

GIÁ TRỊ CỦA HBcrAg TRONG CHẨN ĐOÁN - THEO DÕI VÀ TIÊN LƯỢNG VIÊM GAN SIÊU VI B

*PGS.TS.BS. PHẠM THỊ THU THỦY
BS CKI. HỒ TẤN ĐẠT
TRUNG TÂM Y KHOA MEDIC TP HCM*

Tóm tắt

Virus viêm gan B (HBV) không thể được loại bỏ hoàn toàn khỏi tế bào gan bị nhiễm bệnh do sự hiện diện của cccDNA. Vì viêm gan B mạn tính (CHB) có thể tiến triển thành xơ gan và ung thư biểu mô tế bào gan (HCC), điều quan trọng là phải quản lý CHB để ngăn ngừa sự phát triển HCC ở những bệnh nhân có nguy cơ cao như: lượng virus tăng nhanh hoặc xơ hóa tiến triển. Dấu ấn sinh học trong huyết thanh là phương pháp không xâm lấn và có giá trị để quản lý CHB. Kháng nguyên core viêm gan B (HBcrAg) tương quan với HBV DNA huyết thanh và cccDNA trong tế bào gan. Ở những bệnh nhân CHB có HBV DNA huyết thanh không phát hiện được hoặc mất HBsAg, HBcrAg vẫn có thể được phát hiện và sự giảm nồng độ HBcrAg có hy vọng hết bệnh cho bệnh nhân. Do đó, HBcrAg có thể dự được sử dụng để quản lý sự phát triển của virus trong cơ thể, tiến trình xơ hóa gan và dự đoán sự xuất hiện hoặc tái phát HCC.

The values of HBcrAg markers in diagnosis – follow-up and prognosis of hepatitis B

Abstract:

Hepatitis B virus (HBV) cannot be eliminated completely from infected hepatocytes because of the presence of intrahepatic covalently closed circular DNA (cccDNA). As chronic hepatitis B (CHB) can progress to cirrhosis and hepatocellular carcinoma (HCC), it is important to manage CHB to prevent HCC development in high-risk patients with high viral replicative activity or advanced fibrosis. Serum biomarkers are noninvasive and valuable for the management of CHB. Hepatitis B core-related antigen (HBcrAg) correlates with serum HBV DNA and intrahepatic cccDNA. In CHB patients with undetectable serum HBV DNA or loss of HBsAg, HBcrAg still can be detected and the decrease in HBcrAg levels is significantly associated with hopeful outcomes. Therefore, HBcrAg is used for management intrahepatic viral replicative activity, liver fibrosis, and predicting HCC occurrence or recurrence.

I. Giới thiệu

Viêm gan B là một bệnh nhiễm đe dọa tính mạng do virus viêm gan B (HBV) gây ra. Bệnh có thể cấp tính và/hay mãn tính bao gồm xơ gan và ung thư biểu mô tế bào gan (HCC). Viêm gan B mãn tính (CHB) ảnh hưởng đến khoảng 260 triệu người trên toàn thế giới, với ước tính 15–40% phát triển thành xơ gan và / hoặc ung thư biểu mô tế bào gan. Mặc dù đã triển khai vắc-xin viêm gan B hiệu quả, CHB vẫn là một vấn đề sức khỏe quan trọng trên toàn thế giới với nguy cơ tử vong cao. Mặc dù hầu hết bệnh nhân CHB có kết quả điều trị khá khả quan, nhưng ở một số lượng đáng kể bệnh nhân nhiễm HBV cuối cùng dẫn đến xơ gan, suy gan hoặc HCC.

Phần lớn các trường hợp nhiễm HBV mới xảy ra ở các vùng lưu hành bệnh cao, chẳng hạn như Trung Quốc, Đông Nam Á và châu Phi cận Sahara. Sự lây truyền HBV có thể từ mẹ sang con, từ người sang người qua vết cắt hở, vết xước, tiếp xúc tình dục, bệnh viện hoặc qua đường máu (dùng chung kim tiêm bị nhiễm bệnh hoặc vật liệu bào chế thuốc), tùy thuộc vào tỷ lệ hiện mắc và các nhóm nguy cơ trong khu vực.

