏa.

Bên cạnh đó, giá trị delta Ct của mSEPT9 huyết tương thấp hơn ở nhóm bệnh nhân có từ hai khối u gan trở lên so với nhóm chỉ có một khối u đơn độc, với sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p = 0,01$). Kết quả này phù hợp với nghiên cứu của Huang và cs (2022), trong đó bệnh nhân UTBMTBG đa khối u có tỷ lệ mSEPT9 dương tính 31,6%, cao gấp nhiều lần so với 9,3% ở nhóm chỉ có một khối u đơn độc ($p = 0,004$). Đồng thời, mức biểu hiện Ki-67 – chỉ số tăng sinh tế bào – cũng cao hơn ở nhóm đa khối u ($p = 0,015$), và có tương quan thuận với mức mSEPT9 huyết tương ($r = 0,356$; $p \approx 1,3 \times 10^{-4}$) [7]. Những phát hiện này củng cố vai trò của mSEPT9 như một chỉ dấu phản ánh tính chất tiến triển và tăng sinh mạnh của khối u gan.

Về kích thước khối u chúng tôi nhận thấy giá trị delta Ct của mSEPT9 huyết tương thấp hơn ở nhóm bệnh nhân có kích thước khối u lớn (≥ 50 mm) so với những bệnh nhân có kích thước khối u nhỏ (< 50 mm), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p = 0,003$). Nghiên cứu Huang và cs (2022) cũng ghi nhận tỷ lệ dương tính mSEPT9 cao hơn ở nhóm khối u ≥ 3 cm (71,9%) so với nhóm < 3 cm (33,3%), với $p \approx 4,6 \times 10^{-5}$. Mức độ mSEPT9 trung bình (biểu thị qua giá trị $-\Delta\Delta Ct$) cũng cao hơn ở nhóm bệnh nhân có khối u lớn so với

nhóm khối u nhỏ [7].

Huyết khối TMC phát triển thông qua nhiều cơ chế sinh học bao gồm: (1) xâm lấn trực tiếp của tế bào ung thư vào tĩnh mạch cửa; (2) tăng sinh mạch máu với sự tăng biểu hiện của VEGF và HIF-1 α thúc đẩy hình thành huyết khối; và (3) rối loạn miễn dịch và viêm với tế bào miễn dịch và cytokine trong vi môi trường khối u góp phần vào sự hình thành huyết khối TMC [8]. Khi bệnh nhân có huyết khối TMC, giá trị delta Ct của mSEPT9 huyết tương thấp hơn rõ rệt so với nhóm bệnh nhân không có tình trạng huyết TMC ($p < 0,0001$). Hiện tại, chưa có nghiên cứu nào trực tiếp đánh giá mối liên quan giữa mức độ mSEPT9 huyết tương và sự hiện diện của huyết khối TMC ở bệnh nhân UTBMTBG. Tuy nhiên, nghiên cứu của Huang và cs (2022) [7] đã chứng minh rằng mSEPT9 huyết tương là yếu tố dự báo độc lập cho xâm lấn vi mạch ($p = 0,020$), một đặc điểm sinh học tương đồng với hiện tượng xâm lấn TMC. Khi kết hợp mSEPT9 huyết tương với chỉ số PIVKA-II, khả năng dự báo xâm lấn vi mạch được cải thiện, với diện tích dưới đường cong ROC (AUC) đạt 0,72, cao hơn so với mSEPT9 huyết tương hoặc PIVKA-II đơn lẻ. Huyết khối TMC phản ánh mức độ xâm lấn tại chỗ của khối u, và thường song hành với các biểu hiện phát triển khác của khối u như khối u kích thước lớn, nhiều khối, lan tỏa hai thùy gan. Do đó, kết quả này thêm một lần nữa khẳng định sự biến đổi của mSEPT9 trong huyết tương có liên quan tới mức độ tiến triển của khối u.

