

# Chỉ dấu mới M2BPGi trong đánh giá xơ hóa gan ở bệnh nhân viêm gan vi rút B mạn tính

## M2BPGi as a novel marker for liver fibrosis in Vietnamese patients with chronic hepatitis B

Bùi Hữu Hoàng\*,\*\*,  
Nguyễn Thị Bằng Sương\*\*\*,  
Phan Thế Sang\*, Nguyễn Đình Chương\*

\*Bệnh viện Đại học Y Dược TP. HCM,  
\*\*Trường Đại học Y Dược TP. HCM,  
\*\*\*Bệnh viện Đại học Y Dược TP. HCM

### Tóm tắt

**Mục tiêu:** Xác định mối tương quan giữa Mac-2 Binding Protein Glycosylation (M2BPGi) trong đánh giá các giai đoạn xơ hóa gan ở bệnh nhân viêm gan vi rút B mạn tính được đo bằng FibroScan đồng thời thiết lập độ cắt, độ nhạy, độ đặc hiệu của M2BPGi trong đánh giá xơ hóa gan đáng kể trở lên và xơ gan. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu cắt ngang phân tích trên 177 bệnh nhân viêm gan vi rút B mạn tính và 50 người khỏe mạnh đến khám tại Bệnh viện Đại học Y Dược TP. HCM từ tháng 10/2019 đến tháng 12/2021. FibroScan® được dùng làm tiêu chuẩn đánh giá XHG. Kết quả M2BPGi và các chỉ dấu XHG khác như kĩ thuật tạo hình bằng xung lực bức xạ âm (ARFI: Acoustic Radiation Force Impulse), chỉ số tỷ số AST trên số lượng tiểu cầu (Aspartate aminotransferase to Platelet Ratio Index: APRI) và chỉ số FIB-4 (Fibrosis index based on four factors) được phân tích nhằm tìm mối tương quan, ngưỡng cắt trong chẩn đoán xơ hóa gan đáng kể trở lên ( $F \geq 2$ ) và xơ gan (F4). **Kết quả:** Nồng độ M2BPGi huyết thanh giữa nhóm bệnh nhân không XHG hoặc xơ hóa gan nhẹ ( $0,66 \pm 0,24$ ) và nhóm người khỏe mạnh ( $0,44 \pm 0,15$ ) khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,001$ ). M2BPGi có mối tương quan chặt với FibroScan® trong đánh giá XHG ( $r = 0,77$ ,  $p < 0,001$ ). Ngưỡng cắt tối ưu của M2BPGi để chẩn đoán  $F \geq 2$  là 0,87 C.O.I (Cut-off index) với diện tích dưới đường cong (Area Under the Curve: AUC), độ nhạy, độ đặc hiệu lần lượt là 0,77, 62% và 82%. Trong chẩn đoán F4, ngưỡng cắt tối ưu M2BPGi là 1,3 C.O.I với AUC, độ nhạy, độ đặc hiệu lần lượt là 0,91, 88%, 87%. **Kết luận:** M2BPGi là một phương pháp không xâm lấn tốt để đánh giá xơ hóa gan ở bệnh nhân viêm gan vi rút B mạn tính. Ngưỡng cắt 0,87 C.O.I và 1,3 C.O.I của M2BPGi có thể sử dụng để chẩn đoán  $F \geq 2$  và F4.

**Từ khóa:** Viêm gan vi rút B mạn tính, xơ hóa gan, Mac-2 Binding Protein Glycosylation isomer.

### Summary

**Objective:** To compare the efficiency of serum M2BPGi to FibroScan® in diagnosing liver fibrosis stages in CHB patients. **Subject and method:** All 177 adult CHB patients and 50 healthy controls visiting the University Medical Center Ho Chi Minh City, Vietnam between October 2019 and December 2021 underwent liver stiffness measurement using M2BPGi, ARFI-pSWE, and FibroScan®. Using FibroScan® as a reference, M2BPGi results and other fibrosis markers including ARFI-pSWE, APRI, FIB-4 were tested for correlation, cut-off for determining significant fibrosis ( $F \geq 2$ ) and cirrhosis (F4). **Result:** M2BPGi levels had

Ngày nhận bài: 25/7/2022, ngày chấp nhận đăng: 04/11/2022

Người phản hồi: Bùi Hữu Hoàng, Email: hoang.bh@umc.edu.vn - Bệnh viện Đại học Y Dược TP. HCM

a statistically significant difference between healthy controls ( $0.44 \pm 0.15$ ) and CHB patients with no or mild fibrosis ( $0.66 \pm 0.24$ ). There was a strong agreement between M2BPGi and FibroScan® ( $r = 0.77$ ,  $p < 0.001$ ). The optimal M2BPGi cut-off value for detecting significant fibrosis ( $F \geq 2$ ) was 0.87 C.O.I (Cut-off index) with area under the curve (AUC) of 0.77, sensitivity of 62%, specificity of 82%. For predicting cirrhosis (F4), the optimal cut-off value was 1.3 C.O.I with a sensitivity of 88%, specificity of 87%, and an AUC of 0.91. *Conclusion:* M2BPGi could be an effective method for evaluating liver fibrosis in Vietnamese patients with CHB. M2BPGi cut-off values of 0.87 C.O.I and 1.3 C.O.I could be used to diagnose significant fibrosis and cirrhosis, respectively.

