

# HBV PRES/S GENE MUTATIONS AND THE NTCP S267F VARIANT IN PATIENTS WITH HBV- ASSOCIATED CHRONIC HEPATITIS, LIVER CIRRHOSIS, AND HEPATOCELLULAR CARCINOMA

Pham Xuan Huy<sup>1</sup>, Nguyen Tien Manh<sup>1</sup>, Thirumalaisamy P. Velavan<sup>2</sup>, Tran Thi Thu Hien<sup>2</sup>, Dao Thi Huyen<sup>2</sup>,  
Nguyen Linh Toan<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Viet Nam Military Medical University - No. 160 Phung Hung, Phuc La Ward, Ha Dong, Hanoi, Vietnam

<sup>2</sup>108 Central Military Hospital - No. 1 Tran Hung Dao, Bach Dang, Hai Ba Trung, Hanoi, Vietnam

Received 25/08/2025

Revised 17/10/2025; Accepted 25/10/2025

## ABSTRACT

**Objectives:** To determine the association between Hepatitis B virus (HBV) preS/S gene mutations, the NTCP S267F variant, and the progression of chronic hepatitis B (CHB), liver cirrhosis (LC), and hepatocellular carcinoma (HCC).

**Subjects and Methods:** A cross-sectional study was conducted on 429 HBsAg-positive patients at 108 Military Central Hospital and 103 Military Hospital, including 231 HCC patients, 96 LC patients, and 102 CHB patients. HBV preS/S gene mutations (aa20-174) and the NTCP S267F variant were identified using the Sanger sequencing method.

**Results:** A total of 28 hotspots mutation (frequency >10%) were recorded. The distribution of these hotspots mutations was similar across the three patient groups at most positions. The N51M/Y/P/T/D/S/K/Q mutation in HBV genotype B was associated with a 5-fold higher risk of HCC from chronic liver disease compared to the group without this mutation. The NTCP S267F variant was detected in 16.9% of the HCC group, higher than in the LC (6.2%) and CHB (5.9%) groups, however, the association among these groups was not statistically significant. No association was found between the NTCP S267F variant and mutations in the NTCP-binding region of HBV.

**Conclusion:** This study affirms the synergistic role of both viral and host genetic factors in the pathogenesis of hepatocellular carcinoma.

**Keywords:** preS/S, S267F, hepatocellular carcinoma, liver cirrhosis, chronic hepatitis B.

---

\*Corresponding author

Email: toannl@vmmu.edu.vn Phone: (+84) 979 166 868 <https://doi.org/10.52163/yhc.v66iCD20.3640>

# ĐỘT BIẾN GEN PRES/S CỦA HBV VÀ BIẾN THỂ NTCP S267F Ở BỆNH NHÂN VIÊM GAN B MẠN, XƠ GAN VÀ UNG THƯ BIỂU MÔ TẾ BÀO GAN HBSAG (+)

Phạm Xuân Huy<sup>1</sup>, Nguyễn Tiến Mạnh<sup>1</sup>, Trần Thị Thu Hiền<sup>2</sup>, Đào Thị Huyền<sup>2</sup>, Thirumalaisamy P. Velavan<sup>2</sup>, Nguyễn Linh Toàn<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Học viện Quân y - Số 160 Phùng Hưng, Phường Phúc La, Hà Đông, Hà Nội, Việt Nam

<sup>2</sup>Bệnh viện TƯ Quân đội 108 - Số 1 Trần Hưng Đạo, Bạch Đằng, Hai Bà Trưng, Hà Nội, Việt Nam

Ngày nhận bài: 25/08/2025

Ngày chỉnh sửa: 17/10/2025; Ngày duyệt đăng: 25/10/2025

## TÓM TẮT

**Mục tiêu:** Xác định mối liên quan giữa đột biến gen preS/S của vi rút viêm gan B (HBV), biến thể NTCP S267F và tiến triển bệnh viêm gan B mạn (VGB mạn), xơ gan và ung thư biểu mô tế bào gan (UTBMTBG).

**Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang trên 429 bệnh nhân HBsAg(+) tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 và Bệnh viện Quân y 103, gồm 231 bệnh nhân UTBMTBG, 96 bệnh nhân xơ gan và 102 bệnh nhân VGB mạn. Đột biến gen preS/S (aa20-174) của HBV và biến thể NTCP S267F được xác định bằng phương pháp giải trình tự Sanger.