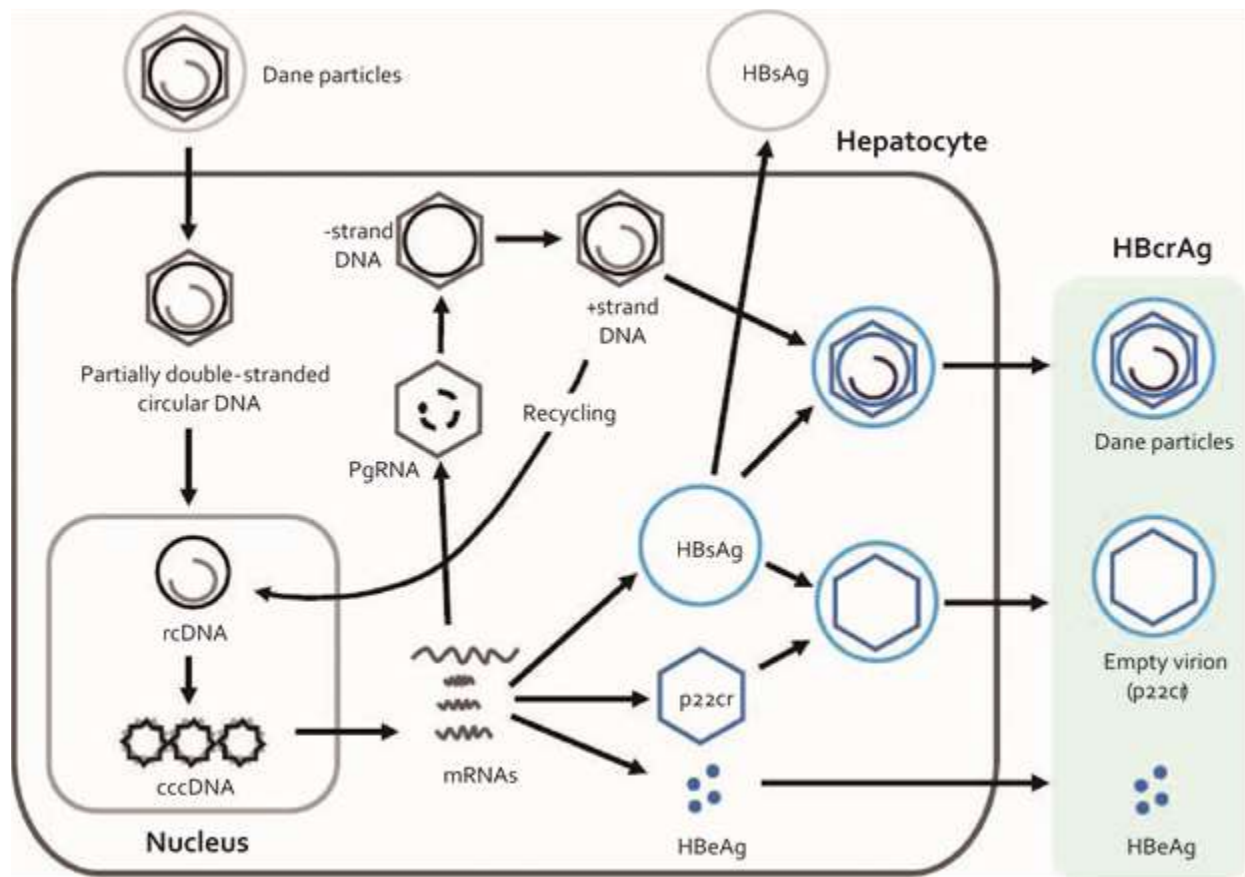
HBV không thể dễ dàng bị đào thải khỏi gan, bởi vì cccDNA, phân tử chủ chốt chịu trách nhiệm sự tồn tại của virus. cccDNA là mẫu phiên mã ổn định, ngoài mẫu sao chép nhiễm sắc thể cho tất cả các mRNA HBV như pRNA tiền gen, số lượng và hoạt động phiên mã của cccDNA trong tế bào gan rất quan trọng đối với tiến triển CHB và kết quả lâm sàng. Thật không may, mặc dù các chất tương tự nucleos (t) ide (NA) hoặc interferon (IFN) có thể ngăn chặn hiệu quả sự sao chép của HBV, nhưng đây không phải là phương pháp điều trị hết bệnh. Những thuốc này không nhắm trực tiếp vào cccDNA. Do đó, mục tiêu hiện tại để kiểm soát HBV là đạt được mức độ ức chế virus học cao, tốt nhất là với sự thanh thải huyết thanh kháng nguyên bề mặt viêm gan B (HBsAg), dẫn đến thuyên giảm sinh hóa, mô học cải thiện và giảm nguy cơ biến chứng. Mặc dù sinh thiết gan là kỹ thuật chính xác nhất để định lượng cccDNA và HBV DNA trong gan, nhưng nó bị hạn chế vì tính năng xâm lấn của nó. Do đó, các dấu ấn sinh học huyết thanh học không xâm lấn được mong đợi sẽ được sử dụng làm dấu hiệu thay thế cho hoạt động nhân bản của virus trong gan. Với những phát triển gần đây trong sinh học phân tử, một số dấu ấn sinh học liên quan đến diễn tiến tự nhiên của CHB và hiệu quả của liệu pháp kháng virus đã được xác định. Các dấu ấn sinh học huyết thanh học thông thường bao gồm nồng độ HBV DNA trong huyết thanh và hiệu giá HBsAg, cả hai đều dự đoán nguy cơ xơ gan và HCC. Tuy nhiên, xơ gan và ung thư biểu mô tế bào gan vẫn có thể xảy ra ở những bệnh nhân có HBV DNA không phát hiện được và thanh thải HBsAg trong huyết thanh. Ngoài ra, để dự đoán chuyển đổi huyết thanh HBeAg tự phát hoặc do điều trị, cần có thông tin cần thiết bao gồm các đáp ứng dai dẳng trước và sau khi ngừng sử dụng các chất tương tự nucleos (t), khả năng tái