*Keywords:* Chronic hepatitis B, liver fibrosis, Mac-2 binding protein glycosylation isomer.

## 1. Đặt vấn đề

Nhiễm vi rút viêm gan B mạn tính (VRVGBM) là một vấn đề sức khỏe toàn cầu. Việt Nam được xếp vào vùng dịch tễ lưu hành cao của viêm gan vi rút B. Theo một số nghiên cứu, tỷ lệ nhiễm VRVGBM tại Việt Nam dao động từ 16-20% [1], [2]. Đánh giá mức độ xơ hóa gan (XHG) rất cần thiết trong quản lý bệnh nhân nhiễm VRVGBM [5]. Cho đến nay, sinh thiết gan vẫn được xem là tiêu chuẩn vàng để đánh giá XHG, tuy nhiên đây là phương pháp xâm lấn, khó thực hiện nhiều lần để theo dõi diễn tiến bệnh.

Kỹ thuật đo độ đàn hồi gan thoáng qua bằng máy FibroScan® là phương pháp không xâm nhập, được Cục Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ (FDA) chấp thuận vào năm 2013 như là tiêu chuẩn tham chiếu để đánh giá XHG ở các bệnh gan mạn tính [6]. Năm 2021, hiệp hội nghiên cứu bệnh gan Châu Âu đề nghị có thể sử dụng FibroScan là tiêu chuẩn để đánh giá xơ hoá gan [7]. Tuy nhiên, kết quả đánh giá XHG bằng Fibroscan có thể không chính xác trên bệnh nhân béo phì hoặc cổ chướng và không phải cơ sở y tế nào cũng có thiết bị này. Do đó, các xét nghiệm huyết thanh đánh giá XHG luôn được chú trọng phát triển.

M2BP được ghi nhận tiết ra từ nhiều loại tế bào, trong đó có tế bào gan và nó tham gia điều hòa nhiều quá trình, đặc biệt các quá trình liên quan đến sự kết dính tế bào. M2BP nội sinh là một polymer bao gồm 10-16 monomers kết dính nhau như bánh vòng (sweet doughnut) với 70-112 N-Glycans. Theo tiến trình XHG, M2BP bị biến đổi thành các đồng phân (isomer) M2BPGi bởi quá trình glycosyl hóa các N-Glycans. Theo nghiên cứu của Kudo và cộng sự,

Wisteria floribunda agglutinin (WFA) là lectin tốt nhất để phát hiện sự biến đổi M2BGP do XHG nên glycoprotein WFA+-M2BPG là tên gọi khác của M2BPGi [8]. Nồng độ M2BPGi trong huyết thanh được định lượng bằng phương pháp miễn dịch sandwich [9]. Trên thế giới đã có nhiều nghiên cứu khảo sát mối tương quan giữa M2BPGi và XHG trên những đối tượng bệnh gan khác nhau như viêm gan vi rút C, bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu [10], [11]. Tuy nhiên, chưa có nghiên cứu nào tại Việt Nam tiến hành khảo sát giá trị chẩn đoán XHG của M2BPGi trên dân số VGVRBM. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này với các mục tiêu:

*Khảo sát mối tương quan của M2BPGi với các giai đoạn xơ hóa gan ở bệnh nhân VGVRBM được đo bằng Fibroscan.*

*Thiết lập điểm cắt, độ nhạy, độ đặc hiệu của M2BPGi trong đánh giá xơ hóa gan đáng kể trở lên ( $F \geq 2$ ) và xơ gan (F4).*

## 2. Đối tượng và phương pháp

### 2.1. Đối tượng

Bệnh nhân VGVRBM đến khám tại Phòng khám Viêm gan, Bệnh viện Đại học Y Dược TP. HCM từ 10/2019 đến 12/2021.

Người khỏe mạnh đến kiểm tra sức khỏe định kỳ tại Bệnh viện Đại học Y Dược TP. HCM.

### *Tiêu chuẩn lựa chọn*

Bệnh nhân  $\geq 18$  tuổi bị nhiễm VRVGBM (có HBsAg dương tính  $> 6$  tháng) và chưa từng điều trị thuốc kháng vi rút viêm gan B được đưa vào nghiên cứu [3].

Người khỏe mạnh đến kiểm tra sức khỏe hằng năm với xét nghiệm chức năng gan bình thường, không XHG (F0 khi đo bằng Fibroscan).