**Kết quả:** Ghi nhận 28 điểm nóng đột biến (tần số >10%). Phân bố điểm nóng đột biến ở 3 nhóm bệnh có sự tương đồng ở hầu hết các vị trí. Đột biến N51M/Y/P/T/D/S/K/Q ở HBV kiểu gen B có liên quan đến UTBMTBG ở nhóm bệnh gan mạn tính cao gấp 5 lần so với nhóm không có đột biến. Sự hiện diện của biến thể NTCP S267F ở nhóm UTBMTBG là 16,9%, cao hơn nhóm xơ gan (6,2%) và VGB mạn (5,9%), mối liên quan giữa các nhóm không có ý nghĩa thống kê. Không có mối liên quan giữa biến thể NTCP S267F và đột biến vùng liên kết với NTCP của HBV.

**Kết luận:** Nghiên cứu khẳng định vai trò tổng hợp của cả yếu tố di truyền của vi rút và vật chủ trong cơ chế bệnh sinh của UTBMTBG.

**Từ khóa:** preS/S, S267F, ung thư biểu mô tế bào gan, xơ gan, viêm gan B mạn.

## 1. ĐẶT VẤN ĐỀ

UTBMTBG chiếm đến 90% các trường hợp ung thư gan nguyên phát, là một trong những bệnh lý ác tính có tiên lượng xấu và điều trị phức tạp. Theo dự báo, số ca mắc mới có thể vượt quá 1 triệu ca mỗi năm vào năm 2025 [1]. Tại Việt Nam, đây là loại ung thư phổ biến thứ 2 và là nguyên nhân gây tử vong hàng đầu với 24.502 ca mắc mới và 23.333 ca tử vong trong năm 2022 [2]. Thực tế, phân nhóm UTBMTBG theo đặc điểm di truyền học, sinh học phân tử và phản ứng miễn dịch cho thấy sự khác biệt rõ rệt giữa nhóm UTBMTBG liên quan đến HBV so với các nguyên nhân khác [1]. Cơ chế hình thành ung thư do HBV đặc biệt phức tạp, thông qua nhiều con đường (trực tiếp và gián tiếp), nhưng đều khởi đầu từ quá trình xâm nhập của vi rút. Quá trình này do các

protein vỏ, được mã hóa bởi vùng preS/S của HBV đảm nhiệm, với nhiệm vụ kết hợp đặc hiệu với thụ thể polypeptide cotransporting natri taurocholate (NTCP) trên bề mặt tế bào gan.

Hiện nay, cả đột biến gen vùng preS/S ở HBV [3, 4] được chứng minh là có liên quan đến tình trạng mắc UTBMTBG ở bệnh nhân nhiễm HBV. Tuy nhiên, mối liên quan đồng thời giữa biến thể của gen SLC10A1 và vùng preS/S của HBV chưa được khảo sát một cách toàn diện. Để cung cấp góc nhìn sâu sắc hơn về cơ chế phân tử của HBV ở các nhóm bệnh lý khác nhau, từ đó góp phần xây dựng chiến lược dự phòng, điều trị hợp lý, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm khảo sát và đánh giá mối liên

\*Tác giả liên hệ

Email: toannl@vmmu.edu.vn Điện thoại: (+84) 979 166 868 <https://doi.org/10.52163/yhc.v66iCD20.3640>

quan giữa đột biến gen preS/S của HBV, biến thể NTCP S267F và tiến triển bệnh VGB mạn, xơ gan và UTBMTBG có HBsAg(+).

## 2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 2.1. Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu được thiết kế theo phương pháp mô tả cắt ngang, có nhóm chứng so sánh.

### 2.2. Địa điểm và thời gian nghiên cứu

Nghiên cứu triển khai tại Bệnh viện Quân y 103 và Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 từ 12/2021 đến 02/2025.

### 2.3. Đối tượng nghiên cứu

Bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan có HBsAg, xơ gan mắc UTBMTBG, xơ gan và VGB mạn.

**Tiêu chuẩn lựa chọn:** Bệnh nhân nhiễm HBV có HBsAg (+) kéo dài trên 6 tháng, có một trong các chẩn đoán xác định sau:

- UTBMTBG theo hướng dẫn của Bộ Y tế (2020) [5].
- Xơ gan (khi có hội chứng suy chức năng gan và tăng áp lực tĩnh mạch cửa hoặc dựa vào FibroScan F4 kết hợp chỉ số APRI (AST-to-Platelet Ratio Index) > 2).
- VGB mạn (HBsAg (+) và/hoặc HBV-DNA (+) ≥ 6 tháng, hoặc HBsAg (+) kèm anti-HBc IgM (-); Kết quả sinh thiết gan có viêm mạn tính hoặc FibroScan F1–F3).

