

ĐA HÌNH ĐƠN NUCLEOTIDE RS2856718 CỦA GEN *HLA - DQ* TRÊN BỆNH NHÂN XƠ GAN SAU NHIỄM VIRUS VIÊM GAN B

Phạm Minh Khánh^{1,2}, Nguyễn Thanh Hải^{1,3}, Hồ Cẩm Tú¹,
Vũ Thị Hoài Thu¹, Trần Vân Khánh¹, Tạ Thành Văn¹
và Nguyễn Thu Thúy^{1,✉}

¹Trường Đại học Y Hà Nội

²Trường Đại học Y Dược Hải Phòng

³Bệnh viện Bệnh nhiệt đới Trung ương □

HLA - DQ là protein thụ thể bề mặt tế bào ở các tế bào trình diện kháng nguyên. Các đột biến hay đa hình gen HLA - DQ có thể tác động tới hệ miễn dịch và ảnh hưởng tới diễn biến của bệnh viêm gan B. Nghiên cứu này được thực hiện nhằm xác định đa hình đơn nucleotide (SNP) rs2856718 gen HLA - DQ và mối liên quan với tiến triển xơ gan ở bệnh nhân viêm gan B mạn tính. 108 mẫu máu của bệnh nhân xơ gan và 112 mẫu máu của bệnh nhân viêm gan B mạn tính đã được thu thập và xác định kiểu gen SNP rs2856718 bằng phương pháp TaqMan Realtime - PCR. Tỷ lệ các kiểu gen GG, GA và AA lần lượt ở nhóm xơ gan là 44,4%, 40,7% và 14,8% và nhóm viêm gan B mạn tính là 32,1%, 46,4% và 21,4%, khác biệt không có ý nghĩa thống kê. Tần số alen G ở nhóm xơ gan cao hơn nhóm viêm gan B mạn có ý nghĩa thống kê ($p = 0,043$). Đa hình rs2856718 gen HLA - DQ có thể liên quan với tiến triển xơ hóa gan trên bệnh nhân nhiễm HBV mạn tính.

Từ khóa: xơ gan, viêm gan B, rs2856718, HLA - DQ.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Viêm gan siêu vi B (viêm gan B) là bệnh truyền nhiễm gây ra bởi virus viêm gan siêu vi B (HBV), dẫn tới nhiều vấn đề nghiêm trọng về sức khỏe cộng đồng, đặc biệt là ở những nước châu Á. Trên thế giới, xấp xỉ 350 triệu người bị ảnh hưởng bởi viêm gan B mạn tính và 10 - 30% trong số đó có nguy cơ tử vong bởi các bệnh gan giai đoạn cuối như ung thư gan và xơ gan mất bù.¹ Việt Nam là nước có tình trạng lưu hành dịch và có tới 8% dân số nhiễm HBV.² Viêm gan B có nhiều tiến triển lâm sàng phức tạp; gồm những giai đoạn như viêm gan B mạn tính, xơ gan và ung thư gan. Trong đó, xơ gan có hậu quả rất nặng nề, gây ra tổn thương gan vĩnh viễn.

Ở bệnh nhân nhiễm HBV, tiến triển xơ gan

là rất khác nhau giữa các ca bệnh. Ở người trưởng thành nhiễm HBV mạn tính không điều trị, tỷ lệ tiến triển xơ gan trong 5 năm là 8 - 20% và từ tỷ lệ này của xơ gan tới ung thư gan là 2 - 3% và xơ gan mất bù là 3 - 5%.³ Có nhiều yếu tố nguy cơ dẫn đến tiến triển xơ gan trên bệnh nhân HBV, bao gồm có thói quen sử dụng rượu bia, đồng nhiễm HCV hoặc HIV, tải lượng HBV và yếu tố di truyền.