#### Tiêu chuẩn loại trừ

Nhóm bệnh: Bệnh nhân có u gan, phụ nữ có thai, viêm gan cấp do bất kì nguyên nhân (ALT > 5 lần giới hạn trên của mức bình thường), viêm gan vi rút C mạn; viêm gan do rượu, gan nhiễm mỡ, suy thận giai đoạn cuối, bệnh phổi, tim nặng, nhiễm HIV, người bệnh không đồng ý tham gia nghiên cứu.

Nhóm khỏe mạnh: Có các bệnh lý gan mạn như VGVRBM, viêm gan vi rút C mạn, gan nhiễm mỡ.

## 2.2. Phương pháp

Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu cắt ngang.

#### Cỡ mẫu

Với mục tiêu không bỏ sót bệnh nhân  $F \geq 2$  nên cỡ mẫu để ước tính độ nhạy được tính toán theo công thức:

$$TP \text{ (True positive)} + FN \text{ (False negative)} = \frac{Z_{\alpha/2}^2 \times p_{se} \times (1 - p_{se})}{w^2} = \frac{1,96^2 \times 0,67 \times (1 - 0,67)}{0,1^2} \approx 85$$

$$N1 = \frac{TP + FN}{P_{dis.F \geq 2}} \approx \frac{85}{0,567} \approx 150$$

Như vậy cỡ mẫu tối thiểu là 150 bệnh nhân nếu dựa vào tiêu chí độ nhạy trong chẩn đoán  $F \geq 2$ .

Với mục tiêu chẩn đoán chính xác bệnh nhân XG (F4) nên cỡ mẫu để ước tính độ đặc hiệu được tính toán theo công thức:

$$TN \text{ (True negative)} + FP \text{ (False positive)} = \frac{Z_{\alpha/2}^2 \times p_{sp} \times (1 - p_{sp})}{w^2} = \frac{1,96^2 \times 0,82 \times (1 - 0,82)}{0,1^2} \approx 57$$

$$N2 = \frac{TN + FP}{1 - P_{dis.F4}} \approx \frac{57}{1 - 0,187} \approx 71$$

Như vậy cỡ mẫu tối thiểu là 71 bệnh nhân nếu dựa vào tiêu chí độ đặc hiệu trong chẩn đoán XG (F4).

Z là hằng số phân phối chuẩn, khi  $\alpha = 0,05$  thì  $Z = 1,96$ . Sai số của các xác suất mong muốn (w) là 10%. Pse là độ nhạy của M2BPGi trong chẩn đoán XHG từ mức đáng kể trở lên còn Psp là độ đặc hiệu của M2BPGi trong chẩn đoán XG. Trong công thức tính cỡ mẫu trên, Pse = 0,67 và Psp = 0,82 theo nghiên cứu của Feng S và cộng sự [12]. Pdis (tỷ lệ hiện hành) của XHG đáng kể trở lên ( $F \geq 2$ ) và XG (F4) trong số bệnh nhân VGVRBM lần lượt là 0,567 và 0,187 theo nghiên cứu của Xiao [13].

Như vậy, cỡ mẫu tối thiểu của nghiên cứu là 150 bệnh nhân. Thực tế, nghiên cứu của chúng tôi thu nhận được 177 bệnh nhân thoả tiêu chí ở nhóm bệnh.

#### Các bước tiến hành nghiên cứu

Bệnh nhân VGVRBM thoả tiêu chuẩn chọn vào, đồng ý tham gia nghiên cứu sẽ được ký đồng thuận

tham gia nghiên cứu. Bệnh nhân được xét nghiệm máu trong đó có đo nồng độ M2BPGi, siêu âm ARFI và Fibroscan trong cùng một ngày (Biểu đồ 1).

#### Xét nghiệm máu

APRI và FIB-4 được tính theo công thức:

$$APRI = \frac{AST / ULN}{Platelet count (10^9 / L)} \times 100$$

$$FIB-4 = \frac{Age \times AST (U/L)}{Platelet count (10^9 / L) \times \sqrt{ALT (U/L)}}$$

Giới hạn trên của mức bình thường (Upper Limit Normal) của AST là 40U/L (nam) và 31U/L (nữ) theo giá trị tham chiếu của phòng xét nghiệm, bệnh viện Đại học Y Dược TP. HCM.

M2BPGi trong huyết thanh được phát hiện thông qua sự gắn kết với một loại lectin đặc biệt gọi

là Wisteria Floribunda Agglutinin (WFA). Xét nghiệm tự động đo nồng độ M2BPGi huyết thanh bằng hệ thống máy HISCL-5000 với phương pháp miễn dịch sandwich (Sysmex Co., Hyogo, Japan) chỉ cần 10 µL huyết thanh và trả kết quả trong 17 phút [8]. Nồng độ M2BPGi sau khi gắn kết với WFA sẽ được hiệu chỉnh dựa theo công thức:

$$\text{Cutoff index (C.O.I)} = \frac{([\text{M2BPGi}]_{\text{sample}} - [\text{M2BPGi}]_{\text{NC}})}{([\text{M2BPGi}]_{\text{PC}} - [\text{M2BPGi}]_{\text{NC}})}$$

Trong đó, [M2BPGi] sample là nồng độ M2BPGi trong mẫu huyết thanh, Positive control (PC) là mẫu chứng dương, Negative control (NC) là mẫu chứng âm. Mẫu chứng dương được sử dụng như một dung dịch hiệu chuẩn được chuẩn hóa để đạt giá trị ngưỡng là 1.