**Tiêu chuẩn loại trừ:**

- Đồng nhiễm vi-rút viêm gan C hoặc vi-rút gây suy giảm miễn dịch ở người (HIV).
- Có tiền sử lạm dụng rượu; viêm gan do thuốc, hóa chất hoặc tự miễn.
- Đang có biến chứng nặng (hôn mê gan, xuất huyết tiêu hóa, vỡ u gan).

### 2.4. Cỡ mẫu, chọn mẫu

Sử dụng phương pháp chọn mẫu thuận tiện. 429 bệnh nhân nhiễm HBV, được chia thành 2 nhóm. Nhóm bệnh gồm 231 bệnh nhân UTBMTBG, nhóm chứng bệnh gồm 96 bệnh nhân xơ gan và 102 bệnh nhân VGB mạn. Tất cả 429 mẫu máu thu thập từ các đối tượng được giải trình tự gen xác định biến thể NTCP S267F và 273 mẫu được giải trình tự gen preS/S của HBV thành công (do nồng độ HBV-DNA thấp).

### 2.5. Kỹ thuật, công cụ và quy trình thu thập số liệu

- Các thông tin được thu thập vào mẫu bệnh án nghiên cứu.
- Các xét nghiệm gen được thực hiện tại Trung tâm nghiên cứu Y học Việt Đức – VG CARE, Bệnh viện Trung ương Quân đội 108.
- + Giải trình tự gen preS/S của HBV: 273 mẫu DNA của HBV được tách chiết từ huyết tương và khuếch đại

vùng preS/S (604 bp) bằng kỹ thuật nested PCR, sau đó tinh sạch sản phẩm và giải trình tự bằng phương pháp Sanger trên hệ thống ABI 3130xl (Applied Biosystems). Kiểu gen HBV được xác định từ phân tích cây phát sinh loài, dựng bằng phương pháp Hợp lý Tối đa (Maximum Likelihood) với mô hình K2+G trong phần mềm MEGA 11, độ tin cậy được đánh giá bằng kiểm định bootstrap 1000 lần lặp. Kết quả cho thấy trong 273 mẫu HBV, có 119 mẫu là kiểu gen B, 77 mẫu là kiểu gen B, 5 mẫu là kiểu gen D và I. Trình tự gen HBV sau đó được phân tích bằng phần mềm Geneious Prime 2025.2.1 khi so sánh với các trình tự tham chiếu chuẩn từ NCBI (AB033554 – cho kiểu gen B, AY123041 – cho kiểu gen C).

Nghiên cứu này tập trung phân tích vùng aa20–174 của gen preS/S. Những đột biến có tần số ≥ 10% được xác định là “điểm nóng” và giữ lại để phân tích tiếp theo.

+ Giải trình tự gen SLC10A1 (rs2296651): DNA bộ gen người được tách chiết từ mẫu máu toàn phần của đối tượng nghiên cứu. Đoạn exon 4 của gen SLC10A1 được nhân lên hàng loạt bằng kỹ thuật PCR, sử dụng đoạn mồi SLC10A1\_E4 F (5'-CCA TCG CTG CGA AAC TC-3') và SLC10A1\_E4 R (5'-GGG CTA CCT GGT TCT TAG TGA-3'). Chu trình nhiệt của phản ứng gồm bước biến tính ban đầu (95°C, 30 giây), tiếp theo là 35 chu kỳ (95°C, 30 giây; 55°C, 40 giây; 68°C, 40 giây) và bước kéo dài cuối cùng (68°C, 5 phút). Sản phẩm PCR sau đó được làm sạch và tiến hành giải trình tự gen bằng máy giải trình tự tự động ABI 3130xl. Kiểu gen tại vị trí đa hình đơn nucleotide (SNP) rs2296651 được xác định với các kiểu gen có thể là: kiểu gen thường (CC), đột biến dị hợp tử (CT), hoặc đột biến đồng hợp tử (TT).

### 2.6. Xử lý và phân tích số liệu

Số liệu được quản lý và phân tích bằng phần mềm Microsoft Excel 365 và SPSS 26.0.

Do dữ liệu không tuân theo phân phối chuẩn, các biến định lượng được mô tả bằng giá trị trung vị (median), giá trị nhỏ nhất (min) và lớn nhất (max). Các biến định tính được trình bày dưới dạng tần số và tỷ lệ phần trăm.

So sánh sự khác biệt giữa các nhóm được thực hiện bằng kiểm định Chi-square và kiểm định Kruskal–Wallis đối với biến định lượng không phân bố chuẩn khi so sánh nhiều nhóm.

