CHRONIC HEPATITIS B (CHB): MOLECULAR PATHOGENESIS, BIOMARKERS, AND ACTIVE MECHANISMS OF THE ANTIVIRUS DRUGS

Luat Nghiem Nguyen

Vietnam Association of Clinical Biochemists (VACB) - No. 78 Phong, Kim Lien Ward, Hanoi City, Vietnam

Received: 13/07/2026
Reviced: 19/08/2026; Accepted: 08/09/2026

ABSTRACT

Objectives: To elucidate the molecular pathogenesis, biomarkers of chronic hepatitis B infection, and mechanisms of action of antiviral drugs.

Methods: This study was based on the PRISMA 2020 guidelines to identify, select, evaluate, and synthesize the latest published international research achievements from 2020 to 2026 on the molecular pathogenesis, biomarkers, and mechanisms of action of drugs used to treat chronic HBV infection.

Results: Molecular mechanisms of HBV-related pathogenesis include direct mechanisms such as the integration of HBV DNA and the persistent expression of viral proteins like HBx and HBs, which can trigger the expression of oncogenes and cause genetic instability and oxidative stress. Indirect mechanisms include chronic inflammation induced by the host's immune response contributing to the continuous death and regeneration of liver cells, facilitating the appearance of genetic and epigenetic alterations leading to hepatocellular transformation and the progression of HCC. Biomarkers for HBV infection may include screening biomarkers (HBsAg, anti-HBs); diagnostic biomarkers (HBV DNA, ALT, HBeAg, and anti-HBe); treatment monitoring biomarkers (HBV DNA, ALT, and qHBsAg); and prognosis biomarkers (HBcrAg and pgRNA predict recurrence risk; FIB-4 and M2BPGi predict cirrhosis; AFP, AFP-L3, and DCP predict HCC). Current antiviral drugs include nucleotide analogs (NAs) inhibit reverse transcriptase and DNA polymerase, while Peg-IFN inhibits the transcription of cccDNA and modulates the immune response. The new drugs include those that interfere with the viral life cycle, such as entry inhibitors, drugs that directly target cccDNA, drugs that target viral transcripts, antisense oligonucleotides (ASO), capsid assembly inhibitors, and HBsAg secretion inhibitors, as well as drugs that modulate the host immune response, including innate immunity activators, therapeutic vaccines, immune checkpoint inhibitors, T cell immunotherapy, and CTL vaccines.

Conclusions: The molecular pathophysiology, biomarkers of chronic hepatitis B infection, and mechanisms of action of antiviral drugs have been elucidated.

Keywords: Chronic hepatitis B (CHB), molecular pathogenesis, biomarkers, active mechanisms, antivirus drugs, hepatocellular carcinoma (HCC).

*Corresponding author
Email: luatnn@gmail.com **Phone**: (+84) 94 9300868 **DOI:** 10.52163/yhc.v67iCD14.6446

VIÊM GAN B MẠN (CHB): SINH BỆNH HỌC PHÂN TỬ, CÁC DẤU ẤN SINH HỌC VÀ CƠ CHẾ TÁC ĐỘNG CỦA CÁC THUỐC KHÁNG VIRUS

Nguyễn Nghiêm Luật

UV BCH Hội Hóa Sinh Y học Việt Nam - Số 78 Giải Phóng, phường Kim Liên, thành phố Hà Nội, Việt Nam

Ngày nhận bài: 13/07/2026
Ngày chỉnh sửa: 19/08/2026; Ngày duyệt đăng: 08/09/2026

TÓM TẮT

Mục tiêu: Làm sáng tỏ cơ chế bệnh sinh, các dấu ấn sinh học của nhiễm viêm gan B mạn và cơ chế tác dụng của các thuốc kháng virus.

Phương pháp: Nghiên cứu này dựa trên các hướng dẫn của PRISMA 2020 để xác định, lựa chọn, đánh giá và tổng hợp các nghiên cứu quốc tế mới nhất được công bố từ 2020 đến 2026 về cơ chế bệnh sinh phân tử, dấu ấn sinh học và cơ chế tác dụng của các thuốc điều trị nhiễm HBV mạn.