*Xét nghiệm hình ảnh học*

FibroScan (Echoson, France) đo độ cứng gan dựa vào kỹ thuật đo độ đàn hồi thoáng qua (Transient Elastography). Sóng biến dạng được tạo ra bởi xung cơ học bên ngoài qua bộ rung có tần số SA thấp 50Hz. SWV được đo bằng đầu dò siêu âm một chiều với tần số 3,5MHz, được thực hiện bởi các bác sĩ ở Trung tâm Y khoa Medic theo hướng dẫn của Hiệp hội Siêu âm Thế giới [14]. Kết quả được tính

bằng công thức Young, biểu thị bằng đơn vị kPa. Phân độ XHG dựa theo hệ thống phân loại METAVIR: F0 (không XHG), F1 (XHG nhẹ), F2 (XHG đáng kể), F3 (XHG nặng), F4 (XG) [15]. Ngưỡng cắt của FibroScan: F0-1 < 7 KPa, F2: 7 - < 9,5KPa, F3: 9,5 - < 11KPa, F4 ≥ 11KPa [3].

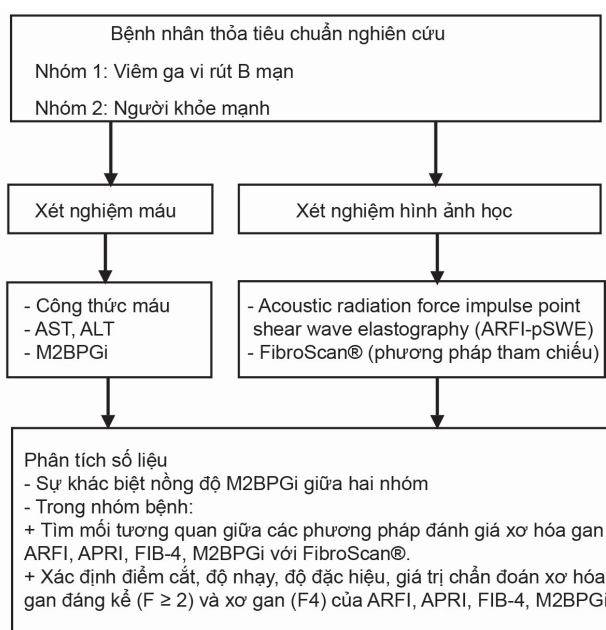
Siêu âm đo độ đàn hồi gan bằng kỹ thuật ARFI (máy ACUSON Juniper, Siemens Healthineers) tại bệnh viện Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh, kết quả ARFI được biểu diễn dưới dạng vận tốc sóng biến dạng (m/s).

*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 R 3.5.2. Sử dụng tương quan Pearson để đánh giá mức độ tương quan giữa M2BPGi, APRI, FIB-4 và ARFI với FibroScan. Tính AUC để đo lường giá trị chẩn đoán F ≥ 2 và F4 của M2BPGi, APRI, FIB-4 và ARFI. Điểm cắt tối ưu trong chẩn đoán được xác định bằng phương pháp Youden. Chỉ số p<0,05 được xem là có ý nghĩa thống kê.

*Y đức*

Đề tài đã được thông qua Hội đồng Đạo đức trong nghiên cứu Y sinh học của Bệnh viện ĐHY Dược TP. HCM, số 36/GCN-HĐĐĐ ký ngày 10/12/2018.



**Biểu đồ 1.** Sơ đồ nghiên cứu

### 3. Kết quả

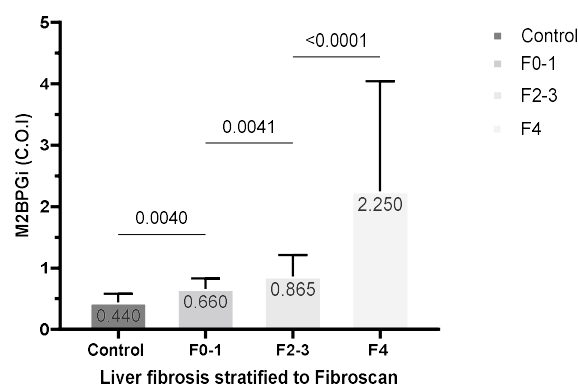
Từ tháng 10/2019 đến tháng 12/2021, có 177 bệnh nhân đạt tiêu chuẩn nhóm bệnh và 50 người khỏe mạnh tham gia nghiên cứu.