hoạt động của HBV và sự tái nhiễm HBV sau khi ghép gan để cải thiện kết quả của bệnh nhân, do đó, các dấu ấn sinh học mới và hiệu quả vẫn được yêu cầu.

HBcrAg, dấu ấn sinh học hiệu quả mới, có nhiều tính năng độc đáo: tiên đoán đáp ứng điều trị, khả năng dự đoán HCC và nhiều ứng dụng trong quản lý viêm gan B mạn.

II. Các thành phần của HBcrAg

HBcrAg chứa ba sản phẩm được mã hóa bởi gen preore / core. HBeAg là một peptide tuần hoàn có nguồn gốc từ protein trước khi phân giải protein và được tiết ra từ tế bào gan. HBcAg là một thành phần của virion và tạo thành nucleocapsid bao quanh DNA của virus. p22cr là một tiền protein 22 kDa có trong hạt tử Dane rộng âm tính với HBV DNA. Tất cả ba protein đều có chung một chuỗi 149 axit amin. HBcAg, p22cr và HBeAg đều có thể được đo là HBcrAg bằng xét nghiệm huyết thanh học. (Hình 1)



Hình 1. Vòng đời virus viêm gan B và HBcrAg. Nguồn gốc các phân tử HBV ứng dụng trong lâm sàng dùng chẩn đoán, theo dõi, tiên lượng bệnh.

III. Phát triển xét nghiệm HBcrAg

Báo cáo đầu tiên của HBcrAg năm 2002 liên quan đến sự phát triển của xét nghiệm miễn dịch enzyme nhạy cảm đặc hiệu với HBcAg và HBeAg. Kimura và cộng sự đã tiết lộ các sản phẩm gen core, precore bao gồm HBcAg và HBeAg, là HBcrAg. Xét nghiệm này phát hiện HBcAg và HBeAg, ngay cả trong các mẫu dương tính chống HBc hoặc chống HBe. Do mức độ HBcrAg phản ánh mức độ HBV DNA huyết thanh, xét nghiệm này có thể được sử dụng bổ sung cho HBV DNA để theo dõi bệnh nhân CHB.