Hệ thống kháng nguyên bạch cầu người (human leukocyte antigen - HLA) nằm trên nhiễm sắc thể 6 vị trí 6p21.31 đóng vai trò chủ chốt trong nhận diện và đáp ứng miễn dịch. Các biến đổi về DNA của kháng nguyên bạch cầu nhóm II có thể làm mất cân bằng miễn dịch khi cơ thể nhiễm HBV và dẫn tới nhiễm trùng mạn tính gan. Đa hình đơn nucleotide là sự thay thế của một nucleotide đơn tại một vị trí cụ thể trong bộ gen có trong một phần đủ lớn của quần thể. Nhiều nghiên cứu đã chỉ

Tác giả liên hệ: Nguyễn Thu Thúy,

Trường Đại học Y Hà Nội

Email: nguyenthuthuy@hmu.edu.vn

Ngày nhận: 30/08/2021

Ngày được chấp nhận: 18/09/2021

ra các đa hình đơn nucleotide của HLA - DP, HLA - DQ và HLA - DR có sự tương quan với nguy cơ nhiễm viêm gan B mạn tính.⁴⁻⁶ Trong đó, những nghiên cứu nghiên cứu tương quan toàn bộ nhiễm sắc thể (genome - wide association study - GWAS) đã chứng minh các SNP của HLA - DQ có tương quan mạnh với nguy cơ xơ gan trên nền viêm gan B mạn.⁶⁻⁸ Tuy nhiên, vai trò của đa hình đơn nucleotide rs2856718 của gen HLA - DQ đối với tiến triển xơ gan từ viêm gan B mạn tính ở các quần thể khác nhau là không đồng nhất. Do vậy, để khảo sát tính đa hình đơn rs2856718 trên gen HLA - DQ, chúng tôi thực hiện đề tài với mục tiêu: Xác định đa hình đơn nucleotide rs2856718 trên bệnh nhân viêm gan mạn do HBV có hoặc không có xơ gan và mối liên quan với tiến triển bệnh viêm gan mạn tới xơ gan.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

1. Đối tượng

Tiêu chuẩn chọn mẫu

Nhóm xơ gan (108 bệnh nhân)

- Bệnh nhân xơ gan do viêm gan B mạn tính, với HBsAg và/ hoặc HBV DNA dương tính ≥ 6 tháng, hoặc HBsAg dương tính và anti - HBc IgM âm tính;

- Thang điểm Child - Turcotte - Pugh nhóm B hoặc C.

Nhóm viêm gan B mạn tính (112 bệnh nhân)

- Bệnh nhân viêm gan B mạn tính, với HBsAg và/ hoặc HBV DNA dương tính ≥ 6 tháng, hoặc HBsAg dương tính và anti - HBc IgM âm tính;

- Thang điểm Child - Turcotte - Pugh nhóm A.

Các bệnh nhân của 2 nhóm nghiên cứu đồng ý tham gia nghiên cứu.

Bảng 1. Thang điểm Child - Turcott - Pugh

Điểm	1	2	3
Bệnh não gan	Không	Có kiểm soát	Mất kiểm soát
Cổ trướng	Không	Có kiểm soát	Mất kiểm soát
Bilirubin ($\mu\text{mol/L}$)	< 34	34 - 51	> 51
Albumin (g/L)	< 35	28 - 35	< 28
INR	< 1,7	1,7 - 2,2	> 2,2
CPT	CPT A: 5 - 6 điểm	CPT B: 7 - 9 điểm	CPT C: 10 - 15 điểm

Tiêu chuẩn loại trừ

Có yếu tố nguy cơ xơ gan khác như nghiện rượu, HCV, viêm gan tự miễn...

Địa điểm nghiên cứu

+ Trung tâm Nghiên cứu Gene - Protein, Trường Đại học Y Hà Nội
+ Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới Trung Ương.

2. Phương pháp

Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả cắt ngang.

Cỡ mẫu

Theo tính toán, cỡ mẫu tối thiểu của nghiên cứu là $n = 90$. Cỡ mẫu được tính toán theo công thức:

$$n = Z^2_{(1-\alpha/2)} \frac{p(1-p)}{\Delta^2}$$

Trong đó:

n : cỡ mẫu tối thiểu cho nhóm xơ gan và nhóm viêm gan B mạn

Z : Sai lầm loại 1 ở mức độ $1 - \alpha/2$ ($Z = 1,96$)

Δ : độ chính xác mong muốn ($\Delta = 0,1$)

p : Tỷ lệ alen rs2856718 - G (0,375) ở nhóm

xơ gan theo Zhang và cộng sự (2014).⁹

- Quy trình thu thập mẫu

+ Thu thập 2 ml máu tĩnh mạch vào ống chống đông EDTA của 108 bệnh nhân viêm gan B mạn tính và 112 bệnh nhân xơ gan. Quá trình lấy mẫu đảm bảo vô trùng tuyệt đối.

+ Quy trình tách DNA: DNA được tách chiết từ máu toàn phần sử dụng bộ kit Wizard Genomic DNA Purification Kit của hãng PROMEGA.