#### 3.1. Đặc điểm đối tượng nghiên cứu

**Bảng 1. Đặc điểm đối tượng nghiên cứu**

Biến số	Nhóm bệnh (n = 177)	Người khỏe mạnh (n = 50)	Chỉ số p (*)
Giới tính nam (%)	69%	50%	
Tuổi	47 ( $\pm$ 17)	29 ( $\pm$ 8,5)	<0,0001
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	22 (20-23)	21 (19-24)	0,2303
AST (U/L)	31,5 (25-41)	18 (17-21)	<0,0001
ALT (U/L)	28 (20-42)	13 (11-18)	<0,0001
Bạch cầu (10 <sup>9</sup> /l)	6,66 (5,8-7,6)	6,77 (5,3-7,9)	0,4827
Hemoglobin (g/l)	145 (134-154)	143 (133-150)	0,3113
Tiểu cầu ((10 <sup>9</sup> /l)	206 (171-258)	257 (225-300)	<0,0001
M2BPGi	0,83 (0,59-1,3)	0,44 (0,33-0,58)	<0,0001
APRI	0,39 (0,28-0,68)	0,18 (0,16-0,23)	<0,0001
FIB-4	1,34 (0,91-2,2)	0,52 (0,42-0,68)	<0,0001
FibroScan (kPa)	7,8 (6,1-12)	5,3 (4,9-5,7)	<0,0001
ARFI (m/s)	1,5 (1,3-1,7)	1,13 (1,1-1,2)	<0,0001
Fibrosis stages			
F0-1	69	50	
F2-3	75	0	
F4	33	0	

(\*) Phép kiểm Mann-Whitney



**Biểu đồ 2.** Giá trị của M2BPGi ở từng nhóm xơ hóa gan và nhóm người khỏe mạnh

*Nhận xét:* Trong nhóm bệnh thì bệnh nhân nam chiếm ưu thế với hơn 2/3 tổng số (69%), trong khi đó tỷ lệ này là tương đương ở người khỏe mạnh. Hơn 60% bệnh nhân có mức độ XHG đáng kể trở lên (Bảng 1). Giá trị trung bình của M2BPGi giữa các giai đoạn XHG và nhóm khỏe mạnh có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (Biểu đồ 2).

**3.2. Mối tương quan giữa M2BPGi, APRI, FIB-4, và ARFI với FibroScan trong đánh giá xơ hoá gan**

**Bảng 2. Mối tương quan giữa M2BPGi, APRI, FIB-4 và ARFI với FibroScan trong đánh giá xơ hóa gan**

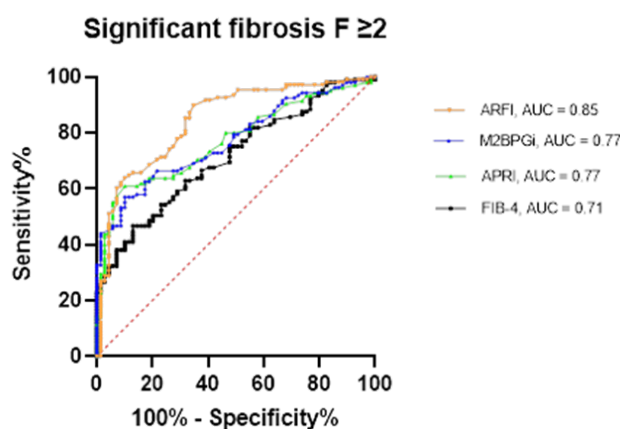
	Pearson correlation	Chỉ số p
M2BPGi	0,77	<0,0001
APRI	0,57	<0,0001
FIB-4	0,65	<0,0001
ARFI	0,71	<0,0001

Nhận xét: M2BPGi và ARFI có mối tương quan thuận, chặt chẽ với FibroScan với hệ số tương quan Pearson lần lượt là 0,77 và 0,71. APRI và FIB-4 có mối tương quan thuận, mức độ trung bình với FibroScan với hệ số tương quan Pearson lần lượt là 0,57 và 0,65 (Bảng 2).

**3.3. Giá trị chẩn đoán xơ hoá gan đáng kể trở lên, xơ gan của M2BPGi, APRI, FIB-4 và ARFI**

**Bảng 3. Ngưỡng cắt và giá trị chẩn đoán xơ hóa gan đáng kể trở lên của M2BPGi, APRI, FIB-4 và ARFI**

	Cut-off	Sens	Spec	PPV	NPV	AUC
M2BPGi	0,87	62%	82%	83%	61%	0,77
APRI	0,5	61%	90%	89%	63%	0,77
FIB-4	1,8	47%	87%	83%	54%	0,71
ARFI	1,4	90%	53%	78%	82%	0,85



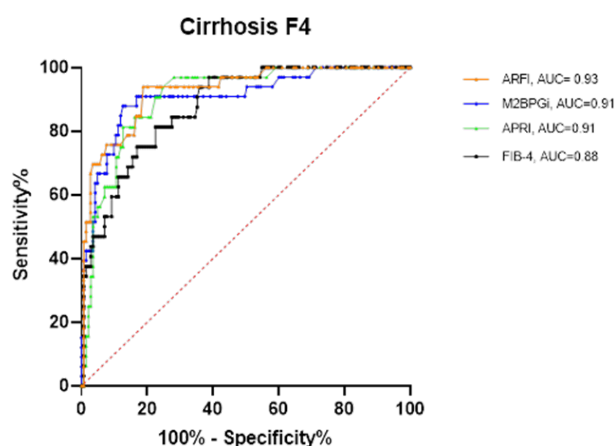
**Biểu đồ 3.** Đường cong ROC biểu diễn giá trị chẩn đoán F ≥ 2 của M2BPGi, APRI, FIB-4 và ARFI.