Mối liên quan giữa các đột biến gen preS/S, biến thể NTCP S267F và chẩn đoán bệnh được phân tích bằng hồi quy logistic, hiệu chỉnh theo tuổi và giới tính. Kết quả được biểu diễn bằng odds ratio (OR) và khoảng tin cậy 95% (95% CI). Giá trị  $p < 0,05$  được coi là có ý nghĩa thống kê.

### 2.7. Đạo đức nghiên cứu

Đề cương nghiên cứu đã được hội đồng đạo đức của Học viện Quân y thông qua (QĐ số 24/2023/CNCHt). Dữ liệu được bảo mật và chỉ phục vụ mục đích nghiên cứu.

### 3. KẾT QUẢ

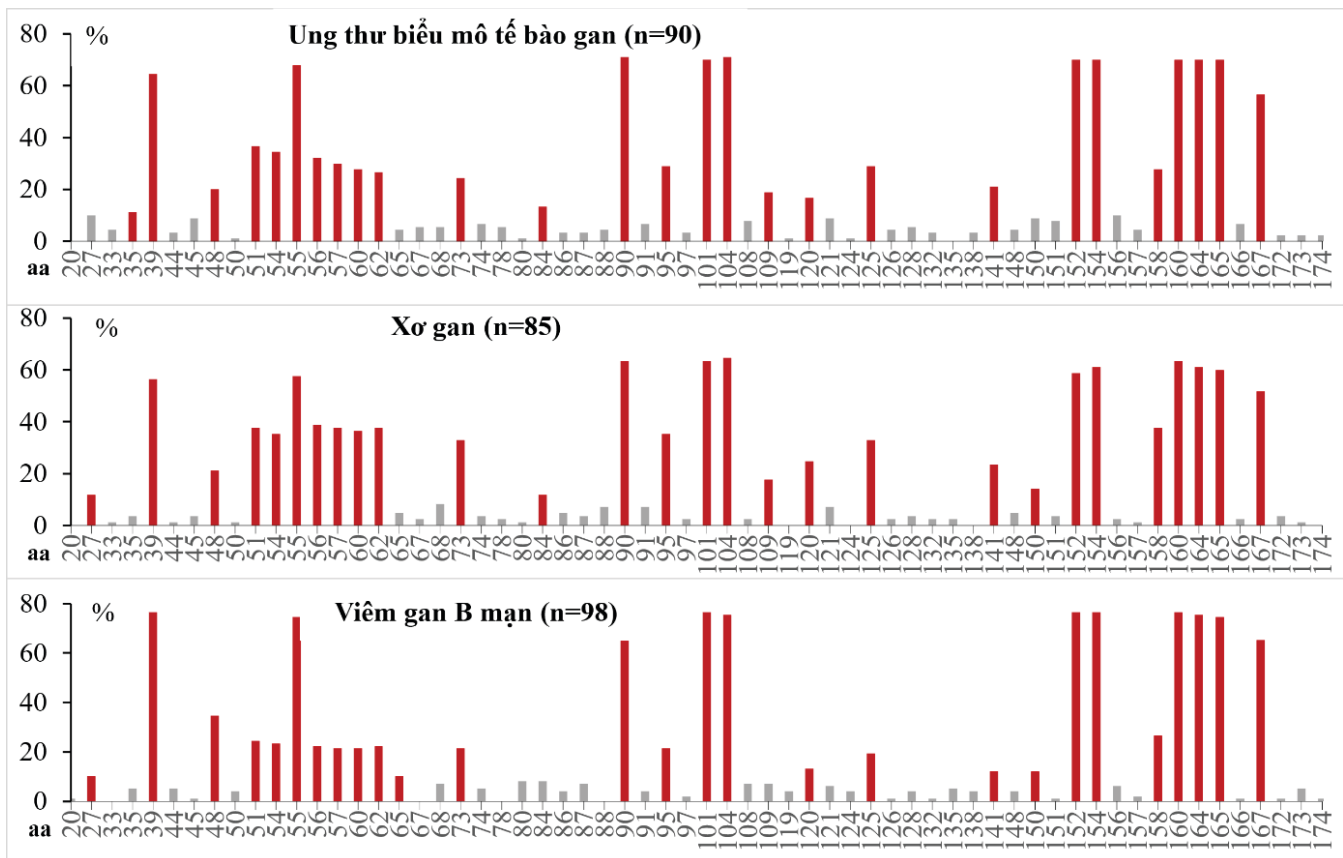
**Bảng 1. Đặc điểm tuổi và giới tính của đối tượng nghiên cứu**

| Đặc điểm         |     | Tổng<br>(n=429) | UTBMTBG<br>(n=231) | Xơ gan<br>(n=96) | VGB<br>mạn<br>(n=102) | p                   |
|------------------|-----|-----------------|--------------------|------------------|-----------------------|---------------------|
| Giới<br>n<br>(%) | Nam | 360<br>(83,9)   | 210 (90,9)         | 78<br>(81,3)     | 72<br>(70,6)          | <b>p &lt; 0,001</b> |
|                  | Nữ  | 69<br>(16,1)    | 21 (9,1)           | 18<br>(18,7)     | 30<br>(29,4)          |                     |

| Tuổi | Median<br>[Min-<br>Max] | 58<br>[16-92] | 64<br>[25-92] | 56<br>[16-85] | 47<br>[20-76] | p** <<br>0,001 |
|------|-------------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|----------------|
|------|-------------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|----------------|