Kết quả: Cơ chế sinh bệnh học phân tử liên quan đến HBV gồm cơ chế trực tiếp như sự tích hợp DNA HBV và sự biểu hiện dai dẳng của các protein virus HBx và HBs, kích hoạt sự biểu hiện của các gen gây ung thư và gây mất ổn định gen và stress oxy hóa; cơ chế gián tiếp gồm viêm mạn do đáp ứng miễn dịch của vật chủ, góp phần vào sự chết và tái tạo liên tục tế bào gan, làm thay đổi gen và biểu sinh, dẫn đến xơ gan và HCC. Các dấu ấn sinh học cho nhiễm HBV có thể gồm các dấu ấn sàng lọc (HBsAg, anti-HBs); các dấu ấn chẩn đoán (HBV DNA, ALT, HBeAg và anti-HBe); các dấu ấn theo dõi điều trị (HBV DNA, ALT và qHBsAg); và các dấu ấn tiên lượng (HBcrAg và pgRNA dự đoán nguy cơ tái phát; FIB-4 và M2BPGi dự đoán xơ gan; AFP, AFP-L3 và DCP dự đoán HCC). Các thuốc kháng virus hiện nay gồm các chất tương tự nucleotide (NAs) ức chế enzyme sao chép ngược và polymerase DNA, trong khi Peg-IFN ức chế quá trình phiên mã của cccDNA và điều biến đáp ứng miễn dịch. Các thuốc mới gồm các thuốc can thiệp vào chu kỳ sống của virus, như các thuốc ức chế xâm nhập, nhắm đích cccDNA, nhắm đích vào các bản sao virus, oligonucleotide kháng antisense (ASO), ức chế lắp ráp vỏ capsid và ức chế sự bài tiết HBsAg, cũng như các thuốc điều biến đáp ứng miễn dịch của vật chủ, gồm thuốc hoạt hóa miễn dịch bẩm sinh, vắc xin điều trị, chất ức chế điểm kiểm soát miễn dịch, liệu pháp miễn dịch tế bào T và vắc xin CTL.

Kết luận: Cơ chế bệnh sinh phân tử, các dấu ấn sinh học của nhiễm viêm gan B mạn và cơ chế tác dụng của các thuốc kháng HBV đã được làm sáng tỏ.

Từ khóa: Viêm gan B mạn (CHB), cơ chế bệnh sinh phân tử, các dấu ấn sinh học, cơ chế tác động, thuốc kháng virus, ung thư biểu mô tế bào gan (HCC).

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Nhiễm virus viêm gan B mạn (chronic HBV infection) hiện còn là một thách thức lớn đối với sức khỏe toàn cầu. Năm 2024 có 240 triệu người bị nhiễm HBV mạn với 1,1 triệu ca tử vong, chủ yếu do xơ gan và ung thư biểu mô tế bào gan (HCC). Số ca nhiễm HBV mạn ở người lớn <5%, trong khi ở trẻ sơ sinh và tuổi thơ lên đến 95% (WHO 2026).

Viêm gan B mạn (chronic hepatitis B: CHB) là do sự tồn tại dai dẳng của virus dưới dạng DNA vòng kín cộng hóa trị (cccDNA) và DNA tích hợp (DNA integration), cùng với đáp ứng miễn dịch suy yếu của vật chủ chống lại HBV. Do đó, thay vì chữa khỏi hoàn toàn (complete cure) hoặc tiệt trùng (sterilizing cure), đòi hỏi phải loại bỏ tất cả virus khỏi vật chủ, mục tiêu khả thi hơn là chữa khỏi chức năng (functional cure), là tình trạng sạch HBsAg với HBV DNA không phát hiện được sau 24 tuần ngừng điều trị [4]. Tỷ lệ mất HBsAg tự khỏi hàng năm ở bệnh nhân CHB chỉ khoảng 1% và hiện chỉ 2,2% số bệnh nhân nhiễm HBV mạn được điều trị. Việc điều trị bằng các thuốc tương tự nucleotide (NAs) chỉ làm mất HBsAg ở <5% và việc điều trị bằng peginterferon (Peg-IFN) cũng chỉ làm mất HBsAg ở <8% số bệnh nhân được điều trị mỗi năm [6]. Mục tiêu loại trừ viêm gan virus vào năm 2030 của WHO là các quốc gia phải: Chẩn đoán được 90% số người bị viêm gan B, điều trị được 80% số bệnh nhân HBV khỏi chức năng và phòng bệnh được trên 90% dân số (WHO 2025).

Để góp phần vào chiến lược loại trừ viêm gan B của WHO vào năm 2030, bài viết này tổng hợp những hiểu biết mới nhất về sinh bệnh học phân tử, các dấu ấn sinh học và cơ chế tác dụng của các thuốc điều trị HBV mạn.

2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu này dựa trên các hướng dẫn của phiên bản PRISMA 2020 để xác định, lựa chọn, đánh giá và tổng hợp các thành tựu nghiên cứu quốc tế mới nhất được công bố từ 2020 đến 2026 về cơ chế bệnh sinh phân tử, dấu ấn sinh học và cơ chế tác dụng của các thuốc điều trị nhiễm HBV mạn, nhằm giúp các thầy thuốc có cái nhìn toàn diện và sâu sắc về viêm gan B mạn ở mức độ tế bào và phân tử, để sàng lọc, chẩn đoán, theo dõi và tiên lượng hiệu

*Tác giả liên hệ
Email: luatnn@gmail.com **Điện thoại**: (+84) 94 9300868 **DOI:** 10.52163/yhc.v67iCD14.6446

quả hơn, góp phần vào chiến lược loại trừ viêm gan B của WHO vào năm 2030.

