

MỐI LIÊN QUAN GIỮA ĐA HÌNH $TNF-\alpha$ -308G>A (rs1800629) VÀ CÁC CHỈ SỐ XƠ HÓA GAN KHÔNG XÂM LẤN Ở NGƯỜI TRƯỞNG THÀNH KHÔNG MẮC MASLD

Nguyễn Hữu Ngọc Tuấn[✉], Nguyễn Minh Hà
Trường Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch

Bệnh gan ứ mỡ liên quan đến rối loạn chuyển hóa (MASLD) đang gia tăng toàn cầu. Xơ hóa gan dưới lâm sàng xảy ra ở người khỏe mạnh, đòi hỏi công cụ sàng lọc không xâm lấn đáng tin cậy tại y tế cơ sở. APRI và FIB-4 dùng rộng rãi nhưng độ chính xác nền ở nhóm tiền MASLD và mối liên quan của đa hình $TNF-\alpha$ -308G>A (rs1800629) chưa rõ ở người Việt. Nghiên cứu cắt ngang trên 240 người trưởng thành từ đoàn hệ khám sức khỏe không mắc MASLD hay bệnh gan mạn. Định kiểu gen rs1800629 bằng PCR-RFLP và Sanger; tính APRI, FIB-4 từ AST, ALT, tiểu cầu và tuổi. Hồi quy OLS đa biến và logistic (trội GA/AA vs GG) hiệu chỉnh tuổi, giới, BMI, HBsAg cho thấy đa hình không có mối liên quan độc lập với APRI ($\beta = -0,0141$, $p = 0,444$) hay FIB-4 ($\beta = -0,0025$, $p = 0,967$). Giới nam có mối liên quan có ý nghĩa thống kê với APRI tăng cao ($p < 0,001$) do AST cao tiểu cầu thấp, trong khi FIB-4 không chịu ảnh hưởng tương tự ($p = 0,831$). Do vậy, ở người Việt Nam chưa MASLD, rs1800629 không có mối liên quan với chỉ số xơ hóa, FIB-4 cho thấy tính ổn định cao hơn trong sàng lọc thường quy tại y tế cơ sở.

Từ khóa: $TNF-\alpha$, đa hình rs1800629, xơ hóa gan, APRI, FIB-4, MASLD.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Sự gia tăng nhanh của bệnh gan ứ mỡ liên quan đến rối loạn chuyển hóa (MASLD) đang trở thành vấn đề y tế toàn cầu.¹ Đáng chú ý, xơ hóa gan dưới lâm sàng có thể tiến triển âm thầm ngay cả ở những người có thể trạng bình thường (Lean MASLD), và tổn thương mô học có thể tồn tại ngay cả khi aminotransferase trong giới hạn bình thường.² Để đánh giá nguy cơ xơ hóa gan tại tuyến y tế cơ sở, các thang điểm sinh hóa không xâm lấn như FIB-4 và APRI có thể giúp phân tầng nguy cơ.³ Tuy nhiên, độ chính xác của các chỉ số này và sự biến đổi giá trị theo thời gian trong nhóm người “chưa có bệnh lý gan được chẩn đoán” - những người chưa chẩn đoán MASLD nhưng có thể mang các rối loạn chuyển hóa sớm - vẫn là một

lĩnh vực cần nghiên cứu kỹ lưỡng.

Cơ chế xơ hóa gan sớm trước khi có biểu hiện gan nhiễm mỡ (pre-steatosis fibrogenesis) được điều hòa trực tiếp bởi mạng lưới các cytokine, trong đó yếu tố hoại tử khối u alpha ($TNF-\alpha$) đóng vai trò trung tâm trong việc duy trì và khuếch đại phản ứng viêm.^{4,5} Đa hình nucleotide đơn rs1800629, đặc trưng bởi sự thay thế G>A ở vùng promoter của gen $TNF-\alpha$, đã được chứng minh làm tăng hoạt tính phiên mã và liên quan đến tốc độ xơ hóa ở bệnh nhân viêm gan C.^{6,7} Tuy nhiên, việc khuynh hướng di truyền tiền viêm này có làm thay đổi hay gây nhiều điểm số APRI và FIB-4 ở nhóm đối tượng chưa có tổn thương gan đại thể hay không vẫn chưa được làm sáng tỏ, đặc biệt ở người Việt Nam.