Tiến bộ hơn nữa đã đạt được với sự phát triển của xét nghiệm miễn dịch men hóa phát quang để phát hiện HBcrAg. Thực hiện lâm sàng của xét nghiệm này được đánh giá hiệu quả ở bệnh nhân CHB. Nồng độ HBcrAg tương quan với nồng độ HBV DNA. Độ chính xác của phép đo tải lượng HBV DNA có được từ xét nghiệm HBcrAg không bị ảnh hưởng bởi sự vắng mặt của HBeAg trong huyết thanh hoặc sự hiện diện của các đột biến trước đó trong bộ gen HBV. Thông tin chi tiết hơn về các ứng dụng mới nhất của HBcrAg đã được xem xét gần đây. Các xét nghiệm HBcrAg định lượng hiện tại có giới hạn phát hiện thấp hơn 100 U / mL, nhưng điểm giới hạn hiện tại là 1.000 (3 log) U / mL. So với test HBcrAg trước đây, chỉ đo HBc, các hệ thống được phát triển gần đây sử dụng p22cr (hạt rỗng) và HBeAg tự động, nhạy hơn và nhanh hơn bằng cách khử kích hoạt chống HBc và chống HBe trong các mẫu thử.

Nhật Bản đầu tiên đề xuất HBcrAg trong hướng dẫn lâm sàng về quản lý CHB, sau đó là khu vực châu Á và đến châu Âu.

IV. Đánh giá lâm sàng gần đây của HBcrAg

Công cụ sinh học mới, HBcrAg, đã được sử dụng để hỗ trợ theo dõi CHB và dự đoán kết quả lâm sàng. Các ứng dụng lâm sàng được báo cáo gần đây của HBcrAg (Bảng 1).

-Nồng độ HBcrAg trong huyết thanh có liên quan chặt chẽ với nồng độ cccDNA trong nhân tế bào gan, cũng như HBV DNA huyết thanh. Riveiro-Barciela và cộng sự báo cáo rằng nồng độ HBsAg <3 log IU / mL chỉ có giá trị người mang HBV genotype D, không hoạt động. Khi HBcrAg < 3 log log U / mL cộng với HBV DNA \leq 2.000 IU / mL có độ chính xác cao trong việc phát hiện người mang HBV không hoạt động, bất kể kiểu gen HBV. Các nghiên cứu đã xác nhận nồng độ HBcrAg trong huyết thanh cao hơn đáng kể ở bệnh nhân HBeAg dương tính so với HBeAg âm tính mà không điều trị bằng thuốc kháng vi-rút và nó cũng tương quan với HBV DNA huyết thanh, pgRNA và cccDNA. Bệnh nhân âm tính với HBcrAg (<3 log U / mL) có lượng cccDNA thấp hơn và hoạt động của cccDNA thấp hơn so với bệnh nhân dương tính với HBcrAg. Hasegawa và cộng sự đã tạo ra một

công thức dự đoán hữu ích cho mức độ cccDNA trong nhân tế bào gan ở bệnh nhân CHB. Công thức được đặt tên là điểm số đường huyết lúc đói (FBS)-cres score, dựa trên các biến được sử dụng (FBS, HBcrAg, HBeAg và HBsAg). Điểm FBS-cres score được tính theo phương trình sau: $3.1686 - (0,0148 \times \text{FBS}) + (0,1982 \times \text{HBcrAg}) + (0,0008168 \times \text{HBeAg}) + (0,1761 \times \log_{10}(\text{HBsAg}))$. Ví dụ, trong đoàn hệ, một mối tương quan đáng kể đã được thể hiện giữa mức độ HBcrAg và cccDNA ($P < 0,0001$, $r = 0,67$), trong khi điểm FBS-cres có mối tương quan chặt chẽ hơn với mức cccDNA ($P < 0,0001$, $r = 0,81$).

