

Khám phá tiềm năng chẩn đoán đồng phân glycosyl hóa protein gắn Mac2 trong xét nghiệm bệnh gan không xâm lấn ở bệnh nhân HBV Việt Nam.

*PGS.TS. Phạm Thị Thu Thủy¹, BS CKI. Hồ Tấn Đạt¹,
ThS.BS. Nguyễn Bảo Toàn¹, ThS. Nguyễn Minh Khuê².*

¹ Trung Tâm Y Khoa MEDIC TP. Hồ Chí Minh.

² Trường Đại Học Quốc Gia Việt Nam.

Mục đích.

Nghiên cứu này nhằm mục đích khám phá giá trị của việc sử dụng đồng phân glycosyl hóa protein gắn Mac2 (M2BPGi) trong huyết thanh như một dấu ấn sinh học mới để phát hiện sớm tình trạng xơ hóa gan và theo dõi đáp ứng điều trị kháng vi rút ở bệnh nhân viêm gan vi rút B mạn tính (HBV). Xét nghiệm không xâm lấn và thuận lợi cho bệnh nhân, nhằm mục đích lấp đầy những khoảng trống quan trọng để đưa ra các quyết định lâm sàng đối với việc xác định giai đoạn xơ hóa gan và theo dõi đáp ứng của bệnh nhân trong quá trình điều trị.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu.

Đây là một nghiên cứu cắt ngang bao gồm 348 bệnh nhân nhiễm HBV mạn tính. Nghiên cứu được phê duyệt của Hội Đồng Đạo Đức Trung tâm y khoa MEDIC, Thành phố Hồ Chí Minh, Việt Nam. Những bệnh nhân được đưa vào nghiên cứu là chưa từng điều trị, được xét nghiệm M2BPGi ban đầu và định kỳ mỗi 3 tháng, theo dõi 6 tháng. M2BPGi được đo bằng xét nghiệm miễn dịch hóa phát quang tự động (Sysmex, Nhật Bản) bằng cách sử dụng các mẫu huyết thanh còn sót lại khi khám định kỳ. Các phương pháp Kruskal-Wallis đã được sử dụng để xác định ý nghĩa thống kê của M2BPGi đối với giai đoạn xơ hóa với các phương pháp khác. Diện tích dưới đường cong (AUROC) được tính toán so sánh mức M2BPGi với các dấu ấn sinh học khác nhau. Giá trị $p < 0,05$ được xem là có ý nghĩa thống kê.

Kết quả.

Ngưỡng giá trị trung bình M2BPGi ban đầu cụ thể liên quan đến giai đoạn xơ hóa gan so với các dấu ấn sinh học cổ điển và độ đàn hồi thoáng qua (TE). Mức cơ bản được phát hiện là có mối tương quan cao với kết quả TE (Pearson, $p = 0,67$, giá trị $p < 0,0001$). Mức M2BPGi trung bình lần lượt là 0,66; 0,77; 0,93;

1,63 và 2,81 chỉ số ngưỡng (C.O.I.) tương ứng các trường hợp F0; F1; F2; F3 và F4. Để xác định khả năng chẩn đoán, AUROC được tính toán theo số liệu của các bệnh nhân nghiên cứu nhằm phát hiện bệnh gan sớm và xơ gan. So sánh giữa mức độ xơ hóa $\geq$ F2 và F0, F1, AUROC là 0,79, điều đó cho thấy M2BPGi rất có giá trị để xác định các trường hợp có hay không có xơ hóa gan có ý nghĩa. Hơn nữa, AUROC giữa các trường hợp xơ gan (F4) và không xơ gan (F1, F2, F3) là 0,88, điều này cho thấy M2BPGi có thể hữu ích về mặt lâm sàng trong việc phát hiện bệnh gan tiến triển. Các phép đo M2BPGi cho thấy xu hướng giảm giá trị rõ rệt độ xơ hóa gan ở các nhóm bệnh nhân điều trị qua các giai đoạn xơ hóa khác nhau. Mức trung bình giảm 35% sau 6 tháng đối với M2BPGi và 10% khi sử dụng TE. Điều thú vị là nếu đo bằng TE sau 3 tháng độ xơ hóa giảm không có ý nghĩa đối với bệnh nhân được điều trị nhưng lại giảm 25% khi sử dụng đo độ xơ hóa bằng M2BPGi.

Kết luận.

Đối với các trường hợp nhiễm HBV hiện nay, M2BPGi thể hiện mức độ phân biệt rõ ràng giữa các giai đoạn xơ hóa khác nhau trước khi điều trị. Nghiên cứu này là nghiên cứu đầu tiên ở Việt Nam đưa ra giá trị xác định các giai đoạn xơ hóa gan cụ thể và có theo dõi sự thay đổi xơ hóa gan trong quá trình điều trị. Là một xét nghiệm không xâm lấn, M2BPGi có thể dễ dàng được đưa thêm vào các xét nghiệm hiện có để xác định tình trạng bệnh gan ở bệnh nhân HBV mạn tính. Chẩn đoán sớm độ xơ hóa giúp có quyết định điều trị hợp lý từ đó ngăn ngừa sự tiến triển của bệnh. Chúng tôi nhận thấy sự thay đổi động học của M2BPGi để theo dõi diễn tiến độ xơ hóa gan ở bệnh nhân đang điều trị tốt hơn so với TE.

Từ khóa: Viêm gan vi rút B mạn; M2BPGi; FibroScan; Xơ hóa gan.

Exploring Mac2-binding Protein glycosylation isomer diagnostic potential for non-invasive testing of Liver Disease in Vietnamese HBV Patients.

Pham Thi Thu Thuy¹, Ho Tan Dat¹,
Nguyen Bao Toan¹, Nguyen Minh Khue².

Aims.

The study aims to explore the value driven care approach of utilizing serum based Mac2-binding Protein glycosylation isomer (M2BPGi) as a novel biomarker for the early detection of liver fibrosis and monitoring of anti-viral treatment response in patients with chronic hepatitis B (HBV). Non-invasive testing is patient friendly, and this work aims to fill critical gaps to derive

clinical decision cut-offs for liver fibrosis staging and track responses of patients during treatment.

Methods and Materials.

This is a cross sectional study involving 348 mono-infected chronic HBV patients. The study receives ethical approval from MEDIC Medical Center, Ho Chi Minh City, Vietnam. Treatment naïve patients were recruited with baseline M2BPGi taken, and additional serial mea

surements at 3 and 6-month intervals. M2BPGi is measured via an automated chemiluminescence immunoassay (Sysmex, Japan) using residual serum samples. Kruskal-Wallis tests were used to ascertain the statistical significance of M2BPGi for fibrosis staging and variations at different serial measurements. Area under the receiver operating characteristics (AUROC) curve was computed comparing M2BPGi levels with different biomarkers. A p -value of <0.05 was considered statistically significant.

Results.

Baseline M2BPGi median levels provided specific cut-offs relevant for liver fibrosis staging in comparison with classical biomarkers and transient elastography (TE). Baseline levels were found to be highly correlative to TE results (Pearson, $\rho = 0.67$, p -value <0.0001). Median M2BPGi levels were 0.66; 0.77; 0.93; 1.63 and 2.81 cut-off index (C.O.I.) across F0; F1; F2; F3 and F4 cases respectively. To ascertain the diagnostic potential, AUROC was computed among these cases addresses early disease and cirrhosis. Comparison between F2 and F0-F1 cases, AUROC was 0.79, which presents strong performance measurements to discriminate early liver disease cases. Furthermore, AUROC between cirrhotic cases (F4) and non-cirrhotic cases (F1, F2, F3) was 0.88, suggesting M2BPGi can be clinically useful in distinguishing advanced liver disease. Serial M2BPGi measurements showed monotonic decreasing trends among the patient cohorts across different fibrosis stages. Median levels reduced by 35% at 6-month for M2BPGi and 10% using TE. Interestingly, TE at 3-month were non-significant for the treated patients but observed a reduction of 25% using M2BPGi.

Conclusion.

Within the current HBV cases, M2BPGi displayed excellent discriminatory levels among different fibrosis stages prior to treatment. This work is the first in Vietnam that extensively validated the marker with specific decision limits and followed up the change of liver fibrosis during treatment. As a non-invasive test, M2BPGi can be easily integrated into existing testing programs for concurrent

profiling of liver disease in chronic HBV. Early diagnosis of fibrosis adds value to reduce healthcare burden and prevents disease progression. In comparison with TE, we observed a better dynamic range using M2BPGi when tracking treated cases.