Việc phân tích các yếu tố thực sự liên quan đến sự biến đổi điểm số xơ hóa - bắt nguồn từ nền tảng di truyền, từ rối loạn chuyển hóa nền tiềm ẩn, hay đơn thuần do những sai lệch sinh lý tự nhiên là cần thiết để tránh những chẩn

Tác giả liên hệ: Nguyễn Hữu Ngọc Tuấn
Trường Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch
Email: nhntuan@pnt.edu.vn
Ngày nhận: 14/03/2026
Ngày được chấp nhận: 03/04/2026

đoán dương tính giả trong tầm soát y tế công cộng. Nghiên cứu này được thực hiện nhằm mục tiêu khảo sát mối liên quan giữa đa hình *TNF- α* -308G>A với các chỉ số APRI và FIB-4, đồng thời đối chiếu với các biến thiên sinh lý và tình trạng rối loạn chuyển hóa, nhằm xác lập giá trị nền chuẩn xác của các công cụ sàng lọc không xâm lấn ở người trưởng thành Việt Nam chưa mắc MASLD.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

1. Đối tượng

Nghiên cứu phân tích thứ cấp có thiết kế cắt ngang này sử dụng một phân nhóm phân tích được trích xuất từ một đoàn hệ khám sức khỏe tiến cứu lớn hơn. Quần thể gốc ban đầu bao gồm 700 cán bộ, nhân viên y tế, hành chính và giảng viên công tác tại Bệnh viện Nguyễn Tri Phương và Trường Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch, được thu thập dữ liệu trong các đợt khám sức khỏe nghề nghiệp định kỳ từ ngày 31/10/2022 đến ngày 21/12/2023.

Tiêu chuẩn lựa chọn: Người trưởng thành (≥ 18 tuổi); tình nguyện tham gia và đã ký văn bản đồng ý (informed consent) cho phép sử dụng dữ liệu y tế cho mục đích nghiên cứu; hồ sơ có đầy đủ các thông số nhân trắc học cơ bản (chiều cao, cân nặng để tính BMI) và các xét nghiệm cận lâm sàng bắt buộc (AST, ALT, số lượng tiểu cầu), đồng thời có kết quả định kiểu gen *rs1800629* hợp lệ.

Tiêu chuẩn loại trừ: Đối tượng có bằng chứng hình ảnh học hoặc đã được chẩn đoán mắc bệnh gan ứ mỡ liên quan đến rối loạn chuyển hóa (MASLD) hoặc NAFLD từ trước; có tiền sử hoặc đang mắc các bệnh lý gan mạn tính đặc hiệu khác (viêm gan tự miễn, viêm gan do thuốc, ứ sắt, hoặc bệnh Wilson); (xác định thông qua phiếu tự khai và phỏng vấn trực tiếp) lạm dụng rượu bia (lượng cồn tiêu thụ > 30 g/ngày đối với nam và > 20 g/ngày đối với nữ);

đang mắc bệnh lý cấp tính, nhiễm trùng nặng, suy thận mạn, hoặc các bệnh lý ác tính; phụ nữ đang mang thai.

Sau khi áp dụng nghiêm ngặt các tiêu chuẩn lâm sàng và đối chiếu với cơ sở dữ liệu di truyền học, tổng cộng có 240 cá thể đủ điều kiện được đưa vào phân tích thống kê cuối cùng.

2. Phương pháp

Đo lường lâm sàng và định nghĩa các chỉ số: Mẫu máu tĩnh mạch được lấy vào buổi sáng sau khi đối tượng nhịn ăn ít nhất 8 giờ. Điểm số APRI được tính theo công thức: $[(AST / \text{Giới hạn trên của mức bình thường (ULN)}) / \text{Số lượng tiểu cầu (10}^9\text{/L)}] \times 100$. Giới hạn trên của mức bình thường đối với AST được quy ước là 40 UI/L. Ngưỡng APRI $> 0,5$ được sử dụng để xác định tình trạng gia tăng xơ hóa/viêm gan dưới lâm sàng. Điểm số FIB-4 được tính theo công thức: $(\text{Tuổi} \times \text{AST}) / (\text{Tiểu cầu} \times \sqrt{\text{ALT}})$.