Nhận xét: 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 ≥ 2. M2BPGi có độ nhạy tốt hơn các chỉ dấu huyết thanh APRI, FIB-4 trong việc phát hiện F ≥ 2. ARFI là một công cụ chẩn đoán tốt XHG đáng kể với AUC là 0,85.

**Bảng 4. Ngưỡng cắt và giá trị chẩn đoán xơ gan của M2BPGi, APRI, FIB-4 và ARFI**

	Cut-off	Sens	Spec	PPV	NPV	AUC
M2BPGi	1,3	88%	87%	61%	97%	0,91
APRI	0,7	75%	88%	58%	94%	0,91
FIB-4	2,0	75%	83%	49%	94%	0,88





**Biểu đồ 4.** Đường cong ROC biểu diễn giá trị chẩn đoán F4 của M2BPGi, APRI, FIB-4 và ARFI.

*Nhận xét:* Với ngưỡng cắt 1,3 COI, M2BPGi có độ nhạy 88%, độ đặc hiệu 87% chẩn đoán F4. 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.

#### 4. Bàn luận

Tỷ lệ  $F \geq 2$  trong nghiên cứu là 61%, tương đồng với các nghiên cứu khác trên đối tượng VGVRBM ở trong nước như của Bùi Hữu Hoàng (58%) và trên thế giới như phân tích gộp của Lian MJ (58%) [4], [16]. Mặc dù tiêu chuẩn đánh giá XHG khác nhau giữa các nghiên cứu nhưng nhìn chung tỷ lệ  $F \geq 2$  trong dân số VGVRBM ở Việt Nam nói riêng và châu Á nói chung khá cao. Đa phần dân số tuyển chọn vào các nghiên cứu nói trên đều có men gan bình thường hoặc tăng nhẹ vì thế đánh giá XHG có vai trò quan trọng trong việc quyết định điều trị.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, nồng độ M2BPGi trong huyết thanh gia tăng theo tiến trình XHG (Biểu đồ 1), tương tự với kết quả các nghiên cứu ở Trung Quốc trên những đối tượng VGVRBM, VGSVCM [17], [18]. Nồng độ M2BPGi giữa nhóm F0-1 và nhóm người khỏe mạnh cũng đã khác biệt có ý nghĩa thống kê. Điều này gợi ý rằng việc thay đổi nồng độ M2BPGi có thể là chỉ dấu của bệnh gan mạn.

Kết quả nghiên cứu cho thấy M2BPGi và FibroScan có mối tương quan thuận, chặt chẽ ( $r = 0,77, p < 0,001$ ), vượt trội hơn APRI, FIB-4. Nghiên cứu của tác giả Zou và cộng sự tiến hành năm 2017 trên

bệnh nhân VGVRBM ở Trung Quốc cũng cho kết quả gần tương tự với  $r = 0,614$  [19]. Trước đó, dữ liệu từ nghiên cứu của nhóm tác giả Nishikawa vào năm 2016 trên bệnh nhân Nhật Bản bị VGVRBM cho thấy M2BPGi có mối tương quan với độ XHG đánh giá bằng sinh thiết gan tốt hơn APRI, FIB-4 nhưng chỉ ở mức yếu ( $r = 0,415$ ) [20]. Nguyên nhân khác biệt có lẽ do tiêu chuẩn đánh giá XHG khác nhau giữa các nghiên cứu. Ngoài ra, nghiên cứu của nhóm tác giả Nishikawa có tỷ lệ bệnh nhân  $F \geq 2$  khoảng 45%, thấp hơn nghiên cứu của chúng tôi (61%). Biểu đồ 1 cho ta thấy nồng độ M2BPGi càng cao khi XHG càng nặng, do đó tỷ lệ bệnh nhân  $F \geq 2$  trong nghiên cứu có thể ảnh hưởng đến hệ số tương quan.