\* Kiểm định Chi bình phương, \*\* Kiểm định Kruskal-Wallis

Tỷ lệ nam giới và trung vị tuổi cao nhất ở nhóm UTBMTBG, tiếp đến là nhóm xơ gan và thấp nhất ở nhóm VGB mạn, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê, p<0,001.



**Biểu đồ 1. Phân bố đột biến thay thế axit amin ở gen preS/S (aa 20-174) theo nhóm bệnh**

Phân bố điểm nóng đột biến (tần số >10%) ở 3 nhóm bệnh có sự tương đồng ở hầu hết các vị trí aa trên gen preS/S (aa 20-174). Đột biến thay thế ở aa 84 (I84M/T/L/V/K/A/R/Q) và aa 109 (S109T/F/A) được coi là điểm nóng ở nhóm UTBMTBG và xơ gan, tuy nhiên

không phải là điểm nóng đột biến ở nhóm VGB mạn. Tương tự, vị trí aa 27 (D27G/S/Q) và 35 (K/G35R/G/K) chỉ được coi là điểm nóng đột biến trong một số nhóm bệnh.

**Bảng 2. Mối liên quan giữa đột biến preS/S (aa 20-174) và UTBMTBG**

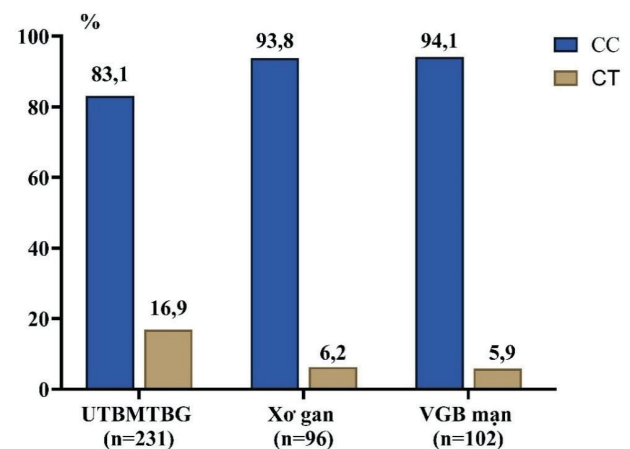
| Vị trí aa | Kiểu gen     | Đột biến           | Bệnh gan mạn tính HBsAg (+) |               | OR* (95% CI)   | p            |
|-----------|--------------|--------------------|-----------------------------|---------------|----------------|--------------|
|           |              |                    | UTBMTBG                     | Không ung thư |                |              |
| 51        | C (n=77)     | H51Q/R/N/P         | 23 (31,1)                   | 51 (68,9)     | 0,3 (0,02-3,5) | 0,324        |
|           |              | Không              | 2 (66,7)                    | 1 (33,3)      |                |              |
|           | B (n=191)    | N51M/Y/P/T/D/S/K/Q | 8 (66,7)                    | 4 (33,3)      | 5,0 (1,2-20,8) | <b>0,028</b> |
|           |              | Không              | 55 (30,7)                   | 124 (69,3)    |                |              |
|           | D và I (n=5) | Không              | 0 (0)                       | 0 (0)         | -              | -            |

OR\* hiệu chỉnh theo tuổi và giới tính, Nhóm không ung thư gồm xơ gan và VGB mạn;

Axit amin 51 của gen preS được mã hóa bởi gen tham chiếu (kiểu gen hoang dã) là Histidine (H) ở kiểu gen C và Asparagine (N) ở kiểu gen B.

Trong nhóm bệnh gan mạn tính có HBsAg (+), đối tượng có nhiễm HBV kiểu gen B và có đột biến N51M/Y/P/T/D/S/K/Q có mối liên quan đến UTBMTBG trong nhóm bệnh gan mạn tính HBsAg (+) với OR=5, 95%CI: 1,2-20,8. Điều này không được quan sát thấy ở nhóm mang HBV kiểu gen C.