Phân tích di truyền (Genotyping): DNA gen của các đối tượng được tách chiết từ bạch cầu ngoại vi. Đa hình nucleotide đơn *rs1800629* ở vùng promoter của gen *TNF- α* được định kiểu gen bằng kỹ thuật PCR-RFLP kết hợp giải trình tự Sanger, với kiểm soát chất lượng bằng giải trình tự ngẫu nhiên 10% mẫu, theo quy trình đã công bố.⁸ Phân tích thống kê áp dụng mô hình gen trội (dominant model), gộp chung nhóm mang kiểu gen dị hợp tử hoặc đồng hợp tử đột biến (GA/AA) để so sánh với nhóm mang kiểu gen hoang dại (GG).

Phân tích thống kê: Dữ liệu được quản lý và phân tích bằng phần mềm R. Biến định lượng có phân bố chuẩn được trình bày dưới dạng trung bình \pm độ lệch chuẩn (SD), biến định tính được trình bày bằng tần số (n) và tỷ lệ phần trăm (%).

Để khảo sát mối liên quan của biến thể *rs1800629* lên các chỉ số chức năng gan, hệ thống thống kê được thiết kế như sau:

Kiểm tra độ phù hợp của dữ liệu: Kiểm tra

đa cộng tuyến (Multicollinearity) sử dụng Hệ số phóng đại phương sai (VIF). Các biến có VIF > 5 được xử lý bằng cách tách biệt trong các mô hình để tránh hiệu chỉnh quá mức (over-adjustment).

Mô hình biến liên tục: Sử dụng hồi quy tuyến tính bình phương tối thiểu (Ordinary Least Squares - OLS) phân cấp để dự đoán giá trị liên tục của APRI và FIB-4. Các mô hình được hiệu chỉnh dần với các hiệp biến lâm sàng (tuổi, giới, BMI, và tình trạng nhiễm virus viêm gan).

Kiểm định tương tác (Interaction Analysis): Đưa thuật ngữ tương tác Gen x Giới tính vào mô hình đa biến nhằm xác định sự khác biệt về mối liên quan của kiểu gen với các chỉ số xơ hóa gan huyết thanh giữa nam và nữ.

Mô hình biến nhị phân: Hồi quy logistic được áp dụng để tính toán Tỷ suất chênh (Odds Ratio) và Khoảng tin cậy (KTC) 95% đối với các kết cục nhị phân (ngưỡng xơ hóa lâm sàng: FIB-4 > 1,3 và APRI > 0,5). Mức ý nghĩa thống kê được xác định khi $p < 0,05$.

3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu gốc và các quy trình thu thập dữ liệu được thực hiện tuân thủ nghiêm ngặt các nguyên tắc đạo đức y sinh học theo Tuyên ngôn Helsinki. Tất cả người tham gia đều được giải thích rõ ràng và cung cấp sự đồng ý tham gia nghiên cứu (informed consent). Quy trình nghiên cứu đã được phê duyệt độc lập bởi ba

Hội đồng Đạo đức trong Nghiên cứu Y sinh học cấp cơ sở: Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh (Số 788/HĐĐĐ-ĐHYD ngày 24/10/2022), Trường Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch (Số 859/TĐHYKPNT-HĐĐĐ ngày 20/4/2023), và Bệnh viện Nguyễn Tri Phương (Số 2572/NTP-HĐĐĐ ngày 21/11/2023). Mọi thông tin định danh đều được mã hóa để đảm bảo tính bảo mật tuyệt đối.

III. KẾT QUẢ

1. Đặc điểm nền và phân bố kiểu gen của đối tượng nghiên cứu

Từ đoàn hệ gốc, sau khi áp dụng các tiêu chuẩn lựa chọn và loại trừ nghiêm ngặt, phân tích cuối cùng được thực hiện trên 240 người trưởng thành (Bảng 1). Tuổi trung bình của quần thể nghiên cứu là $36,70 \pm 8,71$ tuổi, với nam giới chiếm 26,7%. Chỉ số khối cơ thể (BMI) trung bình là $21,83 \pm 2,55$ kg/m². Tỷ lệ mang HBsAg dương tính là 5,0%. Về đặc điểm di truyền, phân tích đa hình rs1800629 ghi nhận tần số kiểu gen GG chiếm 86,25%, nhóm mang alen biến thể (GA/AA) chiếm 13,75%. Tần số alen G là 93,1% và alen A là 6,9%. Phân bố kiểu gen phù hợp với cân bằng Hardy-Weinberg ($p > 0,05$). Các chỉ số sinh hóa và điểm số xơ hóa đều nằm trong giới hạn bình thường thấp (APRI trung bình = $0,26 \pm 0,10$; FIB-4 trung bình = $0,71 \pm 0,31$).