Giá trị của M2BPGi trong chẩn đoán XHG sớm vẫn còn nhiều tranh cãi. Nghiên cứu của nhóm tác giả Zou cho rằng đây là chỉ dấu tốt để phát hiện XHG đáng kể trở lên với AUC là 0,753, vượt trội hơn các chỉ dấu khác như APRI và FIB-4 [19]. Kết quả của chúng tôi cũng ghi nhận kết quả tương tự với AUC của M2BPGi là 0,77, tuy nhiên không vượt trội hơn APRI và FIB-4 và thấp hơn ARFI (Bảng 3). Nhóm tác giả Feng S. tiến hành phân tích gộp 9 nghiên cứu trên gần 1500 bệnh nhân VGVRBM cho thấy AUC của M2BPGi là 0,72 (khoảng tin cậy (KTC) 95%: 0,68-0,76). Cũng theo tác giả Feng S và cộng sự, AUC của M2BPGi khi xét trên dân số bị viêm gan mạn nói chung là 0,79 (KTC 95%: 0,75-0,82) và không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với APRI hay FIB-4 [12]. Nghiên cứu của Wei và cộng sự vào năm 2017 cho

thấy ngưỡng cắt để chẩn đoán  $F \geq 2$  của M2BPGi là 1,12 C.O.I, trong khi số liệu của chúng tôi là 0,87 C.O.I. Đây là nghiên cứu có thiết kế gần giống với chúng tôi khi tiến hành trên đối tượng bệnh nhân VGVRBM và dùng FibroScan là tiêu chuẩn đánh giá XHG. Tuy nhiên, số liệu từ nghiên cứu của Wei cho thấy mức độ XHG trong đối tượng nghiên cứu này dường như cao hơn nghiên cứu của chúng tôi (chỉ số tiểu cầu, M2BPGi, tỷ lệ bệnh nhân xơ gan,..) từ đó có thể dẫn đến sự khác biệt về ngưỡng cắt chẩn đoán  $F \geq 2$  [18].

M2BPGi đã được nhìn nhận là công cụ tốt để chẩn đoán XG với kết quả tương đồng qua nhiều nghiên cứu trên nhiều đối tượng viêm gan mạn [18], [21]. Trên đối tượng bệnh nhân VGVRBM, nghiên cứu của chúng tôi cũng như phân tích gộp của nhóm tác giả Feng S. đều cho thấy AUC của M2BPGi khá cao với giá trị lần lượt là 0,91 và 0,81 [12]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, AUC của 4 chỉ dấu gần như tương tự nhau trong chẩn đoán XG tuy nhiên M2BPGi lại có nhiều ưu điểm trong thực hành lâm sàng. M2BPGi không cần phải tính toán như APRI hay FIB-4, cũng như không phụ thuộc vào bác sĩ thực hiện siêu âm ARFI. Ngoài việc đánh giá XHG, M2BPGi có thể tiên đoán sự xuất hiện của ung thư biểu mô tế bào gan với độ chính xác tương đương Alpha Fetoprotein [9],[12], [22].

Nghiên cứu của chúng tôi còn một số hạn chế như việc sử dụng FibroScan làm tiêu chuẩn tham chiếu để đánh giá XHG. Dẫu được chấp thuận để đánh giá XHG như đề cập ở trên, thế nhưng vẫn tồn tại sự khác biệt trong giá trị chẩn đoán XHG giữa FibroScan và sinh thiết gan, điều này có thể ảnh hưởng đến kết quả nghiên cứu. Tuy nhiên, đây là nghiên cứu đầu tiên ở Việt Nam xác định ngưỡng cắt của M2BPGi trong chẩn đoán XHG ở bệnh nhân VGVRBM. Ngoài ra, cỡ mẫu của nghiên cứu chúng tôi cũng tương đương các nghiên cứu nước ngoài, đồng thời có sự phân bố bệnh nhân khá đồng đều giữa các nhóm XHG.

## 5. Kết luận

Nồng độ M2BPGi huyết thanh là một chỉ dấu tốt để đánh giá XHG ở bệnh nhân VGVRBM. M2BPGi có

mối tương quan chặt chẽ với FibroScan® trong đánh giá XHG ( $r = 0,77$ ,  $p < 0,001$ ). Ngưỡng cắt tối ưu của M2BPGi để chẩn đoán  $F \geq 2$  là 0,87 C.O.I với diện tích dưới đường cong (AUC), độ nhạy, độ đặc hiệu lần lượt là 0,77, 62% và 82%. Trong chẩn đoán F4, ngưỡng cắt tối ưu M2BPGi là 1,3 C.O.I với AUC, độ nhạy, độ đặc hiệu lần lượt là 0,91, 88%, 87%.

### Lời cảm ơn

Nhóm nghiên cứu xin chân thành cảm ơn công ty Sysmex đã hỗ trợ xét nghiệm HISCL® M2BPGi cũng như kinh phí nghiên cứu. Ngoài ra, chúng tôi cũng muốn gửi lời cảm ơn cô Minh Khuê, chuyên viên nghiên cứu khoa học của công ty Sysmex đã hỗ trợ phân tích số liệu nghiên cứu.