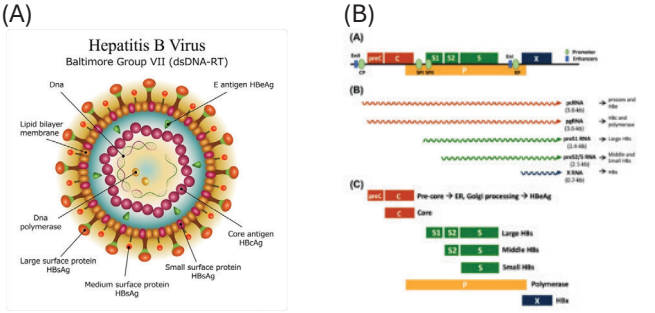
3. KẾT QUẢ

3.1. Cấu trúc phân tử, bộ gen và vòng đời của HBV

Virus viêm gan B (HBV) là một loại virus DNA, kích thước nhỏ, có vỏ bọc, hướng gan, thuộc họ Hepadnaviridae. Cấu trúc phân tử của HBV gồm: Hạt Dane (Virion): HBV gây nhiễm hoàn chỉnh có đường kính 42 nm, gồm một nucleocapsid hình khối đa diện được bao quanh bởi một lớp vỏ lipid. Vỏ: Gồm 3 protein kháng nguyên bề mặt (HBsAg): Lớn (L), trung bình (M) và nhỏ (S). Nucleocapsid (Lõi): Được cấu tạo từ các dimer của protein lõi (HBcAg) bao bọc bộ gen DNA của virus và enzyme polymerase.

Bộ gen của HBV là một DNA nhỏ 3,2kb có cấu trúc vòng xoắn kép lỏng lẻo (relaxed-circular DNA: rcDNA), với một chuỗi âm hoàn chỉnh và một chuỗi dương không hoàn chỉnh. Bộ gen có bốn khung đọc mở (ORF) chồng chéo cao: Gen C (lõi) mã hóa protein HBcAg (vỏ capsid) và HBeAg, gen P (polymerase) mã hóa polymerase của virus có vai trò phiên mã ngược, gen S (bề mặt) mã hóa ba protein bề mặt HBsAg (L, M, S) có vai trò vaccine và gen X mã hóa protein HBx có vai trò nhân lên và gây ung thư [3].

(A) (B)



Hình 1. (A) Cấu trúc phân tử (Mckenzie S, 2026 [5]), (B) Bộ gen, các gen, sự sao chép và các protein của HBV (Li YT, 2021 [3])

Vòng đời của HBV. Vòng đời của HBV gồm 9 giai đoạn sau:

1) Xâm nhập (entry): Virus liên kết với tế bào gan thông qua thụ thể NTCP (polypeptide vận chuyển đồng thời natri taurocholate) để xâm nhập vào tế bào gan.

2) Hòa màng (fusion): HBV xâm nhập vào tế bào gan nhờ hòa màng với tế bào gan.

3) HBV cởi bỏ lớp vỏ (uncoating).

4) Di chuyển vào nhân (import): Bộ gen HBV DNA vòng giãn rcDNA (relaxed circular DNA genome) được vận chuyển vào nhân. Các enzyme của vật chủ sửa chữa bộ gen vòng giãn rcDNA thành bộ gen DNA vòng khép kín bằng liên kết cộng hóa trị (cccDNA).

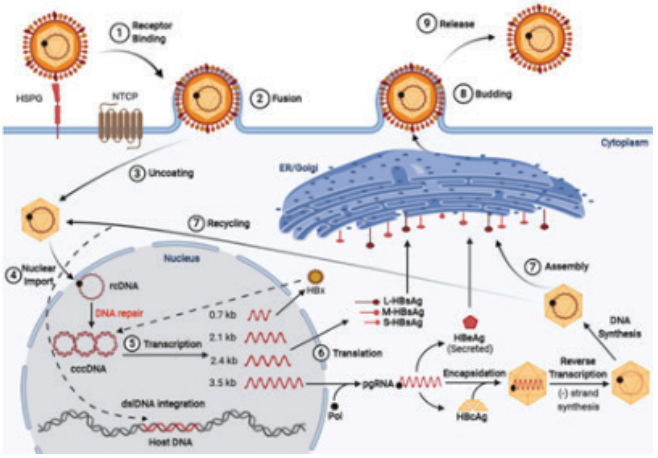
5) Phiên mã (transcription): RNA polymerase II của vật chủ sử dụng cccDNA để tạo ra mRNA của virus và RNA tiền gen 3,5 kb (pregene RNA: pgRNA).