Keywords: Chronic hepatitis B; M2BPGi; FibroScan; Liver fibrosis.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ.

Viêm gan do vi rút viêm gan B (HBV) cho đến nay vẫn còn là một vấn đề toàn cầu với 4,1 % dân số toàn cầu nhiễm HBV tương đương 316 triệu người theo báo cáo năm 2019 ¹. Năm 2019 có 555,000 người trên toàn cầu tử vong do liên quan HBV, chủ yếu do biến chứng ung thư tế bào gan (HCC) và xơ gan ^{1,2}. Do đó kiểm soát tốt HBV đem lại nhiều ích lợi to lớn cho sức khỏe người bệnh.

Đánh giá mức độ xơ hóa gan (XHG) giữ một vai trò quan trọng trong quản lý bệnh nhân nhiễm HBV vì giúp chẩn đoán chính xác mức độ bệnh, quyết định phương pháp điều trị, theo dõi đáp ứng điều trị cũng như tiên lượng biến chứng HCC ^{2,3,4}. Có hai phương pháp chính để xác định mức độ XHG là phương pháp có xâm lấn: Sinh thiết gan và phương pháp không xâm lấn: Các kỹ thuật chẩn đoán hình ảnh và xét nghiệm máu ^{3,4,5}. Mặc dù sinh thiết gan được xem là tiêu chuẩn vàng để đánh giá XHG nhưng không được khuyến cáo sử dụng trong thực hành lâm sàng mà các phương pháp không xâm lấn được sử dụng thường qui hơn ^{3,4,5}.

Kỹ thuật đo độ đàn hồi gan thoáng qua bằng máy FibroScan® (FibroSan) là phương pháp không xâm lấn, được Cục Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ (FDA) chấp thuận vào năm 2013 như là một phương pháp để đánh giá XHG ở các bệnh gan mạn tính ⁶. Bên cạnh đó, Hiệp hội nghiên cứu bệnh gan Châu Âu (EASL) đề nghị có thể sử dụng FibroScan là tiêu chuẩn để đánh giá xơ hoá gan ở bệnh nhân viêm gan mạn do nhiều nguyên nhân khác nhau ⁵. Tuy nhiên, FibroScan có thể đánh giá độ XHG không chính xác trong một số trường hợp như có dịch ổ bụng, béo phì, có tổn thương trong gan cũng như không phải cơ sở y tế nào cũng có thiết bị này.

Phương pháp xét nghiệm máu đánh giá XHG ngày càng được sử dụng rộng rãi vì khắc phục được một số nhược điểm của phương pháp chẩn đoán hình ảnh. Mac-2 binding protein glycosylation isomer (M2BPGi) là một xét nghiệm mới đánh giá độ XHG và được sử dụng rộng rãi tại Nhật Bản 2013 ⁷. M2BP (Mac-2 Binding Protein) là glycoprotein do tế bào gan tiết ra. Trong các tế bào gan bất thường, các chuỗi đường của M2BP bị glycosyl thành M2BPGi. Bằng cách sử dụng lectin gắn đặc hiệu cao với M2BPGi, mức độ xơ hóa ở các bệnh nhân

viêm gan vi rút mạn tính được chẩn đoán xơ hóa gan có thể được phát hiện và đánh giá qua nồng độ M2BPGi⁷. Năm 2016 M2BPGi được Hiệp hội nghiên cứu bệnh gan Châu Á Thái Bình Dương (APASL) đánh giá là một dấu ấn mới trong đánh giá XHG³. Lần đầu tiên tại Việt Nam, Phạm Thị Thu Thủy và cộng sự đã đánh giá độ XHG bằng M2BPGi ở bệnh nhân Việt Nam nhiễm HBV, nhiễm vi rút viêm gan C (HCV) và nhận thấy M2BPGi có vai trò trong chẩn đoán XHG đồng thời tăng dần theo độ XHG, nhưng chưa có nghiên cứu sâu về các giá trị ngưỡng M2BPGi cho từng giai đoạn XHG ở bệnh nhân nhiễm HBV, HCV⁸. Tuy nhiên cho đến 2024 thì vẫn còn có ít nghiên cứu đánh giá độ XHG và theo dõi đáp ứng điều trị của M2BPGi ở bệnh nhân nhiễm HBV⁴, đặc biệt giá trị ngưỡng để chẩn đoán độ XHG ở các nghiên cứu đã công bố còn khác nhau⁷. Chưa có một nghiên cứu nào tại Việt Nam sử dụng M2BPGi xác định ngưỡng XHG và theo dõi cải thiện độ XHG trong quá trình điều trị HBV bằng thuốc kháng vi rút uống (NA). Do đó chúng tôi tiến hành nghiên cứu này với các mục đích sau:

1. Xác định ngưỡng giá trị M2BPGi cho từng giai đoạn xơ hóa gan ở nhóm bệnh nhân viêm gan vi rút B mạn.
2. So sánh mức độ tương đồng của M2BPGi so với Fibroscan, APRI và FIB-4 trong nhóm bệnh nhân viêm gan vi rút B mạn.
3. Quan sát thay đổi nồng độ M2BPGi trong quá trình điều trị viêm gan B mạn. Qua đó đánh giá khả năng ứng dụng M2BPGi trong theo dõi hiệu quả điều trị ở nhóm bệnh nhân viêm gan siêu vi B mạn.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU.

1. Đối tượng nghiên cứu.

Quần thể bệnh nhân nghiên cứu: là các bệnh nhân đến khám và điều trị ngoại trú bệnh viêm gan vi rút B mạn, tại phòng khám gan, Công ty TNHH Y Tế Hòa Hảo từ tháng 10/2020 đến tháng 10/2023.

A. Tiêu chí tuyển vào nghiên cứu:

- Từ 18 tuổi trở lên.
- Có chẩn đoán lâm sàng nhiễm HBV mạn (HBsAg và hoặc HBVDNA dương tính trên 6 tháng; Hoặc HBsAg dương + AntiHBc IgM âm tính).
- Không đồng nhiễm với vi rút viêm gan C (HCV).
- Khai thác tiền căn thể hiện bệnh nhân chưa từng điều trị bệnh HBV; hoặc bệnh nhân đã từng điều trị trước đây nhưng ngưng điều trị trên 3 tháng.

- Bệnh nhân được đánh giá trên lâm sàng là phù hợp để thực hiện khảo sát Fibroscan.

B. Tiêu chí loại trừ:

- Đồng nhiễm với HCV.
- Phụ nữ có thai, hay phụ nữ trong tuổi sinh đẻ và không thực hiện kế hoạch hóa gia đình.
- Có chẩn đoán với bất kỳ ung thư nào.
- Có bệnh lý tim mạch hay bệnh lý phổi nặng, theo đánh giá lâm sàng của nghiên cứu viên.
- Suy thận giai đoạn cuối (End-stage renal disease: ESRD).
- Các trường hợp Viêm gan không do rượu (NASH- nonalcoholic steatohepatitis) và bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu (NAFLD- Nonalcoholic fatty liver disease), đã biết trước.
- Bệnh nhân uống rượu, bia nhiều:
Nam: > 60 g cồn/ ngày.
Nữ: > 40 g cồn/ ngày .
- Có mẫu bệnh phẩm không đạt yêu cầu, chẳng hạn như: tán huyết cao, độ đục cao, v.v.

C. Nhóm chứng:

- Người khỏe mạnh trên 18 tuổi đến kiểm tra sức khỏe định kỳ mỗi năm tại phòng khám, công ty TNHH y tế Hòa Hảo.
- Không bệnh lý về gan như không nhiễm HBV, không nhiễm HCV, không NASH..., xét nghiệm chức năng gan bình thường.
- Không XHG: F0 khi đo bằng FibroScan.