Bảng 1. Đặc điểm nhân trắc học và cận lâm sàng nền của quần thể nghiên cứu phân tầng theo kiểu gen *TNF- α* -308G>A

Đặc điểm lâm sàng và sinh hóa	Kiểu gen hoang dại GG (n = 207)	Kiểu gen biến thể GA/AA (n = 33)	Giá trị p
Tuổi (năm), Trung bình \pm ĐLC	36,95 \pm 8,69	35,09 \pm 8,77	0,251
Giới tính Nam, n (%)	59 (28,5%)	5 (15,1%)	0,152
Chỉ số BMI (kg/m ²), Trung bình \pm ĐLC	21,87 \pm 2,45	21,60 \pm 3,09	0,560
HBsAg dương tính, n (%)	12 (5,8%)	0 (0,0%)	0,358

Đặc điểm lâm sàng và sinh hóa	Kiểu gen hoang dại GG (n = 207)	Kiểu gen biến thể GA/AA (n = 33)	Giá trị p
AST (UI/L), Trung bình ± ĐLC	20,30 ± 6,23	20,02 ± 5,08	0,808
Tiểu cầu (10 ⁹ /L), Trung bình ± ĐLC	273,09 ± 54,96	280,79 ± 66,48	0,466
Điểm số APRI, Trung bình ± ĐLC	0,26 ± 0,10	0,26 ± 0,11	0,980
Điểm số FIB-4, Trung bình ± ĐLC	0,71 ± 0,30	0,70 ± 0,35	0,865

Dữ liệu được trình bày dưới dạng Trung bình ± Độ lệch chuẩn (ĐLC) đối với các biến liên tục và tần số (tỷ lệ phần trăm) đối với các biến phân loại. Mức độ khác biệt thống kê (Giá trị p) giữa hai nhóm kiểu gen được phân tích bằng kiểm định Student's t-test độc lập cho các biến liên tục và kiểm định Chi-bình phương hoặc Fisher's exact test cho các biến phân loại; BMI: Chỉ số khối cơ thể; AST: Aspartate aminotransferase; HBsAg: Kháng nguyên bề mặt virus viêm gan B; APRI: Tỷ số AST/Tiểu cầu; FIB-4: Chỉ số xơ hóa 4 yếu tố

2. Mối liên quan giữa điểm số APRI, FIB-4 và đa hình gen *TNF-α -308G>A*

Kết quả phân tích hồi quy OLS (Bảng 2) cho thấy sự hiện diện của biến thể gen *TNF-α* (nhóm GA/AA) không có mối liên quan độc lập với điểm số APRI liên tục ($\beta = -0,0141$, Khoảng tin cậy [KTC] 95%: [-0,050; 0,022], p

= 0,444). Đối với FIB-4 liên tục, kiểu gen đột biến cũng không cho thấy mối tương quan có ý nghĩa thống kê ($\beta = -0,0025$, KTC 95%: [-0,122; 0,117], p = 0,967). Hồi quy logistic dự báo FIB-4 > 1,3 ghi nhận nhóm mang biến thể GA/AA có Tỷ suất chênh (OR) là 1,64 (KTC 95%: [0,32; 8,20], p = 0,547).

Bảng 2. Phân tích hồi quy tuyến tính đa biến khảo sát mối liên quan của các yếu tố lâm sàng và di truyền lên điểm số APRI và FIB-4

Biến độc lập	Mô hình dự báo APRI			Mô hình dự báo FIB-4		
	Hệ số β	KTC 95%	Giá trị p	Hệ số β	KTC 95%	Giá trị p
Hằng số (Intercept)	0,2196	0,104 đến 0,336	< 0,001	0,6761	0,312 đến 1,040	< 0,001
Kiểu gen (GA/AA so với GG)	-0,0141	-0,050 đến 0,022	0,444	-0,0025	-0,122 đến 0,117	0,967
Giới tính (Nam so với Nữ)	0,0713	0,041 đến 0,102	< 0,001	-0,0107	-0,109 đến 0,088	0,831
Tuổi (năm)	0,0013	0,000 đến 0,003	0,072	N/A	N/A	N/A
Chỉ số BMI (kg/m ²)	-0,0012	-0,006 đến 0,004	0,643	0,0018	-0,015 đến 0,019	0,832