Tỷ lệ đối tượng mang biến thể gen NTCP S267F ở nhóm UTBMTBG là 16,9% (39/231), tỷ lệ này ở nhóm xơ gan và VGB mạn lần lượt là 6,2% (6/96) và 5,9% (6/102).

**Biểu đồ 2. Đặc điểm biến thể NTCP ở đối tượng nghiên cứu****Bảng 3. Mối liên quan giữa biến thể NTCP S267F giữa các nhóm bệnh**

| NTCP S267F | UTBMTBG và Xơ gan (n=327) |       | UTBMTBG và VGB mạn (n=333) |       | Xơ gan và VGB mạn (n=198) |       |
|------------|---------------------------|-------|----------------------------|-------|---------------------------|-------|
|            | OR** (95% CI)             | p     | OR** (95% CI)              | p     | OR** (95% CI)             | p     |
| CT         | 2,4 (0,97-6,01)           | 0,058 | 1,75 (0,7-4,7)             | 0,264 | 0,77 (0,2-2,7)            | 0,687 |
| CC         |                           |       |                            |       |                           |       |

OR\*\* hiệu chỉnh theo giới tính và tuổi

Không có mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa sự hiện diện biến thể NTCP S267F ở từng cặp bệnh gan mạn tính HBsAg (+) gồm UTBMTBG, xơ gan và VGB mạn, p>0,05.

**Bảng 4. Mối liên quan giữa đột biến vùng phối tử liên kết với NTCP (aa20-29) và biến thể NTCP S267F**

| NTCP S267F |      | Đột biến vùng phối tử liên kết với NTCP<br>(n=273) |            | OR* (95% CI)  | p     |
|------------|------|----------------------------------------------------|------------|---------------|-------|
|            |      | Có                                                 | Không      |               |       |
| Kiểu gen   | CT   | 7 (26,9)                                           | 19 (73,1)  | 2,1 (0,8-5,3) | 0,130 |
|            | CC   | 35 (14,2)                                          | 212 (85,8) |               |       |
|            | Tổng | 42 (15,4)                                          | 231 (84,6) |               |       |

OR\* hiệu chỉnh theo giới tính và tuổi

Đối tượng mang kiểu gen CT có tỷ lệ xuất hiện đột biến ở vùng chứa phối tử liên kết với NTCP (aa20-29) cao hơn so với nhóm mang kiểu gen CC (26,9% so với 14,2%), tuy nhiên không có mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa biến thể NTCP S267F và đột biến vùng phối tử cần thiết cho liên kết với NTCP (aa 20-29) của HBV.

#### 4. BÀN LUẬN

Trong tổng số 429 đối tượng tham gia nghiên cứu, nam giới chiếm đa số (83,9%), với tỷ lệ cao nhất ở nhóm UTBMTBG (91,1%) và thấp nhất ở nhóm VGB mạn (70,4%), có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các nhóm ( $p=0,001$ ). Về độ tuổi, tuổi trung vị của tất cả các đối tượng nghiên cứu là 58 (dao động từ 16 đến 92), trong đó nhóm UTBMTBG có tuổi trung vị cao nhất là 64 (16–92), tiếp theo là nhóm xơ gan là 56 (21–85) và thấp nhất ở nhóm VGB mạn là 47 (20–76) ( $p<0,001$ ) (Bảng 1).

Kết quả nghiên cứu trên vùng preS/S (aa20-174) ở 273 đối tượng cho thấy, phân bố điểm nóng đột biến tương tự nhau ở ba nhóm bệnh nhân UTBMTBG, xơ gan và VGB mạn. Điều này phản ánh đặc tính chung trong quần thể nhiễm HBV mạn tính, đồng thời gợi ý rằng áp lực chọn lọc có thể không đủ đặc hiệu để phân biệt các giai đoạn bệnh. Thực tế, các điểm nóng đột biến gen preS/S của HBV có xu hướng xảy ra ở những vị trí cụ thể. Chúng tôi ghi nhận nhiều vị trí có tần số đột biến cao  $\geq 10\%$ , gồm 28 vị trí aa (27; 39; 48; 51; 54; 55; 56; 57; 60; 62; 73; 84; 90; 95; 101; 104; 109; 120; 125; 141; 150; 152; 154; 158; 160; 164; 165; 167). Tương tự, trong nghiên cứu của Nguyễn Thị Cẩm Hường và cs trên 247 bệnh nhân VGB mạn, các đột biến hay gặp bao gồm N/H51Y/T/S/Q/P (30,4%), V68T/S/I (44,9%), T/N87S/T/P (46,2%), T125S/N/P (30,8%), I150T (42,5%) [6]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, một số vị trí như vị trí aa 84 (I84M/T/L/V/K/A/R/Q), aa 109 (S109T/F/A), aa 27 (D27G/S/Q) và 35 (K/G35R/G/K) chỉ được coi điểm nóng đột biến trong một số nhóm bệnh cụ thể. Kết quả cho thấy, dù phân bố điểm nóng đột biến là tương đồng, tuy nhiên tần số đột biến cụ thể tại từng vị trí có sự khác biệt giữa các nhóm.