2. Phương pháp nghiên cứu.

- Loại nghiên cứu: Nghiên cứu tiền cứu.
- Cửa sổ khám bệnh của bệnh nhân là ± 30 ngày.
- Các bước tiến hành: Các bệnh nhân thỏa theo tiêu chuẩn chọn bệnh và loại trừ sẽ được chọn vào nghiên cứu. Bệnh nhân sẽ được khám và điều trị theo qui trình thường qui. Xét nghiệm M2BPGi sẽ được thực hiện miễn phí với sự tài trợ của công ty Sysmex Việt Nam. Đối với nhóm bệnh nhân xác định ngưỡng giá trị M2BPGi cho từng giai đoạn xơ hóa gan sẽ

thực hiện đồng thời đo độ đàn hồi gan FibroScan và các xét nghiệm máu cho một lần đầu khám bệnh. Đối với nhóm bệnh nhân quan sát thay đổi nồng độ M2BPGi trong quá trình điều trị viêm gan B mạn sẽ thực hiện đồng thời đo độ đàn hồi gan FibroScan và các xét nghiệm máu cho lần đầu khám bệnh và mỗi ba tháng, theo dõi trong vòng 6 tháng điều trị.

- Máy thực hiện đo độ XHG là FibroScan có sẵn tại công ty TNHH y tế Hòa Hảo, có thực hiện kiểm tra độ chuẩn định kỳ (Calibration) theo hướng dẫn của nhà sản xuất. Các lần thực hiện đo độ XHG đều cùng do một bác sĩ có chứng chỉ hợp lệ thực hiện.
- Thiết bị xét nghiệm: Hệ thống miễn dịch tự động HISCL (Sysmex), có sẵn tại công ty TNHH y tế Hòa Hảo. Vật liệu xét nghiệm: Hóa chất cho xét nghiệm M2BPGi sử dụng trên máy HISCL của công ty Sysmex. Chạy mẫu nghiên cứu: Thực hiện Calibration khi bộ hóa chất đổi lô, ngày sản xuất. Thực hiện kiểm tra chất lượng (QC) mỗi ngày trước khi chạy mẫu nghiên cứu.
- Thực hiện đo độ XHG trên máy FibroScan và xét nghiệm máu thường qui bao gồm M2BPGi trong cùng một ngày.
 - Theo dõi điều trị: Kết quả mức độ M2BPGi sẽ được thu thập trong các lần tái khám khác nhau, và được phân tích để đánh giá xu hướng thay đổi của mức độ M2BPGi. Xu hướng thay đổi M2BPGi có thể tương quan với đánh giá của bác sĩ lâm sàng về đáp ứng điều trị trong cải thiện mô học của gan.
- Bảo quản và lưu mẫu nghiên cứu: Theo quy trình thường quy tại khoa xét nghiệm công ty TNHH y tế Hòa Hảo, tất cả các mẫu bệnh phẩm máu thường quy được lưu trữ trong vòng 7 ngày, ở nhiệt độ 2-8⁰C. Sau 7 ngày, các mẫu bệnh phẩm máu sẽ được loại bỏ. Các xét nghiệm cho mục đích nghiên cứu sẽ được lấy từ mẫu bệnh phẩm máu thường quy còn lại của bệnh nhân sau khi đã thực hiện xét nghiệm cho mục đích điều trị. Bệnh nhân tham gia nghiên cứu không cần cung cấp thêm mẫu máu, và

các mẫu bệnh phẩm máu của bệnh nhân cũng không được lưu trữ cho mục đích nghiên cứu.

- Xét duyệt đạo đức (IRB, Institutional Review Board): Tất cả các thủ tục từ việc tuyển chọn bệnh nhân đến xử lý mẫu sẽ được trình cho Hội đồng Y đức xét duyệt (IRB) để phê duyệt trước khi bắt đầu nghiên cứu. Chúng tôi đảm bảo nghiên cứu tuân thủ theo các quy định về ICH-GCH.

- Giới hạn trên của mức bình thường (Upper Limit Normal) của AST là 35 IU/L và ALT 30 IU/L theo giá trị tham chiếu của phòng xét nghiệm của công ty TNHH y tế Hòa Hảo.

- Ngưỡng đo độ đàn hồi gan Fibroscan theo bộ y tế Việt Nam ².

F0-1 : không xơ hóa gan hoặc xơ hóa nhẹ < 7,0 Kpa

F2 : xơ hóa trung bình (vừa) 7,0 - < 9,5 KPa

F3 : xơ hóa nặng 9,5 - < 11 KPa

F4 : xơ gan $\geq$ 11 KPa

- Xét nghiệm máu APRI được tính theo công thức ²:

$$\text{APRI} = \frac{\text{AST} \times 100 / \text{AST (ULN)}^*}{\text{Tiểu cầu } (10^9/1)}$$

F0 - F1 : < 0,5

F2 : 0,5 - < 1

F3 - F4 : 1 - < 2,0

F4 : $\geq$ 2

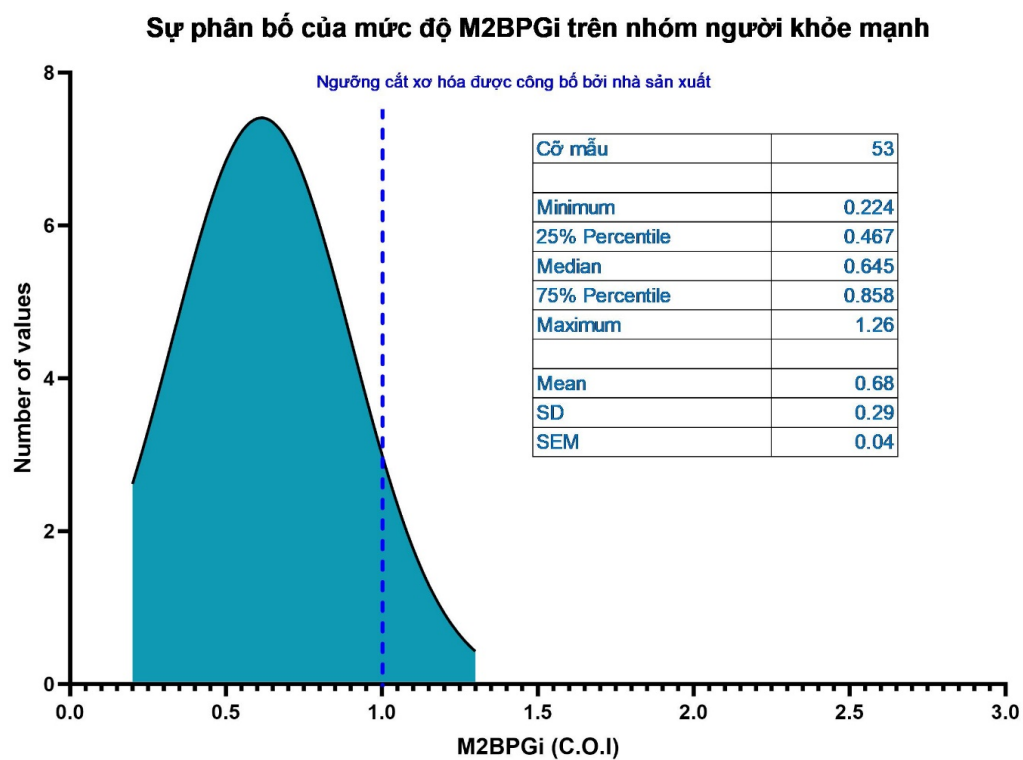
- Xét nghiệm máu FIB-4 được tính theo công thức:

$$\text{FIB-4} = [\text{Tuổi (năm)} \times \text{AST (IU/L)}] / [\text{Tiểu cầu } (10^9/L) \times \text{ALT}^{1/2} \text{ (IU/L)}].$$

Phương pháp thống kê và xử lý số liệu: Số liệu được quản lý bằng phần mềm Excel 2010 và xử lý bằng phần mềm thống kê Graphpad Prism version 10.1. Sử dụng tương quan Pearson để đánh giá mức độ tương quan giữa M2BPGi, APRI và FIB-4 với FibroScan. Chỉ số $p < 0.05$ được xem là có ý nghĩa thống kê.

III. KẾT QUẢ.

Hình 1: Sự phân bố của M2BPGi trên nhóm chứng.



Bảng 1: Đặc điểm của quần thể bệnh nhân viêm gan B mạn .

Biến số	Bệnh nhân B mạn (n=348) (Mean ± SEM)
Giới tính	
Nam	207
Nữ	141
Tuổi (năm)	42.6 ± 0.65
Giai đoạn xơ hóa gan	
F0	37
F1	83
F2	106
F3	40
F4	82
Fibroscan (kPa)	10.8 ± 0.5
Tiểu cầu (10 ⁹ /l)	214.4 ± 3.3
AST (IU/L)	63.7± 6.1
ALT (IU/L)	91.5 ± 10.4
Hemoglobin (g/l)	14.5 ± 0.1

WBC (10 ⁹ /l)	7.0 ± 0.1
M2BPGi (C.O.I)	1.6 ± 0.09
Fib-4	1.6 ± 0.1
APRI	1.0 ± 0.1

Bảng 2: Đặc điểm bệnh nhân viêm gan B mạn theo từng giai đoạn xơ hóa gan.