- Quy trình PCR

+ Thành phần phản ứng Realtime PCR (thể tích 10 μ l) bao gồm: 5 μ l 2X Taqman™ Fast Advanced Master Mix (Applied Biosystems), 0,25 μ l 40X Probe rs2856718 (Applied Biosystems), 2 μ l DNA khuôn (50 ng/ μ l) và 2,75 μ l H₂O.

+ Trình tự probe rs2856718: [VIC/FAM] CCTCTGGCAGGTTAAGAAGAGCTGT[C/T]

TAATCCCATGGCCTGTCCTCCCACA

+ Chu trình nhiệt phản ứng: 60°C/ 30 giây, 95°C/ 10 phút, 40 chu kỳ (95°C/ 15 giây, 60°C/ 1 phút), 60°C/ 30 giây.

3. Xử lý số liệu

Số liệu được phân tích bằng phần mềm SPSS 20.0. Các chỉ số định tính được tính toán OR, p và 95%CI bằng thuật toán χ^2 . Các chỉ số định lượng được so sánh bằng thuật toán T - test độc lập.

4. Đạo đức nghiên cứu

Đề tài đã được Hội đồng Đạo đức của Trường Đại học Y Hà Nội chấp thuận theo Quyết định số 109/GCN - HĐĐĐNCYSH - ĐHYHN. Mọi thông tin của cá nhân được mã hóa và giữ bảo mật an toàn. Thu thập số liệu được tiến hành một cách trung thực, chỉ phục vụ cho mục đích nghiên cứu.

III. KẾT QUẢ

Bảng 2. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Đặc điểm	Nhóm xơ gan (n = 108)	Nhóm viêm gan B mạn tính (n = 112)	p
Giới			
Nam (%)	86 (79,6)	62 (55,4)	0,000125
Nữ (%)	22 (20,4)	50 (44,6)	
Tuổi (năm) Mean \pm SD	49,94 \pm 12,85	44,46 \pm 14,59	0,003
AST (U/L) Mean \pm SD	375,33 \pm 535,53	41,28 \pm 55,45	< 0,05
ALT (U/L) Mean \pm SD	404,46 \pm 592,48	45,75 \pm 54,59	< 0,05
GGT (U/L) Mean \pm SD	155,83 \pm 171,83	68,2 \pm 151,93	< 0,05
Bilirubin toàn phần (μ mol/L) Mean \pm SD	155,17 \pm 155,44	13,32 \pm 8,41	< 0,05
Albumin (g/L) Mean \pm SD	32,48 \pm 5,95	45,36 \pm 2,73	< 0,05

Đặc điểm	Nhóm xơ gan (n = 108)	Nhóm viêm gan B mạn tính (n = 112)	p
Số lượng tiểu cầu ($10^9/L$) Mean \pm SD	133,69 \pm 83,48	214,06 \pm 68,25	< 0,05
INR Mean \pm SD	1,6 \pm 0,52	1,02 \pm 0,06	< 0,05

*ALT: alanine aminotransferase; AST: aspartate aminotransferase; GGT: gamma - glutamyltransferase; INR: international normalized ratio.

Nghiên cứu được thực hiện trên 108 bệnh nhân thuộc nhóm xơ gan và 112 bệnh nhân thuộc nhóm viêm gan B mạn tính. Trong đó, nhóm xơ gan gồm 86 (79,6%) bệnh nhân nam và 22 (20,4%) bệnh nhân nữ với tuổi trung bình $49,94 \pm 12,85$; nhóm viêm gan B mạn gồm 62 (55,4%) nam và 50 (44,6%) nữ với tuổi trung bình $44,46 \pm 14,59$. Tuổi trung bình và giới tính giữa 2 nhóm có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p lần lượt là 0,003 và 0,000125. Các chỉ số hóa sinh AST, ALT, GGT, Bilirubin toàn phần, Albumin, số lượng tiểu cầu và chỉ số INR đều có sự khác biệt giữa 2 nhóm, có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$) (Bảng 2).