Khi phân tích mối liên quan giữa từng điểm nóng đột biến trong vùng preS/S (aa 20-174) và UTBMTBG (cụ

thể giữa UTBMTBG và nhóm chứng bệnh gồm: VGB mạn và xơ gan). Chúng tôi không ghi nhận bất kỳ mối liên quan có ý nghĩa thống kê nào trong phân tích hồi quy logistic đơn biến và đa biến (hiệu chỉnh theo tuổi và giới tính), ngoại trừ vị trí aa 51 (N/H51M/Y/P/T/D/S/K/Q/R/) với yếu tố tương tác là kiểu gen HBV. Cụ thể, đối tượng có nhiễm HBV kiểu gen B và có đột biến N51M/Y/P/T/D/S/K/Q có nguy cơ xuất hiện UTBMTBG cao hơn 5 lần (95%CI: 1,2-20,8) so với nhóm không mang đột biến (Bảng 2). Kết quả này tương tự với nghiên cứu của An-Ye Zhang và cs (2015) trên nhóm bệnh nhân VGB mạn tính không có UTBMTBG và nhóm UTBMTBG, các đối tượng này được theo dõi đột biến preS của HBV ở 1–3 năm, 4–6 năm, 7–9 năm và  $\geq 10$  năm trước khi phát triển UTBMTBG. Kết luận cho thấy, đột biến aa vị trí 51, là yếu tố nguy cơ độc lập cho sự phát triển của UTBMTBG, với OR = 14,0, (95%CI: 5,0-39,0) [7]. Các kết quả này cung cấp thêm bằng chứng rằng đột biến N51M/Y/P/T/D/S/K/Q vùng preS/S là dấu hiệu nguy cơ UTBMTBG ở bệnh nhân bệnh gan mạn tính có HBsAg (+).

Bên cạnh đó, chúng tôi phân tích biến thể NTCP S267F giữa các nhóm bệnh, kết quả chỉ ra, nhóm UTBMTBG có mang kiểu gen CT chiếm tỷ lệ 16,9% (39/231) cao hơn nhóm xơ gan với 6,2% (6/96), đồng thời không có mối liên quan giữa biến thể này trong các cặp nhóm bệnh lý gan mạn tính như UTBMTBG, xơ gan và VGB mạn. Kết quả này có sự khác biệt so với nghiên cứu tương tự của Mai Thanh Bình và cs năm 2019, với tỷ lệ kiểu gen CT + TT ở nhóm UTBMTBG là 6,3%, ở nhóm xơ gan là 4,9% [8]. Tại Trung quốc, nghiên cứu trên 3801 bệnh nhân mắc VGB mạn cho thấy, biến thể S267F được quan sát thấy ở 40 (17,2%) trường hợp xơ gan đơn thuần, 49 (13,2%) trường hợp UTBMTBG không có xơ gan và 52 (12,7%) trường hợp UTBMTBG có xơ gan [9]. Phát hiện của chúng tôi không mâu thuẫn với các bằng chứng trước đó về tác dụng bảo vệ của biến thể NTCP S267F với nguy cơ tiến triển UTBMTBG từ nhóm chứng người khỏe mạnh. Sự khác biệt về tỷ lệ biến thể NTCP S267F ở nhóm UTBMTBG cao, có thể phản ánh tính đặc trưng của quần thể nghiên cứu, cũng như thời điểm nghiên cứu... Ngoài ra, các kết quả có thể bị ảnh hưởng bởi kích thước mẫu nhỏ, tần suất phát hiện kiểu gen CT thấp hoặc cần được phân tích sâu hơn với các yếu tố nguy cơ khác.