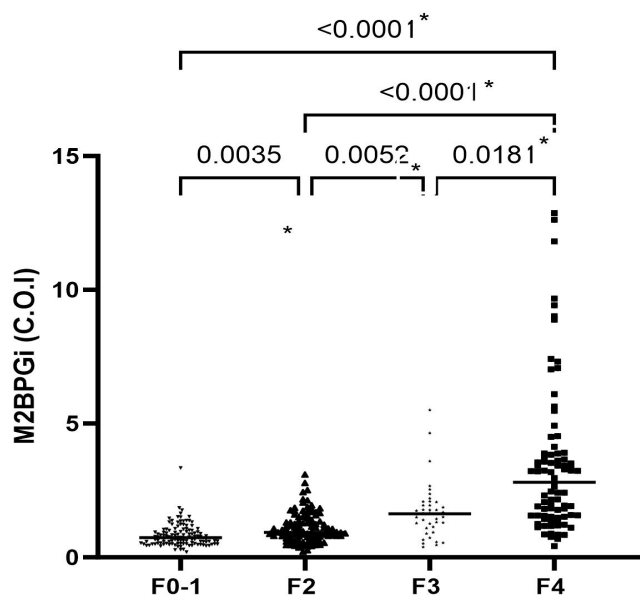
Biến số ^{F0}	F0 (n=37) (Mean ± SEM)	F1 (n=83) (Mean ± SEM)	F2 ^{F2} (n=106) (Mean ± SEM)	F3 (n=40) ^{F3} (Mean ± SEM)	F4 (n=82) (Mean ± SEM)	Tổng cộng ^{F4} P-value (*)
Nam/Nữ	12/25	40/43	70/36	24/16	61/21	
Tuổi (năm)	37 ± 1.4	40 ± 1.2	41.1 ± 1.1	43.3 ± 2	48.7 ± 1.4	< 0.0001
Tiểu cầu (10 ⁹ /l)	234.4 ± 7.8	242.0 ± 5.9	219.7 ± 4.5	211.1 ± 8.9	165.7 ± 6.9	< 0.0001
AST (IU/L)	21.8 ± 0.9	23.3 ± 0.6	47.3 ± 3.5	96.0 ± 28.1	135.1 ± 20	< 0.0001
ALT (IU/L)	21.7 ± 1.3	22.6 ± 0.9	71.4 ± 7.4	153.4 ± 55.8	196.6 ± 29.2	< 0.0001
Hemoglobin (g/l)	13.8 ± 0.3	14.4 ± 0.2	14.9 ± 0.14	14.6 ± 0.24	14.7 ± 0.27	0.006
WBC (10 ⁹ /l)	6.9 ± 0.3	6.7 ± 0.2	7.1 ± 0.2	7.1 ± 0.2	7.1 ± 0.2	0.617
Fibroscan (kPa)	4.4 ± 0.1	6.0 ± 0.1	7.9 ± 0.1	10.6 ± 0.2	22.7 ± 1.4	< 0.0001
M2BPGi (C.O.I)	0.79 ± 0.07	0.8 ± 0.04	1.1 ± 0.05	1.7 ± 0.16	3.7 ± 0.29	< 0.0001
Fib-4	0.77 ± 0.04	0.88 ± 0.04	1.2 ± 0.06	1.6 ± 0.15	3.1 ± 0.26	< 0.0001
APRI	0.26 ± 0.01	0.31 ± 0.03	0.6 ± 0.04	1.2 ± 0.32	2.4 ± 0.32	< 0.0001

Bảng 3: Thống kê mô tả giá trị Fibroscan, M2BPGi, APRI, FIB-4 theo từng giai đoạn xơ hóa gan.

	Fibroscan (kPa)	M2BPGi (C.O.I)	APRI	FIB-4	Fibroscan (kPa)	M2BPGi (C.O.I)	APRI	FIB-4	Fibroscan (kPa)	M2BPGi (C.O.I)	APRI	FIB-4	Fibroscan (kPa)	M2BPGi (C.O.I)	APRI	FIB-4	Fibroscan (kPa)	M2BPGi (C.O.I)	APRI	FIB-4
Cỡ mẫu	37	37	37	37	83	83	83	83	106	106	106	106	40	40	40	40	82	82	82	82
Minimum	3.30	0.20	0.12	0.39	5.10	0.28	0.11	0.32	7.00	0.20	0.20	0.32	9.50	0.38	0.16	0.41	11.00	0.42	0.18	0.77
25% Percentile	4.00	0.51	0.21	0.58	5.50	0.51	0.21	0.61	7.30	0.74	0.33	0.74	9.80	1.10	0.41	0.93	12.45	1.54	0.64	1.58
Median	4.60	0.66	0.25	0.74	5.90	0.77	0.25	0.81	7.85	0.93	0.47	1.03	10.05	1.63	0.69	1.22	16.90	2.81	1.31	2.29
75% Percentile	4.90	1.00	0.31	0.94	6.30	1.01	0.31	1.03	8.50	1.36	0.69	1.51	10.50	2.03	1.10	2.02	26.60	3.88	2.83	4.14
Maximum	4.90	1.85	0.51	1.34	6.90	3.34	0.62	1.89	9.40	3.08	2.66	3.38	10.90	5.51	12.53	3.83	46.50	12.87	15.09	11.29
Range	1.60	1.65	0.39	0.95	1.80	3.06	0.51	1.57	2.40	2.89	2.46	3.06	1.40	5.13	12.37	3.42	35.50	12.45	14.91	10.52

Hình 2: Giá trị của M2BPGi (trung vị) theo giai đoạn xơ hóa gan.

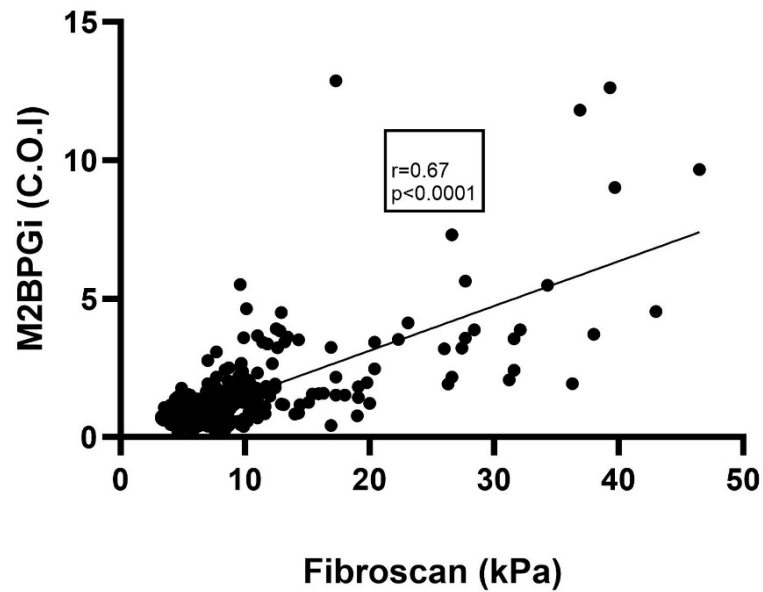
Trung vị của M2BPGi theo các giai đoạn xơ hóa gan



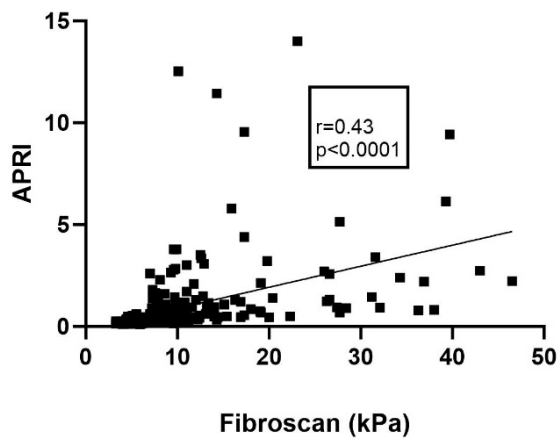
* Kruskal Wallis test, Dunn's test (phân tích post hoc)

Hình 3: Tương quan giữa Fibroscan và M2BPGi, APRI, FIB-4.