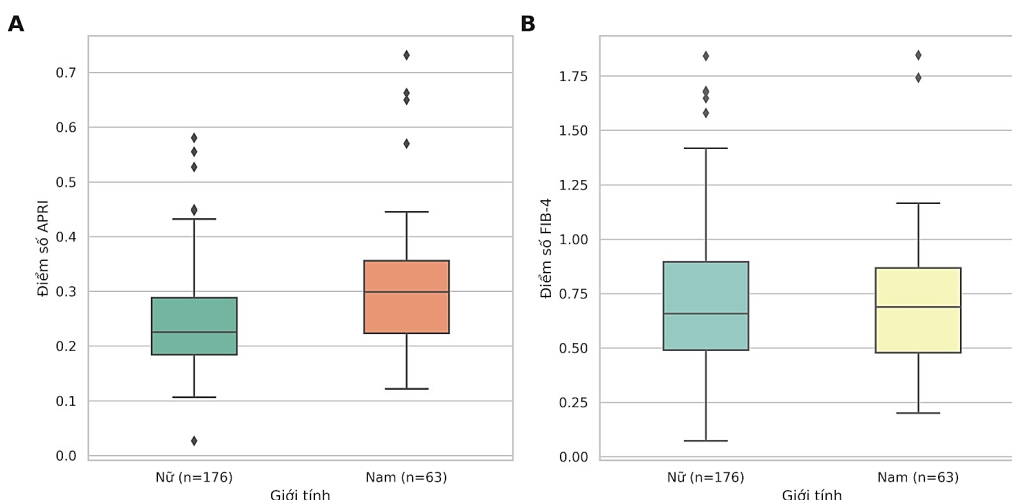
Biến độc lập	Mô hình dự báo APRI			Mô hình dự báo FIB-4		
	Hệ số β	KTC 95%	Giá trị p	Hệ số β	KTC 95%	Giá trị p
HBsAg (Dương tính so với Âm tính)	0,0084	-0,048 đến 0,065	0,770	0,0088	-0,177 đến 0,195	0,925

Kết quả được trích xuất từ mô hình hồi quy tuyến tính bình phương tối thiểu (OLS). Hệ số β dương thể hiện mối tương quan thuận, hệ số β âm thể hiện mối tương quan nghịch. Các giá trị in đậm biểu thị mối tương quan có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Biến số "Tuổi" được chủ động loại khỏi phương trình hồi quy dự báo FIB-4 nhằm tránh hiện tượng đa cộng tuyến toán học, do biến số này đã được bao hàm trong cấu trúc tử số của công thức tính FIB-4

3. Mối liên quan giữa giới tính và điểm số APRI, FIB-4

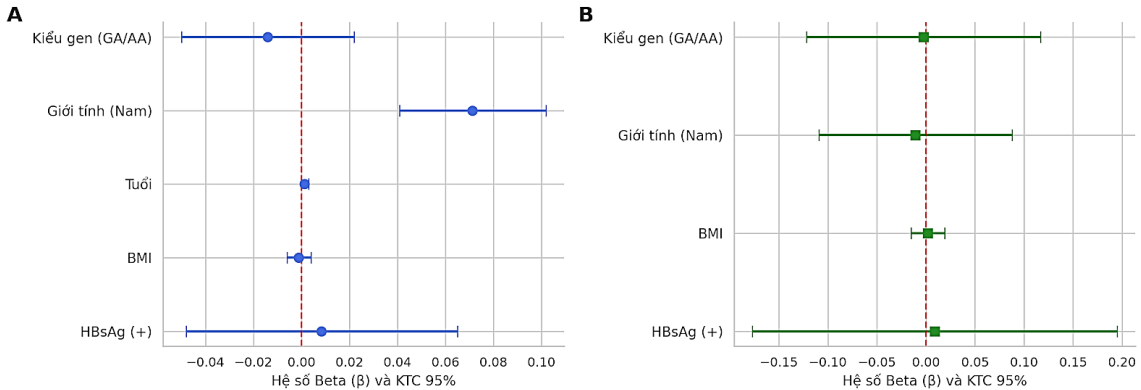
Trong mô hình dự báo điểm số APRI (Hình 1 và Hình 2), giới tính nam cho thấy mối liên quan độc lập và có ý nghĩa thống kê với điểm số APRI tăng cao ($\beta = 0,0713$, KTC 95%: [0,041; 0,102], $p < 0,001$). Kết quả cho thấy

nam giới có nồng độ men AST cao hơn đáng kể ($\beta = 3,32$ UI/L, $p = 0,001$) và số lượng tiểu cầu thấp hơn rõ rệt ($\beta = -33,09 \times 10^9/L$, $p < 0,001$). Đáng chú ý, mối liên quan này không còn ghi nhận khi áp dụng công thức FIB-4, yếu tố giới tính nam không còn ý nghĩa thống kê ($\beta = -0,0107$, $p = 0,831$).