Bảng 3. Tỷ lệ kiểu gen và alen của rs2856718 gen HLA - DQ trên nhóm xơ gan và nhóm viêm gan B mạn tính

Kiểu gen/ alen	Nhóm xơ gan		Nhóm viêm gan B mạn tính		OR	95% CI	p
	n	%	n	%			
AA	16	14,8	24	21,4	1		
AG	44	40,7	52	46,4	1,269	0,60 - 2,685	0,533
GG	48	44,4	36	32,1	2,000	0,93 - 4,303	0,076
A	76	35,2	100	44,6	1		
G	140	64,8	124	55,4	1,486	1,021 - 2,181	0,043
Di truyền lặn							
AG + AA	60	55,6	76	67,9	1		
GG	48	44,4	36	32,1	1,689	0,976 - 2,924	0,061
Di truyền trội							
AA	16	14,8	24	21,4	1		
GG + AG	92	85,2	88	78,6	1,568	0,781 - 3,148	0,206

Kết quả phân tích ở bảng 3 cho thấy, sự phân bố các kiểu gen không khác nhau giữa nhóm xơ gan và viêm gan B mạn tính ($p > 0,05$), với tỷ lệ kiểu gen GG, AG và AA là 44,4%, 40,7% và 14,8% ở nhóm xơ gan; 32,1%, 46,4% và 21,4% ở nhóm viêm gan B mạn tính. Khi so sánh các cặp kiểu gen AG với AA và GG với AA, không tìm thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (lần lượt $p = 0,533$, $OR = 1,269$, 95%CI: 0,60 - 2,685 và $p = 0,076$, $OR = 2,0$, 95%CI: 0,93 - 4,303). Trong mô hình so

sánh di truyền trội giữa nhóm kiểu gen GG + AG với AA, không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa 2 nhóm ($p = 0,206$, OR = 1,568, 95%CI: 0,781 - 3,148). Tương tự, mô hình di truyền lặn giữa kiểu gen GG với AG + AA cũng không khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p = 0,061$, OR = 1,689, 95%CI: 0,976 - 2,924). Tỷ lệ phân bố alen G và A trong nhóm xơ gan lần lượt là 64,8% và 35,2%; ở nhóm viêm gan B mạn tính là 55,4% và 44,6%, khác nhau có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Trong đó, tỷ lệ alen G của nhóm xơ gan cao hơn nhóm viêm gan B mạn tính có ý nghĩa thống kê ($p = 0,043$; OR = 1,486; 95%CI: 1,021 - 2,181).

Bảng 4. Tỷ lệ kiểu gen và alen của rs2856718 gen HLA - DQ theo giới tính

Giới/ rs2856718	Nhóm xơ gan		Nhóm viêm gan B mạn tính		OR	95% CI	p	
	n	%	n	%				
Nam	86	58,1	62	41,9				
Kiểu gen	AA	11	12,8	15	24,2	1		
	AG	34	39,5	29	46,8	1,599	0,636 - 4,021	0,319
	GG	41	47,7	18	29,0	3,106	1,195 - 8,074	0,020
Alen	A	56	32,6	59	47,6	1		
	G	116	67,4	65	52,4	1,880	1,169 - 3,024	0,009
Di truyền lặn	AG+AA	45	52,3	44	71,0	1		
	GG	41	47,7	18	29,0	2,227	1,114 - 4,452	0,024
Di truyền trội	AA	11	12,8	15	24,2	1		
	GG+AG	75	87,2	47	75,8	2,176	0,922 - 5,138	0,076
Nữ	22	30,6	50	69,4				
Kiểu gen	AA	5	22,7	9	18,0	1		
	AG	10	45,5	23	46,0	0,783	0,209 - 2,934	0,716
	GG	7	31,8	18	36,0	0,700	0,173 - 2,836	0,617
Alen	A	20	45,5	41	41,0	1		
	G	24	54,5	59	59,0	0,834	0,408 - 1,704	0,618
Di truyền lặn	AG+AA	15	68,2	32	64,0	1		
	GG	7	20,8	18	36,0	0,83	0,285 - 2,411	0,732
Di truyền trội	AA	5	23,6	9	18,0	1		
	GG+AG	17	77,3	41	82,0	0,746	0,218 - 2,555	0,641

Kết quả so sánh kiểu gen và alen giữa 2 nhóm theo giới tính ở bảng 4, không tìm thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa nhóm xơ gan và nhóm viêm gan B mạn tính đối với những đối tượng nghiên cứu giới tính nữ trên các mô hình so sánh (alen: OR = 0,834, 95%CI: 0,408 -