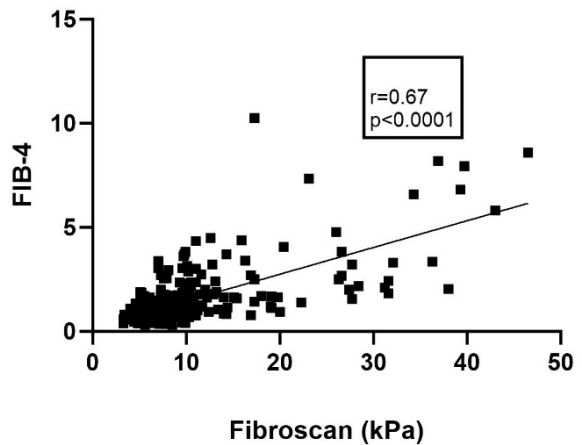
Tương quan giữa Fibroscan và M2BPGi



Tương quan giữa Fibroscan và APRI



Tương quan giữa Fibroscan và FIB-4

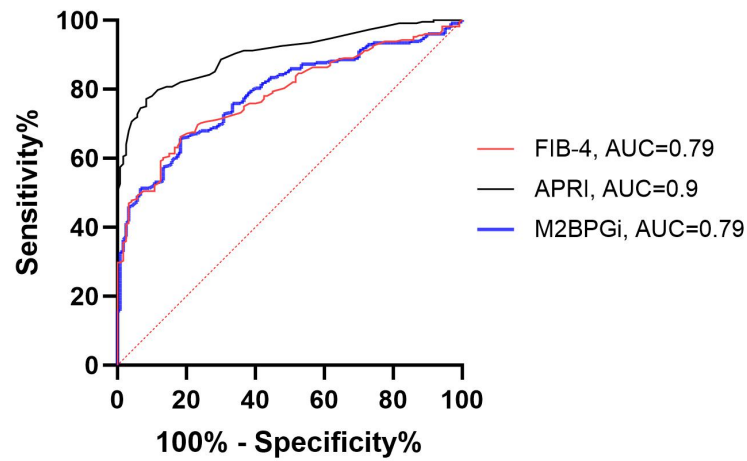


Pearson correlation test, two-tailed

M2BPGi: Mac-2 binding protein glycan isomer, APRI: AST to Platelet Ratio Index, FIB-4: Fibrosis-4 index

Hình 4: Khả năng chẩn đoán xơ hóa đáng kể của M2BPGi, APRI, và FIB-4 bằng phân tích đường cong ROC ($F \geq 2$ vs $F0-1$).

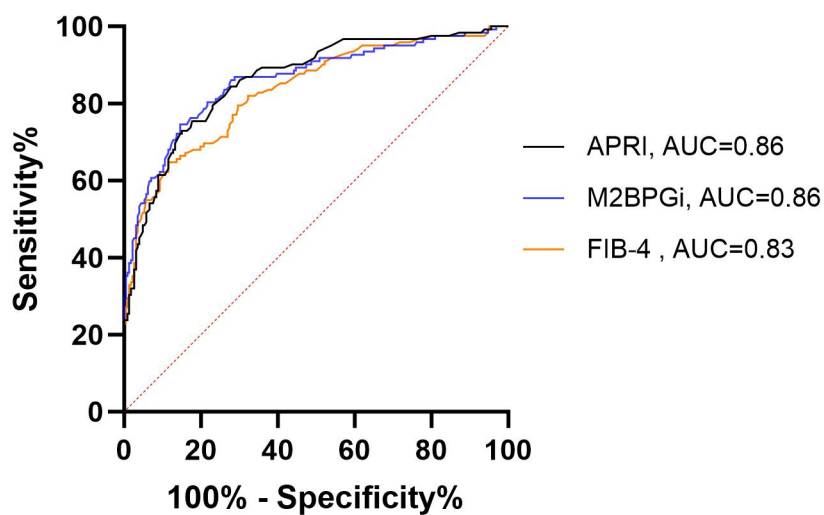
Khả năng chẩn đoán xơ hóa đáng kể của M2BPGi, APRI, và FIB-4



	Điểm cắt	Độ nhạy (%)	Độ đặc hiệu (%)	PPV (%)	NPV (%)	AUC
M2BPGi (C.O.I)	1.08	65.8	81.7	87.2	55.7	0.79
FIB-4	1.06	66.2	81.7	87.3	56.5	0.79
APRI	0.4	75	91.6	94.5	68.6	0.90

Hình 5: Khả năng chẩn đoán xơ hóa gan nặng của các chỉ dấu theo phân tích đường cong ROC.

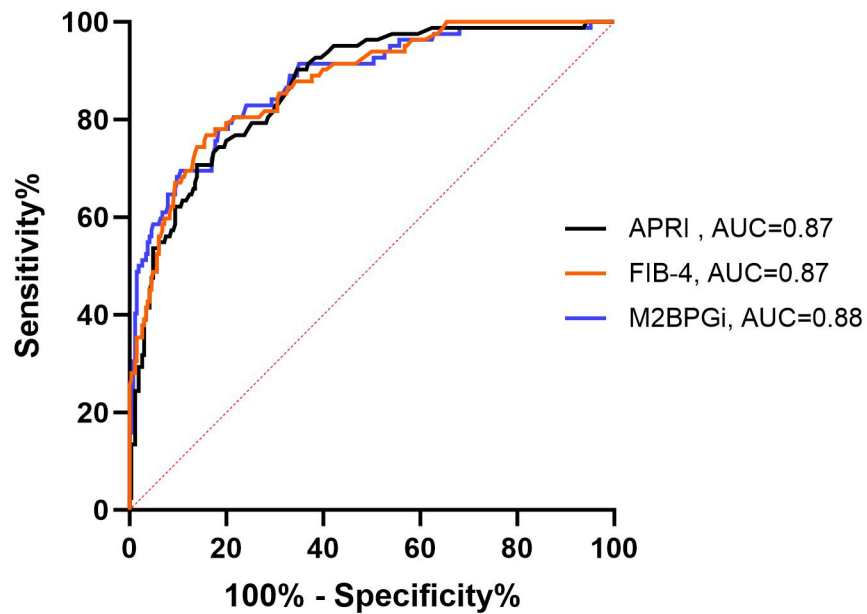
Khả năng chẩn đoán xơ hóa gan nặng của M2BPGi, APRI và FIB-4



	Cut-off	Sens	Spec	PPV	NPV	AUC
M2BPGi (C.O.I)	1.4	74.6%	85.8%	74.0%	86.2%	0.86
FIB-4	1.55	64.8%	88.5%	75.2%	82.3%	0.83
APRI	0.6	72.9%	85 %	72.4%	85.3%	0.86

Hình 6: Khả năng chẩn đoán xơ gan của các chỉ dấu theo phân tích đường cong ROC.

Khả năng chẩn đoán xơ gan của M2BPGi, APRI, FIB-4



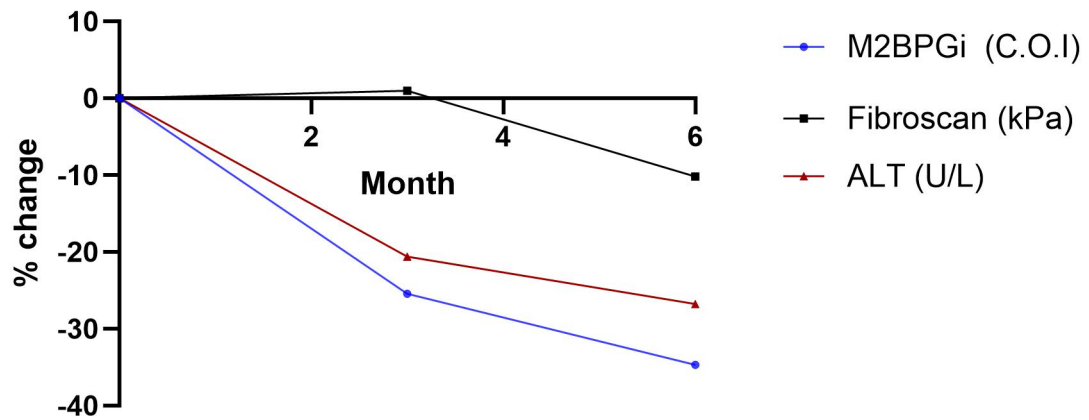
	Điểm cắt	Độ nhạy	Độ đặc hiệu	PPV	NPV	AUC
M2BPGi (C.O.I)	1.52	78.1%	81.6 %	56.6%	92.3%	0.88
FIB-4	1.55	76.8%	84.2%	60 %	92.2%	0.87
APRI	0.75	70.7%	86.1%	61.1%	90.5%	0.87

Bảng 4: Thống kê mô tả của M2BPGi và Fibroscan trong 6 tháng đầu điều trị.