Trong các khu vực hạn chế về tài nguyên như Châu Phi, các xét nghiệm định lượng DNA HBV có hạn chế và rất tốn kém. Shimakawa và cộng sự đã đánh giá triển vọng của HBcrAg để xác định bệnh nhân Gambian đủ điều kiện điều trị, sử dụng thuật toán thử nghiệm mới không bao gồm HBV DNA. Một thuật toán dễ dàng, dùng trong điều trị, trong đó có HBcrAg không có HBV DNA, với độ nhạy 96,6% và độ đặc hiệu 85,8%. Việc đo HBcrAg, rẻ hơn 5 lần 10 lần so với xét nghiệm HBV DNA, có thể thay thế xét nghiệm HBV DNA.

V. Sự thay đổi HBcrAg và những dấu ấn khác của HBV trong khi điều trị NA

Giảm HBV DNA huyết thanh không tương quan với giảm cccDNA trong nhân ở bệnh nhân đang điều trị chống HBV. Trong một nghiên cứu trên 43 bệnh nhân được điều trị bằng NA dương tính hoặc âm tính với HBeAg, 51% vẫn có thể phát hiện được cccDNA. Tương tự báo cáo ở 24 bệnh nhân dương tính với HBeAg được điều trị bằng pegylated interferon (PEG-IFN) và adefovir (ADV) sau đó là đơn trị liệu ADV, 46% bệnh nhân có HBV DNA huyết thanh không phát hiện được và 66% có cccDNA phát hiện được.

Sự khác biệt giữa HBcrAg huyết thanh và HBV DNA có thể được giải thích bằng tác động của NA đối với sao chép ngược và ngăn chặn sự sao chép DNA HBV, trong khi việc sản xuất HBcrAg vẫn tồn tại. Việc giảm HBcrAg đã chứng minh mối tương quan tốt với mức độ thay đổi nồng độ cccDNA trong nhân. Ngược lại với HBV DNA huyết thanh, việc giảm HBcrAg chậm hơn trong khi điều trị NA, với sự gia tăng tỷ lệ HbcrAg/ HBV DNA huyết thanh sau 3 tháng sử dụng lamivudine. Hơn nữa, ở những bệnh nhân được điều trị NA, HBV DNA huyết thanh không phát hiện được, trong đó còn 78% có HbcrAg. Ngay cả ở những bệnh nhân có huyết thanh HBsAg âm tính vẫn còn 21% có HBcrAg có thể phát hiện được, mặc dù HBV huyết thanh có thể phát hiện được chỉ 2,1%.

Nồng độ HBcrAg trong huyết thanh ban đầu và thay đổi trong khi điều trị chống HBV cũng có thể dự đoán hiệu quả và tiên lượng cho CHB. Do HBV DNA không thể phát hiện được ở hầu hết các bệnh nhân điều trị NA, nên HBcrAg sẽ được sử dụng làm chất đánh dấu thay thế. Đối với những bệnh nhân dương tính với HBeAg được điều trị bằng PEG-IFN, mức HBcrAg cơ bản cao $> 8 \log U / \text{mL}$ sẽ

dự đoán khoảng 94% không đạt được chuyển đổi huyết thanh HBeAg và ức chế DNA HBV sau 12 tuần. Nồng độ HBcrAg thay đổi khi điều trị có thể dự đoán kết quả lâm sàng. Trong 58 bệnh nhân dương tính với HBeAg được điều trị bằng PEG-IFN, nồng độ HBcrAg ở tuần 12 dự đoán chuyển đổi huyết thanh HBeAg sau 24 tuần sau khi kết thúc điều trị với AUROC là 0,896. Đối với bệnh nhân được điều trị bằng liệu pháp NA (n = 39), nồng độ HBcrAg thấp hơn ở những bệnh nhân có chuyển đổi huyết thanh HBeAg so với các bệnh nhân còn HBeAg dương tính. Kết hợp HBsAg, HBcrAg để tiên đoán hiệu quả điều trị. HbcrAg ban đầu là yếu tố tiên đoán độc lập HBcrAg sẽ dưới ngưỡng phát hiện. Sự thay đổi HbcrAg tương quan HBsAg khi điều trị NA cả HBeAg dương và âm tính. Một nghiên cứu cho thấy sau khi điều trị NA 8 năm chỉ có 21,3% có HBcrAg < 3log.

