NGHIÊN CỨU BIẾN ĐỔI SỐ LƯỢNG BẠCH CẦU TRUNG TÍNH TRONG MÁU NGOẠI VI Ở MỘT SỐ BỆNH GAN MẠN TÍNH DO NHIỄM VIRUS VIÊM GAN B

Nguyễn Thị Mai Ly[1], *Ngô Hoàng Anh*[1], *Dương Quang Huy*[1*]

Tóm tắt

Mục tiêu: Đánh giá thay đổi số lượng bạch cầu trung tính (neutrophil - NEU) trong một số bệnh lý gan mạn tính (MT) do nhiễm virus viêm gan B (HBV). ***Phương pháp nghiên cứu:*** Nghiên cứu mô tả cắt ngang trên 100 bệnh nhân (BN) ung thư biểu mô tế bào gan do nhiễm HBV (HCCB), 25 BN xơ gan do HBV (XGB), 25 BN viêm gan do HBV (VGB) và 50 người khỏe mạnh (HC) tại Bệnh viện Quân y 103 và Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 từ tháng 5/2024 - 5/2025. ***Kết quả:*** Chỉ số NEU giảm ở các BN VGB và XGB, tăng ở BN HCCB ($p = 0,0045$). BN HCCB có số lượng NEU cao hơn với các quần thể còn lại (HC + VGB + XGB) với $p = 0,0251$. NEU có ý nghĩa phân biệt HCCB với quần thể không HCCB với AUC = 0,6332, $p = 0,0011$. Hơn nữa, trong quần thể VGB + XGB + HCCB, nhóm HCCB có chỉ số NEU cao hơn so với phần còn lại ($p < 0,0001$). NEU có giá trị cao trong phân biệt HCCB với quần thể XGB + VGB, với AUC = 0,9058, $p < 0,0001$. Tại ngưỡng cắt tối ưu, NEU > 4,510, NEU có độ nhạy (Se) là 90% và độ đặc hiệu (Sp) là 82% trong phân biệt HCCB và VGB + XGB. ***Kết luận:*** NEU giảm trong VGB, XGB và tăng ở BN HCCB. Chỉ số có giá trị cao trong phân biệt HCCB với VGB + XGB, là ứng cử viên sáng trong sàng lọc phát hiện sớm HCCB ở BN có bệnh gan do nhiễm HBV MT.

Từ khóa: Ung thư biểu mô tế bào gan nguyên phát do HBV; Virus viêm gan B; Viêm gan virus B; Xơ gan; Số lượng bạch cầu trung tính.

[1]**Bệnh viện Quân y 103, Học viện Quân y**

[*]**Tác giả liên hệ: Dương Quang Huy (Huyduonghvqy@gmail.com)**

Ngày nhận bài: 19/5/2025

Ngày được chấp nhận đăng: 22/7/2025

http://doi.org/10.56535/jmpm.v50i7.1367

STUDY ON THE ALTERATION OF NEUTROPHIL COUNTS IN PERIPHERAL BLOOD AMONG HEPATITIS B VIRUS-RELATED CHRONIC LIVER DISEASES

Abstract

Objectives: To evaluate the changes of neutrophil (NEU) across different hepatitis B virus (HBV)-related chronic liver diseases. ***Methods:*** A cross-sectional descriptive study was conducted on 100 patients with HBV-related hepatocellular carcinoma (HCCB), 25 patients with HBV-related chronic hepatitis (CHB), 25 patients with HBV-related liver cirrhosis (LCB), and 50 healthy individuals (HC) at Military Hospital 103 and 108 Military Central Hospital from 5/2024 - 5/2025. ***Results:*** The NEU number was reduced in patients with CHB and LCB but significantly elevated in those with HCCB ($p = 0.0045$). NEU counts were higher in the HCCB, compared to other non-HCCB populations (HC + CHB + LCB), $p = 0.0251$. NEU discriminated HCCB from above non-HCCB individuals with AUC = 0.6332 ($p = 0.0011$). Moreover, within the chronic HBV-related disease (CHB + LCB + HCCB), the HCCB group showed significantly higher NEU, compared to the others ($p < 0.0001$). NEU distinguished HCCB from CHB and LCB, with AUC = 0.9058 ($p < 0.0001$). At the optimal cut-off value of NEU > 4.510, the marker achieved the sensitivity of 90% and the specificity of 82% in distinguishing HCCB from CHB and LCB. ***Conclusion:*** NEU counts are decreased in CHB and LCB but elevated in patients with HCCB. NEU demonstrates high diagnostic value in distinguishing HCCB from CHB and LCB, making it a promising candidate biomarker for early HCCB screening in individuals with chronic HBV-related liver diseases.