1,704, $p = 0,618$; dị hợp: $OR = 0,783$, 95%CI: 0,209 - 2,934, $p = 0,716$; đồng hợp: $OR = 0,7$, 95%CI: 0,173 - 2,836, $p = 0,617$; di truyền lặn: $OR = 0,83$, 95%CI: 0,285 - 2,411, $p = 0,732$; di truyền trội: $OR = 0,746$, 95%CI: 0,218 - 2,555, $p = 0,641$). Tuy nhiên, ở nhóm bệnh nhân giới tính nam, có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa 2 nhóm nghiên cứu trong mô hình alen, đồng hợp và di truyền lặn (alen: $OR = 1,880$, 95%CI: 1,169 - 3,024, $p = 0,009$; đồng hợp: $OR = 3,106$, 95%CI: 1,195 - 8,074, $p = 0,020$; di truyền lặn: $OR = 2,227$, 95%CI: 1,114 - 4,452, $p = 0,024$).

IV. BÀN LUẬN

Xơ gan được đặc trưng bởi sự xơ hóa và kết tủa của tế bào gan, thứ phát từ tổn thương mạn tính dẫn tới sự thay đổi của tổ chức thùy gan. Ở các quốc gia phát triển, nguyên nhân thường gặp nhất của xơ gan là viêm gan C (HCV), bệnh gan do rượu và bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu (nonalcoholic steatohepatitis);¹⁰ trong khi đó, HBV và HCV lại thường gặp ở các nước đang phát triển. Nhiều đa hình gen đã được nghiên cứu phát hiện có sự tương quan với quá trình tiến triển xơ gan trên thế giới. Theo nghiên cứu của Basyte - Bacevice và cộng sự trên bệnh nhân xơ gan tại Lithuania (2019), SNP Pi*Z rs28929474 và Pi*S rs17580 của gen SERPINA1 là yếu tố nguy cơ của tiến triển sự xơ hóa; ngược lại SNP rs10344937 của gen HSD17B13 là yếu tố bảo vệ của xơ gan.¹¹ Theo nghiên cứu của Zhang và cộng sự trên bệnh nhân mắc HCV mạn tính người Hán ở Trung Quốc (2016), kiểu gen GG của đa hình đơn rs4444903 của yếu tố tăng trưởng biểu bì (epidermal growth factor) có nguy cơ tiến triển xơ gan cao gấp 2 lần so với kiểu gen AA+AG.¹²

Trong nghiên cứu này, chúng tôi đã thực hiện phân tích đa hình SNP rs2856718 của gen HLA - DQ trên 220 bệnh nhân gồm bệnh nhân

viêm gan B mạn và bệnh nhân xơ gan. So sánh đặc điểm 2 nhóm nghiên cứu, có sự khác biệt về tuổi và giới giữa 2 nhóm có ý nghĩa thống kê, lần lượt $p = 0,003$ và $p = 0,000125$, $OR = 3,152$, 95%CI: 1,733 - 5,735. Cụ thể, ở người trưởng thành nhiễm HBV mạn không điều trị, tỷ lệ tiến triển xơ gan trong 5 năm là 8 - 20% nên tuổi trung bình xơ gan sẽ có xu hướng cao hơn, và giới tính nam cùng tiền sử sử dụng rượu bia thường xuyên có nguy cơ cao hơn nữ.¹³ Các chỉ số lâm sàng và cận lâm sàng cũng có sự khác biệt rõ rệt giữa 2 nhóm như AST, ALT, GGT, Bilirubin toàn phần, Albumin, số lượng tiểu cầu và INR có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Đây là các tiêu chí phân loại nhóm nghiên cứu dựa trên thang điểm Child - Turcotte - Pugh cho thấy sự lựa chọn bệnh nhân phù hợp mục tiêu nghiên cứu. Sự khác biệt về tuổi, giới và các chỉ số cận lâm sàng này cũng được quan sát ở nghiên cứu tương tự bởi Gao và cộng sự (2016).¹⁴