VI. HBcrAg trong tiên đoán dừng điều trị NA

Mục đích của điều trị CHB là chuyển đổi huyết thanh HBeAg, mất HBsAg và giảm HBcrAg. Đối với bệnh nhân HBeAg âm tính, mục đích là mất HBsAg. Vì rất khó để mất HBsAg nên sự giảm HBsAg và HBcrAg được xem xét là hiệu quả điều trị NA. Vì vậy HBcrAg có thể hữu ích ở pha HBeAg âm tính và Hiệp hội gan Nhật bản đã dùng trong hướng dẫn ngưng thuốc NA trong điều trị CHB. Tiêu chuẩn cho ngừng NA là : 1. Ít nhất đã điều trị 2 năm NA, 2. HBV DNA âm tính, 3. HBeAg âm tính. Khi có đủ 3 tiêu chuẩn này, nguy cơ tái phát được quyết định bởi lượng HBsAg và HBcrAg tại thời điểm ngừng điều trị. Trong quá trình điều trị NA, HBcrAg có thể giảm, sự giảm này có thể tiên đoán tái phát sau khi ngưng NA. Khi ngừng NA mà HBcrAg > 3.7 log sẽ tiên đoán tái phát sau 1 năm. Khi điều trị ETV hay TDF, HBcrAg là yếu tố tiên đoán tái phát độc lập.

VII. HBcrAg tiên đoán HCC xảy ra hay tái phát

Rất khó tiên đoán HCC xảy ra ở bệnh nhân đang điều trị NA. Nồng độ cao HBV DNA là yếu tố nguy cơ xơ gan, HCC. HBV DNA âm tính giảm nguy cơ HCC nhưng điều này không hoàn toàn đúng. Nhiều dấu ấn liên quan phát triển HCC ở bệnh nhân CHB bao gồm HBcrAg (bảng 1)

HBcrAg thì chính xác hơn HBV DNA trong tiên đoán HCC đối với bệnh nhân CHB chưa từng điều trị. Trong quá trình theo dõi bệnh nhân CHB không điều trị, có đột biến core promoter với HBcrAg > 2,9 log có khả năng xảy ra HCC. Trong một nghiên cứu khác người ta thấy rằng, HBcrAg là yếu tố độc lập tiên đoán HCC ở bệnh nhân có lượng virus trung bình (2.000—19.999 IU/mL), khi HBcrAg 4 log cho thấy nguy cơ cao HCC.

Đối với bệnh nhân điều trị NA, mặc dù HBV DNA âm tính nhưng HCC vẫn xảy ra. Khả năng ung thư xảy ra sau 3 năm là 13,6%; 5 năm là 17,7% khi HBcrAg >

3,4 log ở thời điểm HBV DNA âm tính. Khả năng ung thư xảy ra sau 3 năm là 0%, 5 năm là 2,4 % khi HBcrAg <3,4 log ở thời điểm HBV DNA âm tính. Sau điều trị HBcrAg>3,9log tiên đoán nguy cơ HCC với tỉ số chênh 5,95. Để tìm hiểu hiệu quả lâu dài của điều trị NA, người ta đã so sánh bệnh nhân CHB có điều trị NA và không điều trị, người ta thấy rằng HBcrAg ban đầu cao và đột biến BCP dễ tiến triển ung thư dù có điều trị hay không. Nghiên cứu mới đây cho thấy rằng kết hợp HBsAg định lượng và HBcrAg là dấu ấn hiệu quả đánh giá HCC xảy ra ở bệnh nhân CHB. Người ta thấy rằng bệnh nhân HBeAg âm tính, HCC hay xảy ra ở bệnh nhân HBsAg thấp và HBcrAg cao mặc dù điều trị NA.

Mức độ HBcrAg trước phẫu thuật là dấu ấn có giá trị để theo dõi tái phát HCC, nhiều nghiên cứu đã xác nhận điều này. Trong một nghiên cứu 55 bệnh nhân HBcrAg > 4,8log lúc chẩn đoán HCC và tỉ số rủi ro là 8,89 trong tiên đoán tái HCC sau 2 năm. Cuối cùng tỉ lệ sống còn trong nhóm HBcrAg cao lại thấp hơn nhóm HBcrAg thấp.