Hơn nữa, vì sự xâm nhập của HBV vào tế bào gan đòi hỏi sự tương tác giữa NTCP và protein vỏ của HBV, do đó sự hiện diện của biến thể S267F của NTCP có thể gây áp lực chọn lọc lên vi-rút. Các vi rút có đột biến trong miền preS/S có thể có hiệu quả hơn khi kết hợp với biến thể NTCP S267F. Để kiểm tra khả năng này, chúng tôi phân tích mối liên quan giữa biến thể NTCP S267F và đột biến preS/S ở vùng aa20-29, là các vị trí chứa phôi tử cần thiết cho tương tác thụ thể NTCP ở tế bào vật chủ. Kết quả trên 273 đối tượng được giải trình tự cho thấy, mặc dù tỷ lệ đột biến preS/S (aa20-29) ở nhóm có kiểu gen CT (26,9%) cao hơn nhóm có kiểu gen CC (14,2%), tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê,  $p=0,156$ . Kết quả này bổ sung cho nghiên cứu trước đó của Hye Won Lee và cs, khi phân tích trình tự preS/S của HBV ở 12 đối tượng mang kiểu gen CT và không thấy bất kỳ áp lực chọn lọc nào đối với vi-rút [10].

## 5. KẾT LUẬN

Nghiên cứu cho thấy vai trò của cả yếu tố di truyền của HBV và tế bào trong cơ thể bệnh sinh trên 273 bệnh nhân nhiễm HBV mạn tính, xác định 28 điểm nóng đột biến có tần số  $\geq 10\%$  trong vùng preS/S (aa20-174), với phân bố tương đồng ở các nhóm bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan, xơ gan và viêm gan B mạn. Đáng chú ý, đột biến N51M/Y/P/T/D/S/K/Q ở HBV kiểu gen B có mối liên quan đến ung thư biểu mô tế bào gan từ nhóm bệnh gan mạn tính có HBsAg (+) như xơ gan và viêm gan B mạn. Biến thể NTCP S267F (kiểu gen CT) được phân tích trên 429 đối tượng bệnh gan mạn tính có HBsAg (+) cho thấy không có mối liên quan đến nguy cơ xuất hiện ung thư biểu mô tế bào gan từ xơ gan hay viêm gan B mạn. Đồng thời, không có bằng chứng về áp lực chọn lọc của biến thể NTCP S267F lên vùng liên kết tại vùng preS/S (ở vị trí mã hóa axit amin 20-29) của vi rút viêm gan B. Những kết quả này nhấn mạnh mẽ vai trò tổng hợp của cả yếu tố di truyền của vi rút và vật chủ trong cơ chế bệnh sinh của ung thư biểu mô tế bào gan.

## 6. TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] Zheng J, Wang S, Xia L, Sun Z, Chan KM, Bernards R, et al. Hepatocellular carcinoma: signaling pathways and therapeutic advances. *Signal Transduction and Targeted Therapy*. 2025;10(1):35.
- [2] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021;71(3):209-49.
- [3] Liu W, Cai S, Pu R, Li Z, Liu D, Zhou X, et al. HBV preS Mutations Promote Hepatocarcinogenesis by Inducing Endoplasmic Reticulum Stress and Upregulating Inflammatory Signaling. *Cancers*. 2022;14(13):3274.
- [4] Jia J-a, Zhang S, Bai X, Fang M, Chen S, Liang X, et al. Sparse logistic regression revealed the associations between HBV preS quasispecies and hepatocellular carcinoma. *Virology Journal*. 2022;19(1):114.
- [5] Bộ Y tế. Quyết định số 3129/QĐ-BYT ngày 17/7/2020 về việc ban hành tài liệu chuyên môn “Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị ung thư biểu mô tế bào gan”. Hà Nội. 2020.
- [6] Thi Cam Huong N, Trung NQ, Luong BA, Tram DB, Vu HA, Bui HH, Pham Thi Le H. Mutations in the HBV preS/S gene related to hepatocellular carcinoma in Vietnamese chronic HBV-infected patients. *PLoS One*. 2022;17(4):e0266134.
- [7] Zhang AY, Lai CL, Huang FY, Seto WK, Fung J, Wong DK, Yuen MF. Evolutionary Changes of Hepatitis B Virus Pre-S Mutations Prior to Development of Hepatocellular Carcinoma. *PLoS One*. 2015;10(9):e0139478.
- [8] Binh MT, Hoan NX, Van Tong H, Sy BT, Trung NT, Bock CT, et al. NTCP S267F variant associates with decreased susceptibility to HBV and HDV infection and decelerated progression of related liver diseases. *International Journal of Infectious Diseases*. 2019;80:147-52.
- [9] Hu HH, Liu J, Lin YL, Luo WS, Chu YJ, Chang CL, et al. The rs2296651 (S267F) variant on NTCP (SLC10A1) is inversely associated with chronic hepatitis B and progression to cirrhosis and hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B. *Gut*. 2016;65(9):1514-21.
- [10] Lee HW, Park HJ, Jin B, Dezhbord M, Kim DY, Han KH, et al. Effect of S267F variant of NTCP on the patients with chronic hepatitis B. *Sci Rep*. 2017;7(1):17634.