HLA - DQ là một protein thụ thể bề mặt ở các tế bào trình diện kháng nguyên, có chức năng nhận biết và trình diện kháng nguyên lạ, đồng thời tham gia nhận biết kháng nguyên tự miễn và trình diện chúng cho hệ miễn dịch để phát triển dung nạp miễn dịch từ sớm. Một số nghiên cứu đã báo cáo về các đa hình của gen HLA - DQ có liên quan tới nhiều bệnh lý. Theo nghiên cứu của Bosca - Watts và cộng sự (2018) trên những bệnh nhân viêm ruột, HLA - DQ2.5 (mã hóa bởi DQB1*02 - DQA1*05) là yếu tố bảo vệ khỏi phát triển viêm loét đại tràng, đặc biệt là ở phụ nữ; và DQ8 (mã hóa bởi DQB1*03:02 - DQA1*03) là yếu tố bảo vệ khỏi sự xuất hiện của bệnh Crohn.¹⁵ Theo nghiên cứu phân tích gộp của Xu và cộng sự (2017), do sự trình diện kháng nguyên trên phân tử HLA - DQ có thể đóng vai trò cốt lõi trong việc loại bỏ virus và tiến triển bệnh HBV, các đa hình rs2856718 và rs7563920 của HLA - DQ có thể ảnh hưởng

thông qua việc tăng mức độ biểu hiện của gen HLA - DQ và tăng cường hoạt tính HLA - DQ.¹⁶ Theo nghiên cứu của Mejía - León và cộng sự (2015) tại Mexico, HLA - DQ8 và HLA - DQ2 là yếu tố nguy cơ của bệnh đái tháo đường type 1 với tỉ lệ DQ8/DQ2 là 1/14. Ngoài ra, HLA - DQ8 cũng là yếu tố nguy cơ của bệnh Celiac.¹⁷

SNP rs2856718 là đa hình đơn nằm ở vị trí 32702478 trên gen HLA - DQ, trong vùng gen giao giữa HLA - DQA2 và HLA - DQB1. Các nghiên cứu trên thế giới đã báo cáo về mối liên quan giữa SNP rs2856718 với tiến triển bệnh của các bệnh nhân viêm gan B có kết quả không tương đồng giữa các quần thể người khác nhau. Cụ thể, theo nghiên cứu bởi Al - Qahtani và cộng sự (2013) tại Ả Rập Xê Út, rs2856718 có tương quan với nguy cơ nhiễm HBV, và tương quan mạnh với khả năng tự thải trừ HBV, tuy nhiên không tìm thấy tương quan với tiến triển xơ gan.⁵ Tương tự, theo nghiên cứu bởi Hu và cộng sự (2012) tại Trung Quốc, rs2856718 có tương quan mạnh với khả năng tự thải trừ HBV và tương quan với nguy cơ ung thư gan.⁷

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy có mối liên quan giữa HLA - DQ rs2856718 và tiến triển xơ gan trên bệnh nhân viêm gan B mạn tính. Cụ thể, alen G có tỷ lệ cao hơn ở nhóm xơ gan (64,8%) so với nhóm viêm gan B mạn tính (55,4%) có ý nghĩa thống kê ($p = 0,043$). Đồng thời, trong nhóm xơ gan giới tính nam, mô hình so sánh đồng hợp cho thấy kiểu gen GG có nguy cơ gấp 3 lần so với kiểu gen AA trong tiến triển xơ gan ($OR = 3,106$, $p = 0,02$). Ngoài ra, alen G trong nhóm nam giới cao hơn ở nhóm xơ gan (67,4%) so với nhóm viêm gan B mạn tính (52,4%), có ý nghĩa thống kê ($p = 0,009$). Kết quả phân tích theo giới tính tương đồng với nghiên cứu tương tự bởi Ji và cộng sự (2014) cho thấy kiểu gen GG có thể làm tăng nguy cơ mắc xơ gan ở nam giới ($OR = 1,49$, $p = 0,014$),

nhưng không có tương quan với xơ gan ở nữ giới ($p > 0,05$).⁶ Điều này gợi ý rằng sự có mặt của alen rs2856718 - G có thể làm tăng nguy cơ xơ hóa gan của bệnh nhân viêm gan B, tương đồng với kết quả nghiên cứu của Ji và cộng sự (2014) tại Trung Quốc.⁶ Ngược lại, nghiên cứu thực hiện trên cộng đồng dân cư khác có kết quả không tương đồng. Theo nghiên cứu của Tao Xu và cộng sự (2017) trên cộng đồng người Trung Quốc, không có mối tương quan được tìm thấy giữa alen G của rs2856718 và nguy cơ xơ gan ở bệnh nhân viêm gan B mạn tính ($p = 0,88$).¹⁸ Như vậy, mối tương quan giữa alen G của rs2856718 và xơ gan ở các quần thể người khác nhau là không nhất quán, có thể xuất phát từ nhiều nguyên nhân như những khác biệt về văn hóa, địa lý, thói quen sinh hoạt. Ngoài ra, tỷ lệ xảy ra đột biến SNP rs2856718 ở các quần thể cũng có sự chênh lệch, do một SNP có thể thường gặp ở một khu vực địa lý hoặc một nhóm dân cư này lại hiếm xuất hiện hơn ở khu vực địa lý hoặc nhóm dân cư khác.