6) Dịch mã (translation), đóng gói (capsid assembly) và phiên mã ngược (reverse transcription): pgRNA và polymerase virus được bọc vỏ capsid. Trong vỏ capsid, polymerase phiên mã ngược (reverse transcriptase) xúc tác biến pgRNA thành rcDNA mới.

7) Tái nhiễm vào nhân (recycling): rcDNA tạo vỏ capsid, được vận chuyển ngược lại nhân để tái tạo lại cccDNA. Khoảng 5-30% rcDNA tạo thành DNA mạch thẳng kép (double-stranded linear DNA: dslDNA), tích hợp vào bộ gen vật chủ, dẫn đến bệnh lý gan và HCC.

8) Tạo vỏ virus (envelopment). Tại lưới nội chất (ER) và bộ Golgi, các nucleocapsid trưởng thành được bao bọc bởi protein vỏ (HBsAg) thành các virus hoàn chỉnh (virion).

9) Bài tiết virus (virion secretion): Các virion được giải phóng ra khỏi tế bào để tiếp tục gây nhiễm cho các tế bào khác [2] (Hình 2).



Hình 2. Vòng đời của HBV trong tế bào gan (D'souza S, 2020 [2])

3.2. Diễn biến tự nhiên của nhiễm HBV mạn

Diễn biến tự nhiên của viêm gan B mạn (CHB) được phân loại thành 5 giai đoạn:

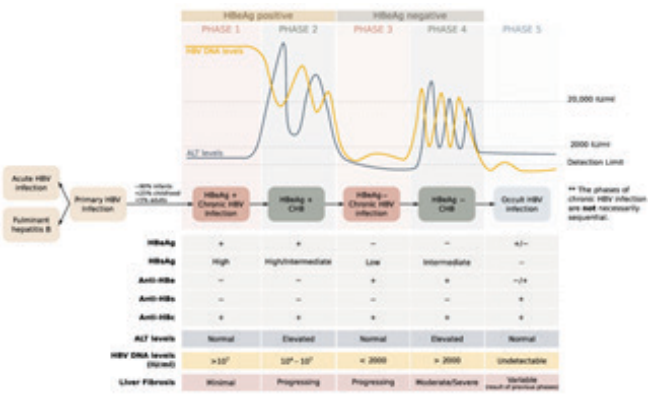
1) Giai đoạn 1: Nhiễm HBV mạn HBeAg (+) tính (Dung nạp miễn dịch): HBeAg cao, HBV DNA rất cao (>10^7 IU/mL), ALT bình thường, nguy cơ xơ gan hoặc HCC rất thấp.

2) Giai đoạn 2: Viêm gan mạn HBeAg (+) tính (Đáp ứng miễn dịch): HBeAg (+) tính, HBV DNA cao (10^4-10^7 IU/mL) và ALT cao, nguy cơ xơ gan trung bình, cần điều trị.

3) Giai đoạn 3: Nhiễm HBV mạn HBeAg (-) tính (virus không hoạt động): HBeAg (-) tính, HBV DNA (-) rất thấp (<2.000 IU/mL) và ALT bình thường, cần theo dõi.

4) Giai đoạn 4: Viêm gan mạn HBeAg (-) tính (Tái hoạt động): HBeAg (-) tính, HBV DNA >2.000 IU/mL) và ALT tăng, nguy cơ xơ gan tăng, cần điều trị.

5) Giai đoạn 5 (tiềm ẩn hoặc khỏi bệnh chức năng): HBsAg (-) tính, anti-HBs (-) hoặc (+) tính, HBV DNA (-) tính và ALT bình thường, nguy cơ xơ hóa gan thấp, nhưng vẫn còn nguy cơ bị HCC nếu đã xơ hóa gan hoặc xơ gan, cần theo dõi tiến triển HCC (Hình 3).



Hình 3. Sự thay đổi các dấu ấn sinh học trong các giai đoạn nhiễm HBV mạn (Bousali M, 2021 [1])

3.3. Cơ chế sinh bệnh học phân tử của nhiễm HBV mạn

3.3.1. Cơ chế trực tiếp của virus (direct viral mechanisms)

1) DNA HBV tích hợp (HBV DNA integration)

Trong quá trình nhân lên của virus, DNA mạch kép thẳng (double-stranded linear DNA: dslDNA) của HBV tích hợp vào bộ gen của vật chủ tạo thành HBV DNA tích hợp, nhắm đích và làm mất chức năng của các gen tiền ung thư và các gen ức chế khối u như các gen TERT, MLL4 và Cyclin E1, cũng làm mất ổn định nhiễm sắc thể, dẫn đến HCC.