Biểu đồ 1. Phân bố điểm số của các chỉ số xơ hóa không xâm lấn theo giới tính ở quần thể người trưởng thành khỏe mạnh

(A) Biểu đồ hộp thể hiện phân bố điểm số APRI theo giới tính so với nữ giới do sự khác biệt về sinh lý nên (nồng độ AST cao hơn và số lượng tiểu cầu thấp hơn ở nam giới). (B) Biểu đồ hộp thể hiện điểm số FIB-4 theo giới tính cho thấy phân bố tương đồng giữa hai nhóm. Đường ngang nằm giữa các hộp biểu diễn giá trị trung vị; hai đầu hộp biểu diễn tứ phân vị thứ nhất (Q1) và thứ ba (Q3) (khoảng tứ phân vị - IQR); râu biểu đồ (whiskers) kéo dài đến các giá trị lớn nhất và nhỏ nhất không vượt quá $1,5 \times IQR$



Biểu đồ 2. Biểu đồ rừng (Forest plot) khảo sát mối liên quan của biến thể di truyền và các hiệp biến lâm sàng lên điểm số APRI và FIB-4.

Trục hoành biểu diễn Hệ số hồi quy Beta (β) từ mô hình OLS đa biến; đường đứt nét dọc màu đỏ ở vị trí 0 biểu diễn ranh giới không có tác dụng dự báo. Điểm đánh dấu tròn/vuông thể hiện giá trị β và các thanh ngang biểu diễn KTC 95%. (A) Mô hình dự báo APRI cho thấy đa hình gen TNF- α (GA/AA) không cho thấy mối liên quan có ý nghĩa thống kê, trong khi giới tính nam có mối liên quan với điểm số APRI tăng cao (thanh KTC nằm hoàn toàn về phía giá trị dương). (B) Mô hình dự báo FIB-4 ghi nhận thanh KTC của cả kiểu gen và giới tính nam đều cắt ngang mức 0, gợi ý tính ổn định của chỉ số này trước nền tảng di truyền và đặc điểm sinh lý

IV. BÀN LUẬN

Nghiên cứu của chúng tôi cung cấp những bằng chứng thực chứng quan trọng nhằm xác lập độ tin cậy nền của các thang điểm xơ hóa không xâm lấn (APRI và FIB-4) ở quần thể người trưởng thành Việt Nam chưa mắc bệnh lý gan cấu trúc. Phát hiện cốt lõi của báo cáo này chỉ ra rằng: đa hình TNF- α -308G>A không cho thấy mối liên quan có ý nghĩa thống kê với các điểm số xơ hóa ở trạng thái tiền lâm sàng. Ngược lại, giới tính nam có mối liên quan có ý nghĩa thống kê với điểm số APRI tăng cao, trong khi FIB-4 cho thấy tính ổn định cao hơn

trước sự khác biệt sinh lý giữa hai giới.

Đa hình rs1800629 đã được y văn thế giới chứng minh là làm tăng cường hoạt tính phiên mã, dẫn đến sản xuất TNF- α quá mức.⁷ Tuy ở bệnh gan ứ mỡ vai trò của rs1800629 chưa được khẳng định, alen -308A hoạt động như chất xúc tác, đẩy nhanh tốc độ hoại tử mô và xơ hóa ở bệnh nhân viêm gan virus mạn tính.^{6,9} Tuy nhiên, kết quả từ mô hình hồi quy đa biến của chúng tôi khẳng định alen biến thể (GA/AA) không cho thấy mối liên quan độc lập với sự gia tăng điểm số APRI hay FIB-4 ở những người chưa mắc bệnh. Trong môi trường vi mô gan chưa bị tổn thương, khuynh hướng di truyền tiền viêm có thể duy trì ở trạng thái chưa biểu hiện lâm sàng (clinically silent).