	Trước điều trị		Sau 3 tháng		Sau 6 tháng	
	M2BPGi (C.O.I)	Fibroscan (kPa)	M2BPGi (C.O.I)	Fibroscan (kPa)	M2BPGi (C.O.I)	Fibroscan (kPa)
Cỡ mẫu	39	39	39	38	38	38
Minimum	0.418	7	0.318	5.6	0.457	4.6
25% Percentile	0.887	7.8	0.932	7	0.7965	6.55
Median	1.73	10.3	1.29	10.4	1.13	9.25
75% Percentile	2.37	19.8	1.98	16.15	2.178	15.7
Maximum	11.81	46.5	14.91	49.6	14.78	51.4
Range	11.39	39.5	14.59	44	14.32	46.8

Hình 7: Phần trăm thay đổi của M2BPGi, Fibroscan và ALT trong 6 tháng đầu điều trị.

Sự thay đổi mức độ M2BPGi, M2BPGi và Fibroscan trong 6 tháng điều trị kháng virus



IV. BÀN LUẬN.

- Tổng cộng có 53 người khỏe mạnh được chọn trong nhóm chứng với giá trị ngưỡng trung bình M2BPGi là 0,68 theo hình 1.

Từ tháng 10/2020 đến tháng 10/2023 có 348 bệnh nhân nhiễm HBV thỏa tiêu chí để xác định ngưỡng M2BPGi cho từng giai đoạn xơ hoá gan với tỉ lệ nam chiếm đa số khoảng 59% và nữ là 41% với độ tuổi trung bình 42.6 ± 0.65 . Các nhóm bệnh nhân có độ XHG theo FibroScan ở nhóm F0, F1, F2, F3 và F4 tương ứng là 37, 83, 106, 40 và 82 bệnh nhân ở mỗi nhóm. Bệnh nhân có độ XHG đáng kể ($\geq F2$) chiếm đa số là 66% (Bảng 1). Kết quả về giới và tỉ lệ XHG của chúng tôi tương tự nghiên cứu của Hoang Huu Bui cũng trên nhóm bệnh nhân người Việt Nam^{9, 10}.

- Đối với bệnh nhân nhiễm HBV mạn thì xác định độ XHG là một trong ba tiêu chí quan trọng để có quyết định điều trị hay không², bên cạnh các phương pháp đánh giá XHG đã có thì M2BPGi hứa hẹn sẽ đem lại một giải pháp hiệu quả và thuận lợi cho người bệnh cũng như bác sĩ trong chẩn đoán bệnh. Tuy nhiên cho đến hiện tại chưa có ngưỡng chuẩn M2BPGi cho độ XHG ở bệnh nhân Việt Nam.

Trong một phân tích gộp do Nobuharu Tamaki và cộng sự công bố 2021 thì giá trị M2BPGi tăng theo giai đoạn XHG ở bệnh nhân viêm HBV mạn với giá trị trung bình các ngưỡng XHG thay đổi tùy theo mỗi nghiên cứu, giá trị ngưỡng M2BPGi cho các giai đoạn XHG 1, 2, 3 và 4 là 0,26–0,9, 0,34–1,36, 0,57–1,65 và 1,21–3,1⁷. Như vậy giữa các nghiên cứu với nhau đều ở bệnh nhân nhiễm HBV mạn có sự khác nhau của các ngưỡng XHG: Có thể nguyên nhân khác biệt chủng tộc không? Mỗi nước có cần xác định ngưỡng cho riêng mình không?

Bảng 2 cho chúng ta thấy sự khác biệt có ý nghĩa ($p < 0,0001$) giữa độ tuổi các nhóm XHG: Càng nhiều tuổi thì XHG càng tăng. Bệnh nhân có độ XHG càng nhiều thì tiểu cầu càng giảm và sự khác biệt tiểu cầu giữa các độ XHG có ý nghĩa thống kê ($p < 0,0001$). Các phương pháp đo độ XHG là FibroScan, M2BPGi, FIB-4 và APRI đều có khác biệt có ý nghĩa giữa các độ XHG ($p < 0,0001$).

- Kết quả nghiên cứu của chúng tôi giá trị ngưỡng của XHG ở nhóm F0; F1; F2; F3 và F4 là 0,66; 0,77; 0,93; 1,63 và 2,81 (Bảng 3). Chúng tôi nhận thấy ở bệnh nhân nhiễm HBV có độ XHG F0 thì giá trị M2BPGi không khác biệt so với nhóm chứng.

Sự khác biệt giá trị ngưỡng giữa các nhóm XHG đều nhỏ hơn 0,05 là có ý nghĩa thống kê: Giữa nhóm F0-1 và F2 có $p = 0,0035$; Giữa nhóm F2 và F3 có $p = 0,0052$; Giữa nhóm F3 và F4 có $p = 0,0181$; Giữa nhóm F0-1 và F4 có $p < 0,0001$ (Hình 2). Như vậy sự thay đổi của MBPGi ngay trong giai đoạn sớm của xơ hóa gan và sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê. Kết quả này tương tự như nghiên cứu của Hoang Huu Bui và cộng sự thực hiện trên bệnh nhân Việt Nam: Giá trị ngưỡng giữa các nhóm XHG khác nhau đều có ý nghĩa thống kê, tuy nhiên giá trị ngưỡng của nhóm F-2-3 là 0,865 có vẻ thấp hơn kết quả của chúng tôi^{9,10}. Trong một nghiên cứu khá qui mô với 774 bệnh nhân có HBV mạn vừa thực hiện sinh thiết gan hoặc đo độ đàn hồi gan FibroScan thì Xia Zou và cộng sự cũng nhận thấy M2BPGi thay đổi ngay từ khi giai đoạn sớm của XHG và sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê¹¹.

Trong một nghiên cứu ở 228 bệnh nhân HBV, Bin Wei và cộng sự xác định giá trị ngưỡng M2BPGi so với FibroScan ở nhóm F0-1; 2-3 và F4 là 0,88; 1,165 và 1,92: Giá trị M2BPGi tăng theo độ XHG và kết quả khá tương đồng với chúng tôi¹². Kết quả của chúng tôi cũng tương tự như Marcel William Keddeas và cộng sự: M2BPGi tăng dần theo độ XHG và tương ứng F0-1; F2; F3; F4 là 0,719; 1,322; 1,65; 1,904¹³.

Ming-LunYeh và cộng sự thực hiện sinh thiết gan 160 bệnh nhân HBV mạn đã nhận thấy có mối tương quan chặt chẽ giữa lượng M2BPGi và độ XHG: Tương ứng XHG độ F0; F1; F2; F3 và F4 có lượng M2BPGi là 0,63; 0,64; 1,36; 1,65 và 2,7. Kết quả này cũng tương đồng với kết quả của chúng tôi ở bảng 3: M2BPGi tăng dần theo độ XHG tăng dần và giá trị ngưỡng F0; F3 và F4 tương đương nhau¹⁴. Tương tự theo nghiên cứu của Lung-Yi Mak và cộng sự thực hiện sinh thiết gan ở 327 bệnh nhân HBV mạn cũng nhận thấy giá trị M2BPGi tăng tương ứng với độ XHG với $p < 0,001$ giữa các nhóm XHG, tuy nhiên giá trị ngưỡng trung bình các nhóm XHG có vẻ thấp hơn so với nghiên cứu của Ming-LunYeh và cộng sự : Giá trị ngưỡng các nhóm F0-1; F2; F3 và F4 tương ứng 0,26; 0,34; 0,57 và 1,21¹⁵.