2) Vai trò của protein HBx

HBx phá vỡ các đường truyền tín hiệu, làm tăng các con đường sinh sản và sống sót của tế bào, như Ras/Raf/MAPK, PI3K/Akt/mTOR, JAK/STAT và Wnt/β-catenin. HBx vô hiệu hóa các gen ức chế khối u bằng cách liên kết và cô lập p53, ức chế cơ chế sửa chữa DNA do p53 và ngăn chặn quá trình apoptosis ở các tế bào nhiễm.

3) Tích tụ các đột biến của kháng nguyên bề mặt và stress lưới nội bào (ER)

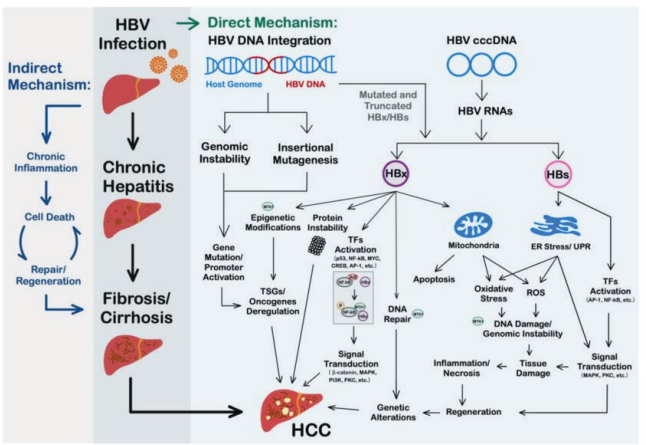
Các pre-S1/pre-S2 đột biến bị tích tụ trong ER, kích hoạt stress lưới nội bào, tạo ra các thể oxy hoạt động (reactive oxygen species: ROS) và gây rối loạn chức năng ty thể.

3.3.2. Cơ chế gián tiếp qua trung gian của vật chủ (indirect host-mediated mechanisms)

1) Viêm hoại tử mạn và chu kỳ tổn thương - tái tạo. Các tế bào lympho T gây độc tế bào không hiệu quả (CD8+ CTL) và các tế bào miễn dịch ngoại lai tấn công các tế bào gan bị nhiễm virus, dẫn đến hoại tử và apoptosis liên tục. Các tế bào xơ thay thế các tế bào gan bị mất, dẫn đến xơ hóa gan.

2) Cơ chế gây xơ hóa gan và xơ gan. Sự viêm mạn kích thích các tế bào Kupffer và đại thực bào, giải phóng các cytokine gây xơ hóa như TGF-β 1, TNF-α và IL-1β. Các cytokine này kích hoạt các tế bào hình sao (hepatic stellate cells: HSC) thành các nguyên bào sợi, tăng sinh và tiết ra nhiều protein chất nền ngoại bào (ECM), dẫn đến xơ hóa gan và xơ gan.

3) Stress oxy hóa do đáp ứng miễn dịch của cơ thể chống lại virus. Sự xâm nhập mạn tính của các tế bào viêm tạo ra một lượng lớn các OS, gây tổn thương DNA, peroxy hóa lipid và phá hủy màng tế bào, góp phần dẫn đến HCC [1, 2, 3] (Hình 4).



Hình 4. Cơ chế bệnh sinh học phân tử của viêm gan mạn, xơ gan và ung thư biểu mô tế bào gan (HCC) trong nhiễm viêm gan B mạn (Li YT, 2021 [3])

3.4. Các dấu ấn sinh học của nhiễm HBV

3.4.1. Các dấu ấn sàng lọc

1) HBsAg (hepatitis B surface antigen): Kháng nguyên bề mặt viêm gan B): HBsAg là dấu ấn sàng lọc chính, kết quả (+) tính trên 6 tháng thể hiện nhiễm HBV mạn.

2) Anti-HBs (hepatitis B surface antibody): Kháng thể bề mặt viêm gan B): Anti-HBs cho thấy đã có miễn dịch từ nhiễm virus tự nhiên hoặc đã tiêm chủng thành công.

3) Anti-HBc (HBV core-related antibody): Anti-HBc-IgM (+) là viêm gan B cấp, total anti-HBc (+) tính cho thấy đã tiếp xúc với virus, total anti-HBc (+) tính kéo dài suốt đời.

3.4.2. Các dấu ấn chẩn đoán và xác định giai đoạn

1) HBV DNA (Tải lượng virus): HBV DNA tăng thể hiện sự nhân lên của virus.

2) ALT (alanine aminotransferase): ALT tăng thể hiện sự tổn thương tế bào gan.

3) HBeAg (Hepatitis B e-antigen: Kháng nguyên e viêm gan B): HBeAg (+) tính thể hiện sự nhân lên của virus và khả năng lây nhiễm cao.

4) Anti-HBe (Hepatitis B e-antibody: Kháng thể viêm gan B e): Anti-HBe (+) tính thể hiện sự chuyển đổi huyết thanh, báo hiệu giai đoạn nhân lên của virus thấp hơn [7].