Ngoài ra, trong nhóm bệnh nhân giới tính nam, mô hình so sánh di truyền lặn cho thấy kiểu gen AA và AG có tỷ lệ thấp hơn ở nhóm xơ gan (52,3%) so với nhóm viêm gan B mạn tính (71%), có ý nghĩa thống kê ($p = 0,024$). Kết quả này gợi ý vai trò của kiểu gen AA/AG trong ức chế sự tiến triển xơ gan trên bệnh nhân viêm gan B mạn ở nam giới. Tuy nhiên trên toàn bộ đối tượng nghiên cứu, kiểu gen AA và AG ở nhóm xơ gan (14,8% và 40,7%) cũng có xu hướng thấp hơn nhóm viêm gan B mạn tính (21,4% và 46,4%), nhưng sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê, tương đồng với kết quả nghiên cứu của Tao Xu và cộng sự (2017)¹⁸ cũng như nghiên cứu của Zhang và cộng sự (2013).⁹

Ngoài ra, nghiên cứu còn một số hạn chế do những khó khăn trong việc thu thập mẫu. Chúng tôi đã cố gắng lựa chọn lứa tuổi của mẫu nghiên cứu có thời gian phơi nhiễm tương

đương. Tuy nhiên vẫn có sự bất tương đồng về tuổi giữa 2 nhóm, dẫn đến thiên vị trong chọn mẫu (selection bias), cụ thể là thiên vị miễn dịch lâm sàng (clinical susceptibility bias) khi đưa ra kết luận. Nghiên cứu cần được thực hiện trên cỡ mẫu lớn hơn và trên nhiều nhóm đối tượng khác như nhóm không mang bệnh, nhóm viêm gan B tự thải trừ để khảo sát chính xác hơn về tỷ lệ kiểu gen và alen, cũng như mối liên quan của SNP rs2856718 với các giai đoạn khác nhau của quá trình xơ hóa gan trên bệnh nhân viêm gan B mạn tính.

V. KẾT LUẬN

Kết quả nghiên cứu cho thấy, đa hình rs2856718 của gen HLA - DQ có thể liên quan với nguy cơ tiến triển xơ gan trên bệnh nhân nhiễm HBV mạn tính.

Lời cảm ơn

Nghiên cứu được thực hiện với sự hỗ trợ kinh phí của đề tài mã số 108.02 - 2019.307, thuộc Quỹ phát triển khoa học và công nghệ quốc gia (NAFOSTED). Nhóm nghiên cứu trân trọng cảm ơn Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới Trung Ương đã cung cấp mẫu nghiên cứu.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. World Health Organization, World Health Organization, Global Hepatitis Programme. *Global Hepatitis Report, 2017.*; 2017. Accessed April 11, 2020. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/255016/1/9789241565455_eng.pdf?ua=1
2. WHO C. Department of communicable Disease Surveillance and Response: Hepatitis B, an introduction. *Rep Ser.* Published online 2002.
3. Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I, Donato F. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors. *Gastroenterology.* 2004;127(5):S35 - S50.
4. Mbarek H, Ochi H, Urabe Y, et al. A genome

- wide association study of chronic hepatitis B identified novel risk locus in a Japanese population. *Hum Mol Genet.* 2011;20(19):3884 - 3892. doi:10.1093/hmg/ddr301

5. Al - Qahtani AA, Al - Anazi MR, Abdo AA, et al. Association between HLA Variations and Chronic Hepatitis B Virus Infection in Saudi Arabian Patients. *PLOS ONE.* 2014;9(1):9.