- Trong hình 3 cho thấy có mối tương quan thuận, chặt chẽ của M2BPGi và FIB-4 với kết quả FibroScan (Pearson, $r = 0,67$, giá trị $p < 0,0001$). Trong một nghiên cứu với 680 bệnh nhân HBV thì Xia Zou và cộng sự nhận thấy có sự tương quan có ý nghĩa giữa M2BPGi và FibroScan với $r=0.614$, $P<0.0001$ ¹¹. Kết quả tương quan M2BPGi và FibroScan cũng tương tự của nghiên cứu Hoang Huu Bui và cộng sự ($r=0,77$, $p < 0,0001$)^{9,10}.

- Khả năng chẩn đoán xơ hóa gan đáng kể ($F \geq 2$) của các xét nghiệm càng cao càng giúp ích cho quyết định điều trị. Kết quả ở hình 4 phân tích đường

cong ROC cho thấy M2BPGi có khả năng chẩn đoán XHG đáng kể ($F \geq 2$ so với F0-1) với AUC=0,79. Với ngưỡng cắt 1,08 C.O.I, M2BPGi có độ nhạy 66%, độ đặc hiệu 82% trong chẩn đoán $F \geq 2$. So với kết quả của Hoang Huu Bui và cộng sự thì với ngưỡng cắt 0,87 C.O.I, M2BPGi có độ nhạy 62%, độ đặc hiệu 80% và AUC là 0,77 trong chẩn đoán $F \geq 2$ ^{9,10}. APRI là một công cụ tốt trong chẩn đoán XHG đáng kể với AUC = 0,9 ở nghiên cứu của chúng tôi (Hình 4). Theo Bin Wei và cộng sự thực hiện trên 288 bệnh nhân phân tích đường cong ROC để chẩn đoán XHG có ý nghĩa thì M2BPGi có khả năng chẩn đoán với AUC=0,788¹² và kết quả này tương tự của chúng tôi ở hình 4; Bên cạnh đó với ngưỡng cắt 1,12 C.O.I, M2BPGi có độ nhạy 72%, độ đặc hiệu 73% trong chẩn đoán $F \geq 2$ ¹². Trong nghiên cứu của Xia Zou và cộng sự ở 680 bệnh nhân HBV với ngưỡng cắt 1,06 C.O.I, M2BPGi có độ nhạy 60%, độ đặc hiệu 82%¹¹. Theo Ming-LunYeh và cộng sự thực hiện sinh thiết gan trên 160 bệnh nhân HBV thì M2BPGi có khả năng chẩn đoán xơ hóa gan đáng kể với AUC=0,780 là tốt nhất so với FIB-4 (AUC=0,71), APRI (AUC=0,573)¹⁴; Đồng thời với ngưỡng cắt 1,345 C.O.I, M2BPGi có độ nhạy 66%, độ đặc hiệu 81% trong chẩn đoán $F \geq 2$ ¹⁴. Trong một nghiên cứu so sánh các dấu ấn xét nghiệm máu để chẩn đoán XHG có ý nghĩa có thực hiện sinh thiết gan ở 96 bệnh nhân thì YUKI TSUJI và cộng sự nhận thấy M2BPGi tốt hơn các dấu ấn khác (Như số lượng tiểu cầu, Hyalorinic acid, Type 4 collagen 7S, PIINP, TIMP-1, Pro-C3, FIB-4, APRI, ELF score) khi chẩn đoán $F \geq 2$ với AUC = 0,902, với ngưỡng cắt 0,89 C.O.I, M2BPGi có độ nhạy 93%, độ đặc hiệu 82%¹⁶.

- Trong chẩn đoán XHG nặng thì M2BPGi và APRI đều là phương tiện chẩn đoán tốt với AUC = 0,86 (Hình 5). Với ngưỡng cắt 1,4 C.O.I, M2BPGi có độ nhạy 75%, độ đặc hiệu 86% trong chẩn đoán XHG nặng. Theo Ming-LunYeh và cộng sự thực hiện sinh thiết gan trên 160 bệnh nhân HBV thì M2BPGi có khả năng chẩn đoán XHG nặng với AUC=0,785 so với FIB-4 (AUC=0,792), APRI (AUC=0,638): Như vậy ở nhóm này thì FIB-4 có khả năng chẩn đoán tốt nhất¹⁴; Và với ngưỡng cắt 1,535 C.O.I, M2BPGi có độ nhạy 67%, độ đặc hiệu 80% trong chẩn đoán $F \geq 3$ ¹⁴. Theo nghiên cứu của Lung-Yi Mak và cộng sự để chẩn đoán XHG nặng ($F \geq 3$) thì M2BPGi có vai trò chẩn đoán với AUC=0,795, với ngưỡng cắt 0,45 C.O.I, M2BPGi có độ nhạy 70%, độ đặc hiệu 74%¹⁵. YUKI TSUJI và cộng sự nhận thấy M2BPGi có giá trị trong chẩn đoán XHG nặng (F0-2 so với F3-4) với giá trị AUC=0,865¹⁶.

- Để chẩn đoán xơ gan (F4) thì M2BPGi là một dấu ấn tốt cho chẩn đoán như hình 6. Với ngưỡng cắt 1,52 C.O.I, M2BPGi có độ nhạy 78%, độ đặc hiệu 82% trong chẩn đoán xơ gan. M2BPGi có độ nhạy tốt nhất (78%) so với

FIB-4 (77%) và APRI (71%) trong nghiên cứu và đây là một công cụ chẩn đoán tốt xơ gan với AUC=0,88 (So với AUC của APRI và FIB-4 = 0,87). Kết quả này cũng giống nghiên cứu của Hoang Huu Bui là M2BPGi có độ nhạy tốt nhất so với 3 chỉ dấu còn lại được khảo sát trong nghiên cứu và đây là một công cụ chẩn đoán tốt F4 với AUC 0,91^{9,10}. Theo Bin Wei và cộng sự thực hiện trên 288 bệnh nhân phân tích đường cong ROC để chẩn đoán xơ gan thì M2BPGi có khả năng chẩn đoán xơ gan tốt nhất khi so với các chỉ khác trong nghiên cứu (như APRI, FIB-4, AAR, RPR) với AUC=0,811¹²; Đồng thời với ngưỡng cắt 1,825 C.O.I, M2BPGi có độ nhạy 55%, độ đặc hiệu 94% trong chẩn đoán xơ gan¹². Theo Ming-LunYeh và cộng sự thực hiện sinh thiết gan trên 160 bệnh nhân HBV thì M2BPGi có khả năng chẩn đoán xơ gan với AUC=0,769 là tốt nhất so với FIB-4 (AUC=0,766), APRI (AUC=0,596)¹⁴; Và với ngưỡng cắt 1,665 C.O.I, M2BPGi có độ nhạy 69%, độ đặc hiệu 76% trong chẩn đoán F4¹⁴. Như vậy trong nhóm xơ gan thì M2BPGi có khả năng chẩn đoán tốt nhất so với các chỉ số máu khác như APRI, FIB-4.

- Trong quá trình điều trị HBV bên cạnh thay đổi men gan, số lượng vi rút thì cải thiện được độ XHG cũng chiếm một vai trò rất quan trọng trong đánh giá hiệu quả điều trị. Tổng cộng có 39 bệnh nhân được chọn tham gia đánh giá thay đổi M2BPGi trong 6 tháng điều trị thuốc kháng vi rút uống (NA). Trong kết quả của chúng tôi thì sau 3 tháng điều trị bắt đầu thấy có sự cải thiện độ XHG nếu đo M2BPGi (Giảm từ 1,73 xuống còn 1,29: Tương đương giảm được 25%) trong khi nếu đo FibroScan thì sự thay đổi không có nếu như không nói là tăng nhẹ (Bắt đầu điều trị FS là 10,3 và sau 3 tháng điều trị FS là 10,4). Sau 6 tháng điều trị thì độ XHG đo bằng M2BPGi tiếp tục cải thiện thêm rõ rệt (Giảm từ 1,73 xuống còn 1,23: Tương đương giảm được 35%) trong khi nếu đo FibroScan thì sự thay đổi ít hơn (Giảm từ 10,3 xuống còn 9,25: Tương đương giảm được 10%) theo bảng 4 và hình 7. Các phép đo M2BPGi cho thấy xu hướng giảm giá trị rõ rệt độ xơ hóa gan ở các nhóm bệnh nhân điều trị qua các giai đoạn xơ hóa khác nhau. Điều thú vị là nếu đo bằng FibroScan sau 3 tháng độ xơ hóa giảm không có ý nghĩa đối với bệnh nhân được điều trị nhưng lại giảm 25% khi sử dụng đo độ xơ hóa bằng M2BPGi.