3.4.3. Các dấu ấn theo dõi điều trị

1) Tải lượng HBV DNA: HBV DNA là công cụ chính được sử dụng để xác nhận sự ức chế virus, được thực hiện 3 đến 6 tháng một lần.

2) ALT: Hoạt độ ALT trở lại bình thường cho thấy tình trạng viêm gan giảm.

3) HBsAg định lượng (quantitative HBsAg: qHBsAg): qHBsAg (-) tính (mất HBsAg) sau 24 tuần ngừng điều trị thể hiện sự khỏi bệnh chức năng (functional cure) [4].

3.4.4. Các dấu ấn tiên lượng

1) Tải lượng DNA HBV cao dai dẳng: Mức độ DNA HBV cao có mối tương quan mạnh mẽ với nguy cơ hóa xơ gan và HCC cao trong dài hạn.

2) RNA HBV huyết thanh (pregenomic RNA): RNA HBV giúp phát hiện hoạt động phiên mã của cccDNA trong gan, ngay cả khi DNA HBV trong máu không phát hiện được.

3) HBcrAg (HBV core-related antigen: Kháng nguyên liên quan đến lõi): HBcrAg gồm các protein HBeAg, HBcAg và p22cr, giúp đánh giá nguy cơ tái phát khi ngừng điều trị [7].

4) Kiểu gen HBV: Kiểu gen C và D có liên quan đến tiến triển bệnh gan nhanh hơn và nguy cơ HCC cao hơn so với kiểu gen A và B.

5) Các đột biến vùng BCP và PC: Các đột biến vùng khởi động lõi cơ bản (basal core promoter: BCP) như đột biến kép A1762T/G1764A và đột biến ở vùng tiền lõi (precore: PC) như G1896A của HBV có liên quan rõ rệt đến nguy cơ xơ hóa gan, xơ gan và HCC.

6) Các dấu ấn đánh giá nguy cơ xơ gan

- FIB-4 (Fibrosis-4 Index): FIB-4 được tính từ tuổi, AST, ALT và số lượng tiểu cầu: FIB4 = (Age×AST)/(Platelets×√ALT). FIB-4 <1,0 là nguy cơ thấp, 1,0-2,65 là nguy cơ trung bình và >2,65 là nguy cơ cao đối với xơ gan tiến triển và xơ gan do HBV [9].

- M2BPGi (Mac-2 Binding Protein Glycosylation Isomer) giúp theo dõi sự tiến triển của xơ gan. Bình thường (F0 - F1): <0,8 COI; xơ hóa gan nhẹ (F2-F3): 0,8-1,4 COI; xơ hóa gan tiến triển (F3): 1,4-1,5 COI; xơ gan (F4): >1,5 COI.

7) Các dấu ấn sàng lọc ung thư biểu mô tế bào gan

- AFP (Alpha-fetoprotein): Thường kết hợp với siêu âm 6 tháng một lần.

- Sự kết hợp AFP+ AFP-L3+DCP (des-gamma-carboxy prothrombin) giúp làm tăng độ nhạy phát hiện sớm HCC [6].

Bảng 1. Giá trị các dấu ấn huyết thanh trong chẩn đoán viêm gan B (Watson AG, 2025 [7]).

	Nhiễm HBV cấp	Nhiễm HBV mạn HBeAg (+)	Viêm gan mạn HBeAg (+)	Nhiễm HBV mạn HBeAg (-)	Viêm gan mạn HBeAg (-)	Nhiễm HBV tiềm ẩn	Đã tiêm phòng
HBsAg	+	+	+	+	+	-	-
HBeAg	+	+	+	-	-	-	-
Anti-HBe	-	-	-	+	+	+/-	-
Anti-HBc IgM	+	-	-	-	-	-	-
Anti-HBc IgG	-	+	+	+	+	+	-
Anti-HBs	-	-	-	-	-	+	+
DNA HBV	Thấp	Cao	Cao	Thấp	Thay đổi	-	-
ALT	Tăng	Bình thường	Tăng	Bình thường	Tăng	Bình thường	Bình thường

3.5. Cơ chế tác dụng của các thuốc kháng virus

3.5.1. Cơ chế tác dụng của các thuốc kháng virus đang được sử dụng

1) Các thuốc tương tự nucleo(t)side (Nucleos(t)ide analogues: NAs). NAs chèn vào các chuỗi DNA virus, ức chế reverse transcriptase và DNA polymerase, làm dừng kéo dài chuỗi peptide. Các NAs thường sử dụng gồm Entecavir (ETV), Tenofovir disoproxil fumarate (TDF) và Tenofovir alafenamide (TAF). NAs làm mất HBsAg chỉ khoảng <5% [3, 6, 7].