### Tài liệu tham khảo

1. Cao Ngọc Nga, Phạm Thị Lệ Hoa, Nguyễn Đỗ Nguyên (2003) *Nhiễm virus viêm gan B ở người đi chung ngựa tại Thành phố Hồ Chí Minh năm 2001-2002*. Tạp chí Y học thực hành, 2 (442 + 443), tr. 111-113.
2. Phạm Văn Linh, Trần Thị Minh Diễm, Trần Đình Hậu, Ngô Viết Lộc (2006) *Nghiên cứu tình hình nhiễm virus viêm gan B tỉnh Thừa Thiên Huế*. Tạp Chí Học Thực Hành, 3(536), tr. 82-85.
3. Bộ Y Tế Việt Nam (2019) *Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị bệnh viêm gan vi rút B*. 3310/QĐ-BYT.
4. Bùi Hữu Hoàng, Nguyễn Đình Chương (2021) *Khảo sát mối tương quan giữa chỉ số GPRI và APRI với ARFI trong đánh giá xơ hoá gan ở bệnh nhân nhiễm vi-rút viêm gan B mạn*. Tạp chí Y học Thành phố Hồ Chí Minh 25(2): 106.
5. Terrault NA, Bzowej NH, Chang KM et al (2016) *AASLD guidelines for treatment of chronic hepatitis B*. Hepatol Baltim Md, 63(1):261–283.
6. U.S. Food and Drug Administration (FDA) (2013) *Echosens' FibroScan® System. 510(k) Summary. K123806*. Approved.
7. Berzigotti A, Tsochatzis E, Boursier J, Castera L, Cazzagon N, Friedrich-Rust M et al (2021) *EASL Clinical Practice Guidelines on non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis - 2021 update*. J Hepatol 75(3): 659-689.



8. Kuno A, Ikehara Y, Tanaka Y et al (2013) *A serum "sweet-doughnut" protein facilitates fibrosis evaluation and therapy assessment in patients with viral hepatitis*. *Sci Rep* 3: 1065.
9. Shirabe K, Bekki Y, Gantumur D et al (2018) *Mac-2 binding protein glycan isomer (M2BPGi) is a new serum biomarker for assessing liver fibrosis: More than a biomarker of liver fibrosis*. *J Gastroenterol* 53: 819-826.
10. Abe M, Miyake T, Kuno A et al (2015) *Association between Wisteria floribunda agglutinin-positive Mac-2 binding protein and the fibrosis stage of non-alcoholic fatty liver disease*. *J Gastroenterol* 50: 776-784.
11. Ura K, Furusyo N, Ogawa E et al (2016) *Serum WFA+-M2BP is a non-invasive liver fibrosis marker that can predict the efficacy of direct-acting anti-viral-based triple therapy for chronic hepatitis C*. *Aliment Pharmacol Ther* 43: 114-124.
12. Feng S, Wang Z, Zhao Y et al (2020) *Wisteria floribunda agglutinin-positive Mac-2-binding protein as a diagnostic biomarker in liver cirrhosis: An updated meta-analysis*. *Sci Rep* 10: 10582.
13. Xiao G, Yang J, Yan L et al (2015) *Comparison of diagnostic accuracy of aspartate aminotransferase to platelet ratio index and fibrosis-4 index for detecting liver fibrosis in adult patients with chronic hepatitis B virus infection: A systemic review and meta-analysis*. *Hepatology* 61(1): 292-302.
14. Ferraioli G, Filice C, Castera L et al (2015) *WFUMB guidelines and recommendations for clinical use of ultrasound elastography: Part 3: Liver*. *Ultrasound Med Biol* 41(5): 1161-1179.
15. Bedossa P and Poynard T (1996) *An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C*. *Hepatology*, 24(2); 289-293.
16. Lian MJ, Zhang JQ, Chen SD et al (2019) *Diagnostic accuracy of  $\gamma$ -glutamyl transpeptidase-to-platelet ratio for predicting hepatitis B-related fibrosis: A meta-analysis*. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 31(5): 599-606.
17. Xu H, Kong W, Liu L et al (2017) *Accuracy of M2BPGi, compared with Fibro Scan<sup>®</sup>, in analysis of liver fibrosis in patients with hepatitis C*. *BMC Gastroenterol* 17(1): 62.
18. Wei B, Feng S, Chen E et al (2017) *M2BPGi as a potential diagnostic tool of cirrhosis in Chinese patients with Hepatitis B virus infection*. *J Clin Lab Anal* 00: 22261.
19. Zou X, Zhu MY, Yu DM 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.
20. Nishikawa H, Enomoto H, Iwata Y et al (2016) *Serum Wisteria floribunda agglutinin-positive Mac-2-binding protein for patients with chronic hepatitis B and C: a comparative study*. *J Viral Hepat* 23(12): 977-984.
21. Yamada N, Sanada Y, Tashiro M et al (2017) *Serum Mac-2 binding protein glycosylation isomer predicts grade F4 liver fibrosis in patients with biliary atresia*. *J Gastroenterol*;52(2):245-252.
22. Mak LY, Wong DK, Cheung KS et al (2018) *Role of serum M2BPGi levels on diagnosing significant liver fibrosis and cirrhosis in treated patients with chronic hepatitis B virus infection*. *Clin Transl Gastroenterol* 9(6): 163.