Để tiên lượng đáp ứng vi rút (VR) và đáp ứng huyết thanh (SR) khi điều trị Pegylated Interferon- α ở 96 bệnh nhân HBV mạn, Ming-YuZhu và cộng sự nhận thấy giá trị ngưỡng khi bắt đầu điều trị của M2BPGi giữa nhóm có VR và không có VR khác nhau có ý nghĩa ($p=0,002$), điều này cũng tương tự giữa nhóm có SR và không có SR ($p=0,012$), khi phân tích đa biến các tác giả cũng nhận thấy giá trị ngưỡng khi bắt đầu điều trị của M2BPGi là một

yếu tố độc lập để kết hợp với VR và SR khi điều trị Pegylated Interferon- α 48 tuần ở bệnh nhân HBV mạn; Để tiên lượng VR thì lượng M2BPGi trước điều trị có AUC=0,682 và tốt hơn so với HBsAg có AUC=0,566 và HBVDNA có AUC=0,567, điều này cũng tương tự khi tiên lượng SR thì lượng M2BPGi trước điều trị có AUC=0,655 và tốt hơn so với HBsAg có AUC=0,548 và HBVDNA có AUC=0,583 ¹⁷.

Xia Zou và cộng sự cũng nhận thấy M2BPGi thay đổi giảm song song với FibroScan trong quá trình 96 tuần điều trị HBV, so với các dấu ấn khác như FIB-4, APRI và AAR không có thay đổi ¹¹. Khi theo dõi sau 1 năm điều trị 198 bệnh nhân HBV có sinh thiết gan trước và sau 1 năm thì Lung-Yi Mak và cộng sự nhận thấy chỉ số M2BPGi giảm từ 0.32 COI về 0.21COI, $p<0.001$, ở những bệnh nhân giảm Ishak score sau 1 năm điều trị cũng giảm có ý nghĩa M2BPGi so với những bệnh nhân không có giảm Ishak score ¹⁵. Khi theo dõi 147 bệnh nhân điều trị NA với thời gian trung bình 6,6 năm (1,1 đến 10,9 năm), Ayato Murata và cộng sự thấy M2BPGi giảm dần theo mỗi thời điểm khám, và M2BPGi giảm có ý nghĩa sau 48 tuần điều trị, đặc biệt là giảm có ý nghĩa nhất ở lần khám cuối cùng của bệnh nhân so với thời điểm 48 tuần, với các giá trị M2BPGi trước điều trị là 1,06, sau 48 tuần điều trị là 0,77 và lần khám cuối cùng là 0,59 với $p<0,001$; Từ đó cho thấy vai trò M2BPGi dùng để đánh giá cải thiện mô học gan trong quá trình điều trị với khoảng thời gian theo dõi dài ¹⁸.

V. KẾT LUẬN.

Đối với các trường hợp nhiễm HBV hiện nay, M2BPGi có thể là một công cụ hiệu quả để chẩn đoán các độ XHG, đặc biệt các trường hợp xác định có XHG đáng kể (F2) có ngưỡng cắt tối ưu là 1,08 C.O.I và xơ gan (F4) có ngưỡng cắt tối ưu là 1,52 C.O.I. Bên cạnh xác định độ XHG thì M2BPGi còn giữ một vai trò quan trọng trong theo dõi động học cải thiện mô học gan để đánh giá hiệu quả điều trị. Nghiên cứu này là nghiên cứu đầu tiên ở Việt Nam đưa ra giá trị xác định các giai đoạn xơ hóa gan cụ thể và có theo dõi sự thay đổi xơ hóa gan trong quá trình điều trị. Là một xét nghiệm không xâm lấn, M2BPGi có thể dễ dàng được đưa thêm vào các xét nghiệm hiện có để xác định tình trạng bệnh gan ở bệnh nhân HBV mạn tính. Chẩn đoán sớm độ xơ hóa giúp có quyết định điều trị hợp lý từ đó ngăn ngừa sự tiến triển của bệnh. Chúng tôi nhận thấy sự thay đổi động học của M2BPGi để theo dõi diễn tiến độ xơ hóa gan ở bệnh nhân đang điều trị tốt hơn so với FibroScan.

Lời cảm ơn: Nhóm nghiên cứu xin chân thành cảm ơn công ty Sysmex Việt Nam đã hỗ trợ xét nghiệm M2BPGi cũng như kinh phí nghiên cứu.

TÀI LIỆU THAM KHẢO.

1. Ashworth Dirac et al. (2022). Global, regional, and national burden of hepatitis B, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 7: 796–829.
2. Bộ y tế.(2019). HƯỚNG DẪN CHẨN ĐOÁN, ĐIỀU TRỊ BỆNH VIÊM GAN VI RÚT B. 3310/QĐ-BYT.
3. Gamal Shiha et al.(2017). Asian-Pacific Association for the Study of the Liver (APASL) consensus guidelines on invasive and non-invasive assessment of hepatic fibrosis: a 2016 update. *Hepatol Int*, 11:1–30.
4. Chinmay Bera et al.(2024). Non-Invasive Assessment of Liver Fibrosis in Hepatitis B Patients. *Journal of Clinical Medicine*, 13, 1046.
5. Annalisa Berzigotti et al.(2021). EASL Clinical Practice Guidelines on non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis– 2021 update. *Journal of Hepatology*, vol. 75, 659–689.
6. U.S. Food and Drug Administration (FDA) (2013) Echosens' FibroScan® System. 510(k) Summary. K123806. Approved.
www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf12/k123806.pdf.
7. Nobuharu Tamaki et al.(2021) Clinical Utility of Mac-2 Binding Protein Glycosylation Isomer in Chronic Liver Diseases. *Annals of Laboratory Medicine*, 41:16-24.
8. Thuy Thi Thu Pham, Dat Tan Ho, Toan Nguyen.(2020). Usefulness of Mac-2 binding protein glycosylation isomer in non invasive probing liver disease in the Vietnamese population. *World Journal of Hepatology*, May 27; 12(5): 220-229.
9. Bùi Hữu Hoàng, Nguyễn Thị Băng Sương, Phan Thế Sang, Nguyễn Đình Chương.(2022). Chỉ dấu mới M2BPGi trong đánh giá xơ hóa gan ở bệnh nhân viêm gan vi rút B mạn tính. *TẠP CHÍ Y DƯỢC LÂM SÀNG* 108, Tập 17 - Số 7. 51-59.
10. Hoang Huu Bui et al.(2023). Evaluating M2BPGi as a Marker for Liver Fibrosis in Patients with Chronic Hepatitis B. *Digestive Diseases and Sciences*, 68:4407–4417.

11. Xia Zou et al.(2017). Serum WFA⁺-M2BP levels for evaluation of early stages of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B virus infection. *Liver Int*, 37(1):35–44.
12. Bin Wei et al.(2018). M2BPGi as a potential diagnostic tool of cirrhosis in Chinese patients with Hepatitis B virus infection. *J Clin Lab Anal*, 32.
13. Marcel William Keddeas et al.(2021). Role of serum M2BPGi levels in diagnosing significant liver fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis B. *An International Journal of Medicine*, Vol. 114, Suppl. 1.
14. Ming-Lun Yeh et al.(2019). Wisteria floribunda agglutinin-positive Mac-2 binding protein in the prediction of disease severity in chronic hepatitis B patients. *PLOS ONE* | <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0220663>, August 8.
15. Lung-Yi Mak et al.(2018). Role of serum M2BPGi levels on diagnosing significant liver fibrosis and cirrhosis in treated patients with chronic hepatitis B virus infection. *Clinical and Translational Gastroenterology*, 9:163.
16. YUKI TSUJI et al.(2020). Comparison of serum fibrosis biomarkers for diagnosing significant liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B. *EXPERIMENTAL AND THERAPEUTIC MEDICINE*, 20: 985-995.
17. Ming Yu Zhu et al.(2018). Serum M2BPGi level is a novel predictive biomarker for the responses to pegylated interferon- α treatment in HBeAg-positive chronic hepatitis B patients. *Journal of Medical Virology*, 90:721–729.
18. Ayato Murata et al.(2020). On-treatment Serum Mac-2 Binding Protein Glycosylation Isomer (M2BPGi) Level and Risk of Hepatocellular Carcinoma Development in Patients with Chronic Hepatitis B during Nucleot(s)ide Analogue Therapy. *International Journal of Molecular Sciences*, 21, 2051.