2) Peg-Interferon (Peg-IFN). Peg-IFN tác động kép, kháng virus trực tiếp bằng cách ức chế sự phiên mã của cccDNA, đồng thời điều biến miễn dịch bằng cách liên kết với thụ thể tế bào, kích hoạt đáp ứng miễn dịch bẩm sinh (innate) và thích ứng (adaptive), nhắm đích và tiêu diệt các tế bào gan nhiễm HBV. Peg-IFN làm mất HBsAg cũng chỉ khoảng 8% [3, 6].

3.5.2. Cơ chế tác dụng của các thuốc can thiệp vào chu kỳ sống và sự lây lan của HBV

1) Các thuốc ức chế xâm nhập của HBV vào tế bào gan (Entry inhibitors). Myrcludex B, CRV431, có tác dụng chống HBV, nhưng tác dụng làm mất HBsAg còn hạn chế.

2) Các thuốc điều biến sự lắp ráp vỏ capsid (Capsid assembly modulators: CAMs). ABI-H0731, AB-423, AT-130, GLS4, ..., có tác dụng ức chế sự lắp ráp vỏ capsid của HBV.

3) Các thuốc gây mất ổn định RNA (RNA destabilizers), siRNA (small interfering RNAs), ASOs (antisense oligonucleotides), LNAs (locked nucleic acids): liên kết với phức hợp ức chế RNA, cắt đoạn mRNA, làm mRNA dừng dịch mã (ARC-520, ARB-1467, ...).

4) Các thuốc nhắm đích trực tiếp vào cccDNA (directly targeting cccDNA): CccDNA epigenetic modifiers (HDACs, KDMs), cccDNA destabilizers, cccDNA endonucleases (ZFNs, TALENs, CRISPR/Cas9).

5) Các thuốc ức chế HBx (HBx inhibitors): Nitazoxanide, CRV-431.

6) Các thuốc ức chế sự giải phóng HBsAg (HBsAg release inhibitors). REP 2139, REP2165 có tác dụng ngăn chặn sự lắp ráp và giải phóng HBsAg [3, 6].

3.5.3. Cơ chế tác dụng của các thuốc điều biến đáp ứng miễn dịch của vật chủ

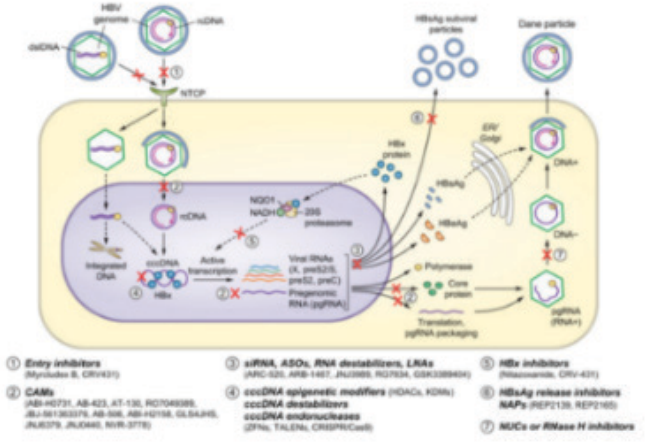
1) Các thuốc kích hoạt miễn dịch bẩm sinh (innate immunity activators). Các thuốc chủ vận (angonists) RIG-1, NOD-2, các thuốc chủ vận thụ thể giống Toll (Toll-like receptor (TLR) agonists: TLR) TLR-7, TLR8, TLR9 kích hoạt các đáp ứng miễn dịch.

2) Các vaccine điều trị (Therapeutic vaccines). Kích hoạt hệ thống miễn dịch của bệnh nhân chống lại HBV. Ví dụ: TG1050/T101, ChAdOx1, INO-1900.

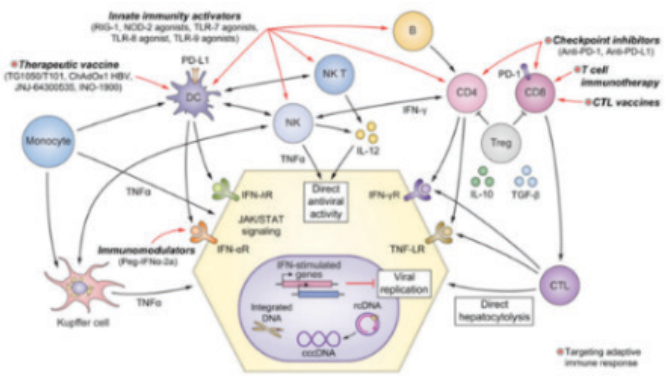
3) Các thuốc ức chế điểm kiểm soát miễn dịch (immune checkpoint inhibitors). Các thuốc ức chế PD-1 (programmed cell death-1)/PD-L1 (ligand) giúp trẻ hóa các tế bào T, làm tăng đáp ứng miễn dịch chống virus giúp chữa khỏi chức năng HBV.