Bảng 1. Ứng dụng HBcrAg trên bệnh nhân viêm gan B mạn

Phân loại	Tình hình bệnh	Nồng độ HBcrAg (log U/mL)
Diễn tiến tự nhiên	Chuyển đổi huyết thanh HBeAg	<4,92 log
	Chuyển đổi huyết thanh HBsAg	Âm tính , (2,7 log)
Hoạt động cccDNA	cccDNA trong gan thấp hoặc không hoạt động	<3log
	Phản ảnh virus không hoạt động với độ tin cậy cao	≤ 3log và HBV DNA ≤ 2000 U/mL
Điều trị kháng virus	Chuyển đổi huyết thanh HBeAg khi dùng PegIFN tuần 12	Không đáp ứng khi ban đầu HBcrAg>8log
	Chuyển đổi huyết thanh HBeAg khi dùng PegIFN + NA 4 tuần và tiếp tục PegIFN 20 tuần	Không đáp ứng khi ban đầu HBcrAg>4,5 log
	Không kháng Lamivudine	<4,6log sau 6 tháng điều trị
	Tái phát trong vòng 1 năm sau khi ngưng NA	HBcrAg> 3,7 log lúc ngưng
	Tái phát bất kể HBV DNA âm tính hơn 6 tháng	3,2—3,7 log khi ngưng NA
HCC xảy ra hay tái phát	Nguy cơ cao khi HBV DNA trung bình (2.000- 19.900 U/mL)	≥ 4log

	Tích lũy HCC trong khi điều trị NA	$\geq 3,4$ log ở thời điểm HBV DNA âm tính
	Phát triển HCC trong khi điều trị NA	Phát hiện HBcrAg
	Hiệu quả lâu dài của NA đối với HCC	HBcrAg cao và đột biến BCP liên quan HCC, độc lập với NA
	Đánh giá tái phát HCC	HBcrAg >3 log và HBsAg >3 log
	Tỉ lệ HCC đối với BN đã điều trị	$>4,67$ log trước điều trị và $> 3,89$ log sau điều trị
	Phát triển HCC BN chưa điều trị	$>2,9$ log
	HCC tái phát trong vòng 2 năm	$>4,8$ log lúc chẩn đoán
Tái phát HBV	Tái phát HBV khi dùng ức chế miễn dịch 2 năm	Phát hiện HBcrAg lúc ban đầu
Tái nhiễm HBV	cccDNA cao sau ghép gan	>4 log trước khi ghép gan

VIII. Tái kích hoạt HBV

Mối liên quan giữa sự tái hoạt của HBcrAg và sự tái hoạt của HBV ở 124 bệnh nhân HBsAg âm tính và AntiHBc dương tính đang điều trị liệu pháp ức chế miễn dịch có nguy cơ cao (rituximab, n = 62; cấy ghép tế bào gốc tạo máu dị hợp, n = 62) đã được nghiên cứu. Sự tái hoạt của HBV xảy ra ở 31 bệnh nhân, với tỷ lệ tái hoạt tích lũy trong hai năm là 40,4%. HBcrAg huyết thanh được phát hiện trong 43 (34,7%) bệnh nhân. Sự dương tính của HBcrAg ban đầu có liên quan đáng kể đến sự tái hoạt của HBV (p = 0,004). Bệnh nhân HBcrAg dương tính có tỷ lệ tái kích hoạt HBV trong hai năm cao hơn đáng kể so với bệnh nhân HBcrAg âm tính (71,8% so với 31%, p = 0,002). Do đó, tính dương tính của HBcrAg trong huyết thanh có thể đóng một vai trò trong việc xác định những bệnh nhân sẽ được hưởng lợi từ điều trị NA dự phòng.

IX. Tái nhiễm HBV sau khi cấy ghép gan

Tái nhiễm HBV sau khi ghép gan có thể được ngăn chặn gần như hoàn toàn bằng điều trị NA và các globulin miễn dịch viêm gan B. Tuy nhiên, không có dấu hiệu cho thấy sự nhân lên của HBV vì kết quả xét nghiệm HBsAg huyết thanh và HBV DNA đều âm tính sau khi cấy ghép. HBcrAg cũng được cho là dấu hiệu của sự tái nhiễm HBV sau khi ghép gan.