Ngược lại, khi phân tích mối liên quan giữa mức độ mSEPT9 trong huyết tương với tình trạng di căn xa ở bệnh nhân UTBMTBG thì chưa thấy sự khác biệt ($p = 0,62$). Một khả năng có lẽ do số lượng bệnh nhân di căn trong nghiên cứu còn hạn chế (9/133 bệnh nhân), gây khó khăn cho phân tích thống kê. Tuy chưa có nghiên cứu nào công bố trực tiếp OR hay AUC chuyên biệt cho dự báo di căn xa, các bằng chứng gián tiếp cho thấy mSEPT9 có tiềm năng như một chỉ dấu liên quan tiến triển xa, cần được xác nhận thêm trong các nghiên cứu tiếp theo.

Theo Hình 3.1, giá trị delta Ct của mSEPT9 huyết tương cao hơn có ý nghĩa thống kê ở nhóm bệnh nhân UTBMTBG giai đoạn sớm (BCLC 0/A) so với nhóm giai đoạn muộn hơn giai đoạn BCLC B; và giai đoạn BCLC C/D ($p < 0,05$), tuy nhiên không có sự khác biệt giữa giá trị delta Ct của mSEPT9 huyết tương giữa nhóm BCLC B và BCLC C/D. Điều này cho thấy mức độ mSEPT9 huyết tương có xu hướng tăng theo tiến triển của bệnh. Kết quả phù hợp với nghiên cứu của Kotoh Y. và cs (2020) [6] cho thấy số bản

sao (copy) của mSEPT9 trong huyết tương tăng dần rõ rệt qua các giai đoạn BCLC 0, A, B, C, D. Cụ thể, giá trị trung vị tăng từ 2,1 copy ở BCLC 0 lên 53,7 copy ở BCLC D (giai đoạn cuối). Đồng thời, tỷ lệ bệnh nhân dương tính mSEPT9 tăng từ 41,7% (giai đoạn 0) lên 75,6% (giai đoạn C) và 100% ở giai đoạn D. Trong nghiên cứu của chúng tôi không có sự khác biệt có ý nghĩa giữa nhóm BCLC B và BCLC C/D, có thể do cỡ mẫu nhóm C/D còn hạn chế. Những phân tích này đã củng cố quan sát trước đó rằng mSEPT9 huyết tương hiện diện nhiều hơn ở những khi khối u gan lớn, lan rộng (giai đoạn muộn) so với khối u nhỏ giới hạn (giai đoạn đầu).

Tóm lại, mức độ mSEPT9 huyết tương có xu hướng tăng theo mức độ lan rộng, số lượng và kích thước khối u, cũng như sự hiện diện của huyết khối TMC – những yếu tố phản ánh tiến triển sinh học của UTBMTBG. Những kết quả này gợi ý tiềm năng ứng dụng của mSEPT9 như một dấu ấn động học theo dõi tiến triển bệnh nếu được đánh giá song song với các chỉ số lâm sàng khác.

V. KẾT LUẬN

- Tình trạng mSEPT9 có biểu hiện cao hơn ở nhóm bệnh nhân UTBMTBG có các đặc điểm tiến triển của khối u gan như: số lượng khối u, kích thước lớn (≥ 50 mm), lan tỏa hai thùy và huyết khối tĩnh mạch cửa.