4) Các thuốc điều trị miễn dịch tế bào T (T cell immunotherapy). Liệu pháp tế bào tự thân (adoptive cell therapy) giúp sửa chữa các tế bào T bệnh nhân rồi truyền chúng trở lại cơ thể. Liệu pháp TCR-T (T-cell receptor therapy) giúp điều biến các tế bào T để diệt các tế bào gan nhiễm HBV. Liệu pháp CAR-T (chimeric antigen receptor therapy) giúp sửa đổi các tế bào T để nhắm đích vào các protein HBs của HBV.

5) Các vaccine của lymphocyte T độc (cytotoxic T lymphocyte vaccines). Các vaccine CTL nhắm đích và kích hoạt lymphocyte T độc (CD8- T vốn bị kiệt quệ ở bệnh nhân HBV mạn, giúp chúng tiêu diệt các tế bào gan nhiễm HBV (Hình 5) [4, 6, 8].



(A)



(B)

Hình 5. Cơ chế tác dụng của các thuốc kháng virus mới (A) và của các thuốc điều biến miễn dịch (B) (Wong GLH, 2022 [8])

Mục tiêu của những thuốc mới đang được thử nghiệm lâm sàng này là đạt được tỷ lệ chữa khỏi chức năng ≥30%, là tỷ lệ thải sạch HBsAg huyết thanh cao hơn nhiều so với tỷ lệ <5-8% đạt được của các thuốc đang được sử dụng như NAs và PEG-IFNα [6].

4. KẾT LUẬN

Cơ chế sinh bệnh học phân tử liên quan đến HBV gồm cơ chế trực tiếp như HBV DNA tích hợp, sự dai dẳng của cccDNA, các protein virus HBx và HBs, sự biểu hiện gen ung thư, sự bất ổn định gen và stress oxy hóa; và cơ chế gián tiếp là sự viêm mạn do đáp ứng miễn dịch của vật chủ, gây nên các biến đổi gen và biểu sinh, dẫn đến sự chết và tái tạo liên tục của tế bào gan, dẫn đến xơ gan và HCC. Các dấu ấn sinh học cho nhiễm HBV gồm các dấu ấn sàng lọc (HBsAg, anti-HBs); các dấu ấn chẩn đoán (HBV DNA, ALT, HBeAg và anti-HBe); các dấu ấn theo dõi điều trị (HBV DNA, ALT và qHBsAg); và các dấu ấn tiên lượng (HBcrAg và pgRNA dự đoán nguy cơ tái phát; FIB-4 và M2BPGi dự đoán xơ gan; AFP, AFP-L3 và DCP dự đoán HCC). Các thuốc kháng virus hiện nay gồm các thuốc NAs ức chế enzyme sao chép ngược và DNA polymerase, trong khi Peg-IFN ức chế quá trình phiên mã của cccDNA và điều biến đáp ứng miễn dịch. Các thuốc mới gồm các thuốc can thiệp vào chu kỳ sống của virus và các thuốc điều biến đáp ứng miễn dịch của vật chủ.

5. TÀI LIỆU THAM KHẢO

[1] Bousali M, Papatheodoridis G, Paraskevis D, et al. Hepatitis B Virus DNA Integration, Chronic Infections and Hepatocellular Carcinoma. *Microorganisms*. 2021; **9**(8): 1787.

[2] D'souza S, Lau KCK, Coffin CS, Patel TR. Molecular mechanisms of viral hepatitis induced hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol*. 2020; **26**(38): 5759-5783.

[3] Li YT, Wu HL, Liu CJ. Molecular Mechanisms and Animal Models of HBV-Related Hepatocellular Carcinoma: With Emphasis on Metastatic Tumor Antigen. *Int J Mol Sci*. 2021; **22**(17): 9380.

[4] Lung-Yi Mak, Anna Sf Lok. Update on combination therapies against HBV in clinical investigations. *Antiviral Res*. 2026; **245**: 106321.

[5] Mckenzie S, Logan J. Hepatitis B Structure: Capsid Flexibility and Function. *News-Medical*. 2026.

[6] Rajbhandari R, Nguyen VH, Knoble A, et al. Advances in the management of hepatitis B. *BMJ*. 2025; **389**: e079579.

[7] Watson AG, Mulay AS, Gill US. Chronic hepatitis B in 2025: diagnosis, treatment and future directions. *Clin Med* (Lond). 2025; **25**(6): 100527.

[8[Wong GLH, Gane E, Lok ASF. How to achieve functional cure of HBV: Stopping NUCs, adding interferon or new drug development? *J Hepatol*. 2022; **76**(6): 1249-1262.

[9] Xu XL, Jiang LS, Wu CS, et al. The role of fibrosis index FIB-4 in predicting liver fibrosis stage and clinical prognosis: A diagnostic or screening tool? *J Formosan Med Asso* 2022; **121**(2): 454-466.