Báo cáo đầu tiên mô tả các dấu ấn sinh học HBV liên quan đến ghép gan được xuất bản ở Nhật Bản năm 2009. Fujimoto và cộng sự. đề xuất khả năng sử dụng

HBcrAg và thảo luận về động lực của HBV ở 12 bệnh nhân sau khi ghép gan từ người hiến sống liên quan đến HBV. Trong giai đoạn trước khi phẫu thuật, tất cả các trường hợp đều âm tính với HBV DNA và HBsAg trong huyết thanh khi điều trị dự phòng. Trong giai đoạn sau mổ, 5/12 bệnh nhân có HBcrAg huyết thanh dương tính, và khi ở trạng thái ổn định, 6 người có HBcrAg huyết thanh dương tính. Mức độ trung bình của HBcrAg sau khi ghép gan từ người hiến tặng còn sống có liên quan đến HBV thấp hơn đáng kể so với mức được thấy trong giai đoạn trước khi phẫu thuật. Do đó, HBcrAg là một dấu hiệu thích hợp cho sự nhân lên của HBV trong giai đoạn sau cấy ghép.

X.Kết luận

HBcrAg là dấu ấn sinh học mới hữu ích để quản lý CHB bao gồm: liên quan HBV DNA, tương quan cccDNA, đánh giá hiệu quả điều trị, quyết định ngưng điều trị, phát hiện HBV tiềm ẩn, dự đoán xơ gan, HCC, dự đoán tái hoạt HBV, thể có triển vọng ứng dụng tốt hơn trong thực hành lâm sàng. Cần có các nghiên cứu toàn cầu hơn nữa để tăng cường ứng dụng của dấu ấn sinh học hữu ích này cho nhiều khía cạnh của thực hành lâm sàng CHB.

IX.Tài liệu tham khảo

- 1.Chuaypen N, Posuwan N, Chittmittraprap S, Hirankarn N, Treeprasertsuk S, Tanaka Y, et al. Predictive role of serum HBsAg and HBcrAg kinetics in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B receiving pegylated interferon-based therapy. Clin Microbiol Infect 2018;24:306.e7-306.e13.
- 2.Drafting Committee for Hepatitis Management Guidelines and the Japan Society of Hepatology. JSH guidelines for the management of hepatitis B virus infection. Hepatol Res 2014;44 Suppl S1:1-58.
- 3.European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 clinical practice guidelines on the management of hepatitis B virus infection. J Hepatol 2017;67:370-398.
- 4.Inoue T, Tanaka Y. The role of hepatitis B core-related antigen. Genes (Basel) 2019;10:357.
- 5.Kawanaka M, Nishino K, Nakamura J, Oka T, Urata N, Goto D, et al. Quantitative levels of hepatitis B virus DNA and surface antigen and the risk of

hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis B receiving long-term nucleos(t)ide analogue therapy. *Liver Cancer* 2014;3:41-52.

6. Takako Inoue¹ and Yasuhito Tanaka. Novel biomarkers for the management of chronic hepatitis B. *Clinical and Molecular Hepatology* 2020;26:261-279

7. Takako Inoue and Yasuhito Tanaka. The role of hepatitis B core-related Antigen. *Genes* 2019,10,357:dol:10.3390/genrs10050357.

8. Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM, et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatology* 2018;67:1560-1599.

9. Wang B, Carey I, Bruce M, Montague S, Dusheiko G, Agarwal K. HBsAg and HBcrAg as predictors of HBeAg seroconversion in HBeAg-positive patients treated with nucleos(t)ide analogues. *J Viral Hepat* 2018;25:886-893.

10. Wang ML, Deng R, Chen EQ, Tao CM, Liao J, Zhou TY, et al. Performance of serum HBcrAg in chronic hepatitis B patients with 8-year nucleos(t)ide analogs therapy. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2019;43:301-309.

11. World Health Organization (WHO). Hepatitis B factsheet. WHO web site, <<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b>>. Accessed 31 Mar 2020.