- Tình trạng mSEPT9 có biểu hiện cao hơn ở nhóm bệnh nhân UTBMTBG có giai đoạn bệnh tiến triển muộn hơn như giai đoạn BCLC B và giai đoạn BCLC C/D.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Filho A. M., Laversanne M., Ferlay J. et al.** (2025). The GLOBOCAN 2022 cancer estimates: Data sources, methods, and a snapshot of the cancer burden worldwide. *Int J Cancer*, 156 (7), 1336-1346.
2. **Llovet J. M., Kelley R. K., Villanueva A. et al.** (2021). Hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Dis Primers*, 7 (1), 6.
3. **Villanueva A., Portela A., Sayols S. et al.** (2015). DNA methylation-based prognosis and epidrivers in hepatocellular carcinoma. *Hepatology*, 61 (6), 1945-1956.
4. **Oussalah A., Rischer S., Bensenane M. et al.** (2018). Plasma mSEPT9: A Novel Circulating Cell-free DNA-Based Epigenetic Biomarker to Diagnose Hepatocellular Carcinoma. *EBioMedicine*, 30, 138-147.
5. **Trần Quang Tú, Trần Công Duy Long, Đỗ Thị Hồng Tươi** (2021). Đặc điểm bệnh nhân Ung thư biểu mô tế bào gan tại đơn vị ung thư gan mật và ghép gan - Khoa ngoại gan mật tụy Bệnh viện đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh. *Tạp chí Y học Việt Nam*, 504 (2), 20-25.
6. **Kotoh Y., Suehiro Y., Saeki I. et al.** (2020). Novel Liquid Biopsy Test Based on a Sensitive Methylated SEPT9 Assay for Diagnosing Hepatocellular Carcinoma. *Hepatol Commun*, 4

- (3), 461-470.
7. **Huang F., Yang G., Jiang H. et al.** (2022). Role of Plasma methylated SEPT9 for Predicting Microvascular Invasion and Tumor Proliferation in Hepatocellular Carcinoma. *Technol Cancer Res Treat*, 21, 15330338221144510.
8. **Galasso L., Cerrito L., Termite F. et al.** (2024). The Molecular Mechanisms of Portal Vein Thrombosis in Hepatocellular Carcinoma. *Cancers*, 16 (19), 3247.

GIÁ TRỊ CỦA TỶ SỐ APOLIPOPROTEIN B/ APOLIPOPROTEIN A-I TRONG DỰ ĐOÁN MỨC ĐỘ TỔN THƯƠNG MẠCH VÀNH THEO THANG ĐIỂM SYNTAX VÀ KẾT CỤC NỘI VIỆN Ở BỆNH NHÂN HỘI CHỨNG ĐỘNG MẠCH VÀNH CẤP

Phan Thái Hảo¹, Đinh Đức Huy¹, Phạm Huy Hoàng¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Nghiên cứu này nhằm xác định giá trị của tỷ số Apolipoprotein B/Apolipoprotein A-I (ApoB/ApoA-I) trong việc dự đoán mức độ phức tạp của tổn thương động mạch vành (ĐMV) theo thang điểm SYNTAX và các kết cục bất lợi nội viện ở bệnh nhân hội chứng động mạch vành cấp (HCDMV cấp). **Đối tượng và Phương pháp:** Nghiên cứu đoàn hệ tiến cứu được thực hiện trên 139 bệnh nhân được chẩn đoán HCDMV cấp nhập viện và được chụp ĐMV tại Bệnh viện Tim Tâm Đức từ tháng 11/2024 đến tháng 04/2025. Các dữ liệu lâm sàng, cận lâm sàng, nồng độ ApoB, ApoA-I, và điểm SYNTAX được thu thập. Phân tích đường cong ROC được sử dụng để xác định điểm cắt tối ưu và hồi quy logistic đa biến được dùng để xác định các yếu tố dự báo độc lập. **Kết quả:** Tuổi trung bình của dân số nghiên cứu là $64,6 \pm 10,6$, với 71,9% là nam giới. Tỷ lệ bệnh đa nhánh ĐMV rất cao (91,4%), và 30,9% bệnh nhân có tổn thương rất phức tạp (SYNTAX > 32). Tỷ số ApoB/ApoA-I tăng dần một cách có ý nghĩa thống kê theo mức độ phức tạp của thang điểm SYNTAX ($p < 0,001$). Dự đoán bệnh nhân có điểm SYNTAX > 32: Diện tích dưới đường cong (AUC) là 0,887. Tại điểm cắt 0,755, độ nhạy là 83,7%, độ đặc hiệu là 83,3%, và giá trị tiên đoán âm (NPV) là 92%. Dự đoán biến cố nội viện: AUC là 0,877. Tại điểm cắt 0,805, độ nhạy là 92,9% và NPV là 99%. Phân tích hồi quy đa biến cho thấy các yếu tố dự báo độc lập cho điểm SYNTAX > 32 bao gồm: tỷ số ApoB/ApoA-I $\geq 0,755$ (aOR = 6,998; $p = 0,031$), đái tháo đường type 2 (aOR = 4,08; $p = 0,048$), và suy giảm độ lọc cầu thận ước tính (eGFR) (aOR = 1,039; $p = 0,013$). **Kết luận:** Tỷ số ApoB/ApoA-I là một dấu ấn sinh học mạnh mẽ, có giá trị cao và độc lập trong việc dự đoán mức độ phức tạp của tổn thương giải phẫu ĐMV và các biến cố nội viện ở bệnh nhân HCDMV cấp. Việc sử dụng các điểm cắt 0,755 và 0,805 có thể hỗ trợ hiệu quả trong phân tầng nguy cơ và định hướng chiến lược điều trị.