Phân tích của chúng tôi ghi nhận một hạn chế tiềm tàng trong phương pháp luận của chỉ số APRI: mối liên quan có ý nghĩa thống kê với giới tính nam ($p < 0,001$). Nam giới với khối lượng cơ bắp lớn hơn luôn có nồng độ AST nền sinh lý cao hơn nữ giới.³ Đồng thời, estrogen ở nữ giới kích thích quá trình tạo tiểu cầu. Việc đặt AST lên tử số và Tiểu cầu dưới mẫu số có thể liên quan đến điểm số APRI cao hơn ở nam giới. Đáng chú ý, FIB-4 cho thấy tính ổn định cao hơn khi không ghi nhận mối liên quan có ý nghĩa thống kê với giới tính nhờ cấu trúc toán học bao gồm biến số ALT ở mẫu số dưới dạng

căn bậc hai, điều này có thể bù trừ phần nào sự chênh lệch AST giữa hai giới.

Nghiên cứu này mang lại thông điệp lâm sàng ứng dụng cao: Tại y tế cơ sở, các bác sĩ có thể cân nhắc sử dụng FIB-4 như công cụ sàng lọc ban đầu để loại trừ nguy cơ xơ hóa gan ở quần thể chưa mắc bệnh. Hạn chế chính là cỡ mẫu di truyền khiêm tốn ($n = 240$) với tần số alen phụ thấp, giới hạn khả năng phát hiện các tương tác có hiệu ứng nhỏ. Các nghiên cứu thuần tập tiến cứu dài hạn là cần thiết.

Kết quả của chúng tôi phù hợp với các nghiên cứu trên quần thể Đông Nam Á khác. Một nghiên cứu gần đây trên người Việt Nam mắc bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính ghi nhận tần số alen A tương tự (7,8%) và kiểu gen GG chiếm 85,3%.¹⁰ Tổng quan hệ thống của Astarini và cộng sự cho thấy alen A của rs1800629 liên quan đến nguy cơ NASH tăng cao chủ yếu ở quần thể Caucasian, trong khi bằng chứng ở quần thể châu Á còn hạn chế.¹¹ Điều này gợi ý rằng sự khác biệt về tần số alen giữa các sắc tộc có thể ảnh hưởng đến mức độ biểu hiện lâm sàng của đa hình này. Nghiên cứu của chúng tôi có một số hạn chế cần lưu ý. Thứ nhất, mẫu nghiên cứu là nhân viên y tế và hành chính tại bệnh viện, do đó tính khái quát hóa cho cộng đồng chung cần được đánh giá thận trọng. Thứ hai, nghiên cứu chưa thu thập các thông số chuyển hóa chi tiết như glucose, lipid máu và chỉ số kháng insulin, vốn liên quan mật thiết đến MASLD. Thứ ba, thiết kế cắt ngang không cho phép đánh giá diễn biến xơ hóa theo thời gian hay xác lập mối quan hệ nhân quả. Các nghiên cứu thuần tập tiến cứu dài hạn với cỡ mẫu lớn hơn, bổ sung phân tích yếu tố chuyển hóa và mở rộng trên mẫu cộng đồng là cần thiết để khẳng định các kết quả này.

V. KẾT LUẬN

Ở người trưởng thành chưa mắc bệnh lý gan rõ rệt, điểm số xơ hóa nền APRI và FIB-4