6. Ji X, Zhang Q, Li B, et al. Impacts of human leukocyte antigen DQ genetic polymorphisms and their interactions with hepatitis B virus mutations on the risks of viral persistence, liver cirrhosis, and hepatocellular carcinoma. *Infect Genet Evol.* 2014;28:201 - 209. doi:10.1016/j.meegid.2014.09.032

7. Hu L, Zhai X, Liu J, et al. Genetic variants in human leukocyte antigen/DP - DQ influence both hepatitis B virus clearance and hepatocellular carcinoma development. *Hepatology.* 2012;55(5):1426 - 1431. doi:10.1002/hep.24799

8. Jiang D - K, Sun J, Cao G, et al. Genetic variants in STAT4 and HLA - DQ genes confer risk of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma. *Nat Genet.* 2013;45(1):72 - 75. doi:10.1038/ng.2483

9. Zhang X, Jia J, Dong J, et al. HLA - DQ polymorphisms with HBV infection: different outcomes upon infection and prognosis to lamivudine therapy. *J Viral Hepat.* 2014;21(7):491 - 498. doi:10.1111/jvh.12159

10. Naveau S, Perlemuter G, Balian A. Epidemiology and natural history of cirrhosis. *Rev Prat.* 2005;55(14):1527 - 1532.

11. Basyte - Bacevice V, Skiecevicene J, Valantiene I, et al. SERPINA1 and HSD17B13 Gene Variants in Patients with Liver Fibrosis and Cirrhosis. *J Gastrointest Liver Dis JGLD.* 2019;28(3):297 - 302. doi:10.15403/jgld - 168

12. Zhang S, Qiao K, Trieu C, et al. Genetic Polymorphism of Epidermal Growth Factor rs4444903 Influences Susceptibility to HCV

- Related Liver Cirrhosis and Hepatocellular Carcinoma in a Chinese Han Population. *Clin Lab.* 2017;63(4):845 - 850. doi:10.7754/Clin.Lab.2016.161203

13. Yim HJ, Lok AS - F. Natural history of chronic hepatitis B virus infection: What we knew in 1981 and what we know in 2005. *Hepatology.* 2006;43(S1):S173 - S181. doi:10.1002/hep.20956

14. Gao X, Liu W, Zhang X, et al. Genetic polymorphism of HLA - DQ confers susceptibility to hepatitis B virus - related hepatocellular carcinoma: a case - control study in Han population in China. *Tumor Biol.* 2016;37(9):12103 - 12111. doi:10.1007/s13277 - 016 - 5077 - z

15. Bosca - Watts MM, Minguez M, Planelles D, et al. HLA-DQ: Celiac disease vs inflammatory

bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2018;24(1):96 - 103. doi:10.3748/wjg.v24.i1.96

16. Xu T, Sun M, Wang H. Relationship between HLA - DQ Gene Polymorphism and Hepatitis B Virus Infection. *BioMed Res Int.* 2017;2017:1 - 11. doi:10.1155/2017/9679843

17. Mejía - León ME, Ruiz - Dyck KM, De La Barca AC. HLA - DQ genetic risk gradient for type 1 diabetes and celiac disease in North - Western Mexico. *Rev Gastroenterol México Engl Ed.* 2015;80(2):135 - 143.

18. Xu T, Zhu A, Sun M, et al. Quantitative assessment of HLA - DQ gene polymorphisms with the development of hepatitis B virus infection, clearance, liver cirrhosis, and hepatocellular carcinoma. *Oncotarget.* 2018;9(1). doi:10.18632/oncotarget.22941

Summary

SINGLE-NUCLEOTIDE POLYMORPHISM RS2856718 OF HLA-DQ GENE ON LIVER CIRRHOSIS PATIENTS AFTER HEPATITIS B INFECTION

HLA-DQ is a cell surface receptor protein found on antigen-presenting cells. The polymorphisms and mutations of this gene could affect the immune system and the progression of hepatitis B. This study was conducted to identify the relation between single nucleotide polymorphisms (SNP) rs2856718 of *HLA-DQ* with liver fibrosis progression among patients with chronic hepatitis B. In total, 108 blood samples of liver cirrhosis patients and 112 blood samples of chronic hepatitis B patients have been collected and genotyped for SNP rs2856718 using TaqMan Realtime-PCR assay. The results showed that rs2856718 genotype GG, GA and AA frequency of the cirrhosis group was 44.4%, 40.7% and 14.8% respectively where as the chronic hepatitis B group was 32.1%, 46.4% and 21.4%; however, the difference was not statistically significant. The frequency of allele G was higher in the cirrhosis group than in the chronically infected group with statistical significance ($p = 0.043$). In conclusion, rs2856718 in *HLA-DQ* gene could affect liver fibrosis progression in HBV chronic infected patients.

Keywords: liver cirrhosis, hepatitis B, rs2856718, HLA-DQ