Từ khóa: Hội chứng động mạch vành cấp, Tỷ số ApoB/ApoA-I, Thang điểm SYNTAX, Kết cục nội viện, Yếu tố tiên lượng.

SUMMARY

THE VALUE OF THE APOLIPOPROTEIN B/APOLIPOPROTEIN A-I RATIO IN PREDICTING CORONARY ARTERY LESION SEVERITY BY SYNTAX SCORE AND IN-HOSPITAL OUTCOMES IN PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME

Objective: This study aimed to determine the value of the Apolipoprotein B/Apolipoprotein A-I (ApoB/ApoA-I) ratio in predicting the complexity of coronary artery disease (CAD) assessed by the SYNTAX score and in-hospital adverse outcomes in patients with acute coronary syndrome (ACS). **Subjects and Methods:** A prospective cohort study was conducted on 139 patients diagnosed with ACS who were admitted and underwent coronary angiography at Tam Duc Heart Hospital from November 2024 to April 2025. Clinical, laboratory data, ApoB, ApoA-I levels, and SYNTAX scores were collected. Receiver Operating Characteristic (ROC) curve analysis was used to determine optimal cut-off points, and multivariate logistic regression was used to identify independent predictors. **Results:** The mean age of the study population was 64.6 ± 10.6 years, with 71.9% being male. The prevalence of multi-vessel disease was very high (91.4%), and 30.9% of patients had highly complex lesions (SYNTAX > 32). The ApoB/ApoA-I ratio increased significantly with higher SYNTAX score categories ($p < 0.001$). Predicting SYNTAX > 32: The Area Under the Curve (AUC) was 0.887. At a cut-off of 0.755, sensitivity was 83.7%, specificity was 83.3%, and negative predictive value (NPV) was 92%. Predicting in-hospital adverse events: The AUC was 0.877. At a cut-off of 0.805, sensitivity was 92.9% and NPV was 99%. Multivariate logistic regression identified the following independent predictors for a SYNTAX score > 32: an ApoB/ApoA-I ratio ≥ 0.755 (aOR = 6.998; $p = 0.031$), type 2 diabetes (aOR = 4.08; $p = 0.048$), and decreased estimated glomerular filtration rate (eGFR) (aOR = 1.039; $p = 0.013$). **Conclusion:** The ApoB/ApoA-I ratio is a powerful, valuable, and independent biomarker for predicting the complexity of coronary

¹Trường Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch

Chịu trách nhiệm chính: Phan Thái Hảo

Email: haopt@pnt.edu.vn

Ngày nhận bài: 25.7.2025

Ngày phản biện khoa học: 25.8.2025

Ngày duyệt bài: 30.9.2025