không cho thấy mối liên quan có ý nghĩa thống kê với đa hình gen tiền viêm $TNF-\alpha$ -308G>A. Tuy nhiên, chỉ số APRI cho thấy mối liên quan có ý nghĩa thống kê với giới tính nam. FIB-4 cho thấy tính ổn định cao hơn và có thể được cân nhắc sử dụng làm công cụ sàng lọc không xâm lấn thường quy tại tuyến y tế cơ sở. Các nghiên cứu thuần tập tiến cứu với cỡ mẫu lớn hơn và bổ sung phân tích yếu tố chuyển hóa là cần thiết để xác nhận các kết quả này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Younossi ZM, Kalligeros M, Henry L. Epidemiology of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. *Clin Mol Hepatol*. 2025;31(Suppl):S32-S50. doi:10.3350/cmh.2024.0431.
2. Purnomo HD, Adiwinata R, Permatadewi CO, et al. The global landscape of lean metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: insight from Asia and the West. *Front Gastroenterol (Lausanne)*. 2025;4:1699508. doi:10.3389/fgstr.2025.1699508.
3. European Association for the Study of the L, European Association for the Study of D, European Association for the Study of O. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines on the Management of Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease (MASLD). *Obes Facts*. 2024;17(4):374-444. doi:10.1159/000539371
4. Vesković M, Pejović M, Šutulović N, et al. Exploring Fibrosis Pathophysiology in Lean and Obese Metabolic-Associated Fatty Liver Disease: An In-Depth Comparison. *International Journal of Molecular Sciences*. 2024;25(13):7405. doi:10.3390/ijms25137405
5. Weiskirchen R. Exploring Molecular Mechanisms of Liver Fibrosis. *Int J Mol Sci*. 2025;26(1):326. doi:10.3390/ijms26010326
6. Liu C, Yang S. A Meta-Analysis of the Influence of Tumor Necrosis Factor-

alpha-308 Gene Polymorphism on Liver Cirrhosis. *J Healthc Eng.* 2022;2022:9764770. doi:10.1155/2022/9764770

7. Wilson AG, Symons JA, McDowell TL, et al. Effects of a polymorphism in the human tumor necrosis factor alpha promoter on transcriptional activation. *Proc Natl Acad Sci U S A.* Apr 1 1997;94(7):3195-9. doi:10.1073/pnas.94.7.3195

8. Nguyễn HNT, Nguyễn HT, Hồ THT. Xây dựng quy trình chẩn đoán biến thể đa hình đơn nucleotit rs1800629 trên vùng khởi động của gen TNF- α bằng kỹ thuật giải trình tự Sanger và PCR-RFLP. *Tạp chí Y học Việt Nam.* 02/15 2024;535(1B)doi:10.51298/vmj.v535i1B.8416

9. Qidwai T, Khan F. Tumour necrosis factor

gene polymorphism and disease prevalence. *Scand J Immunol.* 2011;74(6):522-547. doi:10.1111/j.1365-3083.2011.02602.x

10. Nguyen HM, Le DHH, Ho TTH, et al. TNF- α rs1800629 Polymorphism in Vietnamese COPD Patients: Exploratory Evidence for Recessive Protective Association and Clinical Correlates. *Appl Clin Genet.* 2026;19:586977. doi:10.2147/TACG.S586977

11. Astarini FD, Ratnasari N, Wasityastuti W. Update on Non-Alcoholic Fatty Liver Disease-Associated Single Nucleotide Polymorphisms and Their Involvement in Liver Steatosis, Inflammation, and Fibrosis: A Narrative Review. *Iran Biomed J.* 2022;26(4):252-268. doi:10.52547/ibj.3647

Summary

ASSOCIATION BETWEEN *TNF- α* -308G>A (rs1800629) POLYMORPHISM AND NON-INVASIVE LIVER FIBROSIS INDICES IN NON-MASLD ADULTS

Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD) is rising globally, and subclinical fibrosis can occur even in lean or apparently healthy adults, requiring reliable non-invasive screening tools at primary care. APRI and FIB-4 are common indices, yet their baseline performance in pre-MASLD groups and potential bias from the pro-inflammatory TNF- α -308G>A (rs1800629) polymorphism remain uncertain in Vietnamese adults. This secondary cross-sectional study analyzed 240 adults from a prospective occupational cohort without MASLD or chronic liver disease. Genotyping of rs1800629 used PCR-RFLP and Sanger sequencing; APRI and FIB-4 scores derived from fasting AST, ALT, platelet count, and age. Using multivariable OLS linear regression and logistic regression models (dominant model: GA/AA vs GG), adjusted for age, sex, BMI, and HBsAg, the polymorphism showed no independent association with APRI ($\beta = -0.0141$, $p = 0.444$) or FIB-4 ($\beta = -0.0025$, $p = 0.967$). Male sex was significantly associated with higher APRI ($p < 0.001$) due to a physiological increase in AST and a decrease in platelets, whereas FIB-4 showed greater stability ($p = 0.831$). Therefore, in non-MASLD Vietnamese adults, TNF- α rs1800629 showed no significant association with fibrosis indices, suggesting FIB-4's greater stability for routine screening in primary healthcare.

Keywords: *TNF- α* , rs1800629 polymorphism, liver fibrosis, APRI, FIB-4, MASLD.