Keywords: HBV-related hepatocellular carcinoma; Hepatitis B virus; HBV-related hepatitis; Liver cirrhosis; Neutrophil counts.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Nhiễm HBV là vấn đề sức khỏe cộng đồng nghiêm trọng trên toàn thế giới. Nhiễm HBV gây ra khoảng 786.000 ca tử vong, trong đó có 312.000 cái chết do xơ gan nhiễm HBV (LCB) và 341.000 cái chết do ung thư biểu mô tế bào gan nguyên phát (HCC) nhiễm HBV (HCCB) [1]. CHB tiến triển đến LCB và/hoặc HCCB là các kết quả phổ biến ở các BN nhiễm HBV MT. Có khoảng 15 - 40% những người nhiễm HBV MT sẽ phát triển thành LCB hoặc HCCB, và tử vong xảy ra ở khoảng 15 - 25% [1]. Nhiễm HBV MT là tác nhân gây ra 56% các trường hợp mắc HCC nói chung [1]. Không phải tất cả các BN LCB đều tiến triển thành HCCB nhưng hiếm có BN HCCB mà không có xơ gan, gợi ý rằng hầu hết BN HCCB đều phát triển trên nền xơ gan. So với LCB, các BN HCCB có tiên lượng xấu hơn rất nhiều. Cụ thể, các BN HCCB có tỷ lệ sống sau 1-, 2-, 3-, 5- năm phát hiện bệnh là khoảng 49,3%, 35,3%, 26,6%, và 19,5% và thời gian sống trung bình khoảng 8 tháng [2]. Trong khi, thời gian sống trung bình của BN xơ gan còn bù là khoảng 9 - 12 năm và xơ gan mất bù là khoảng 2 năm [3]. Do đó, cần phát hiện sớm HCCB, đặc biệt là sàng lọc phát hiện sớm HCCB trên quần thể nguy cơ cao là nhiễm HBV MT.

Cơ chế bệnh lý trong bệnh gan do nhiễm HBV rất phức tạp, bao gồm sự nhân lên và giải phóng độc tố của virus gây tổn thương và hoại tử tế bào gan của virus; đáp ứng miễn dịch và viêm gây tổn thương trong gan; và lắng đọng protein trong nhu mô gan [4]. Hậu quả dẫn đến tình trạng viêm gan, xơ hóa gan, đảo ngược của cấu trúc gan và suy yếu chức năng gan [4]. Ngoài ra, CHBMT bao gồm sự tương tác của hệ thống miễn dịch giữa vật chủ với virus, gây ra sự rối loạn đáp ứng miễn dịch bẩm sinh và mắc phải, sự thay đổi các tế bào miễn dịch [5], trong đó có các chỉ số viêm trong máu ngoại vi. Chỉ số NLR có khả năng phân biệt HCC và nhóm chứng với diện tích AUC = 0,71 (0,61 - 0,79), $p < 0,05$ [6]. Bạch cầu đa nhân trung tính là loại tế bào bạch cầu hạt phổ biến nhất, có vai trò then chốt trong đáp ứng viêm cấp tính [7]. Chức năng cổ điển của NEU là chiến binh di động của hệ miễn dịch bẩm sinh, chịu trách nhiệm cho các đáp ứng miễn dịch tức thì chống lại các tác nhân xâm nhập [7]. Gần đây, rối loạn chức năng và sự mất cân bằng của NEU được báo cáo là có liên quan đến bệnh sinh của nhiều bệnh, như ung thư và các rối loạn viêm [7]. Nghiên cứu trước đây của chúng tôi đã chỉ ra sự tăng NEU trong ung thư dạ dày [8]. Vì vậy, nghiên cứu được thực hiện

nhằm: *Phân tích sự biến đổi của NEU trong các bệnh lý gan MT do nhiễm HBV và đánh giá giá trị chẩn đoán HCCB của NEU.*

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

Nghiên cứu tiến hành trên 04 nhóm nghiên cứu. Nhóm chứng (HC) bao gồm 50 người khỏe mạnh, đến Bệnh viện Quân y 103 để kiểm tra sức khỏe định kỳ và không phát hiện bất thường, bệnh lý sau khám bệnh. Nhóm chứng bệnh CHB bao gồm 25 BN CHB MT. Nhóm chứng bệnh LCB bao gồm 25 BN xơ gan có nhiễm HBV MT. Các BN thuộc hai nhóm bệnh không có các dấu hiệu của viêm, nhiễm trùng hay bệnh lý cấp tính khác. Nhóm bệnh bao gồm 100 BN HCCB có nhiễm HBV MT. Các đối tượng tham gia được giải thích về mục tiêu của nghiên cứu và tự nguyện gia nghiên cứu.

2. Phương pháp nghiên cứu

* *Thiết kế nghiên cứu:* Nghiên cứu mô tả cắt ngang.

* *Thu thập số liệu:* Số liệu được thu thập từ phần mềm quản lý Bệnh viện và bệnh án lưu trữ. Số lượng NEU được đếm trên máy xét nghiệm huyết học tự động SYSMEX XN1000 (Beckman Coulter, Hoa Kỳ). Sự chính xác của các chỉ số trên được kiểm soát bằng ngoại kiểm hằng tháng và nội kiểm hằng ngày.

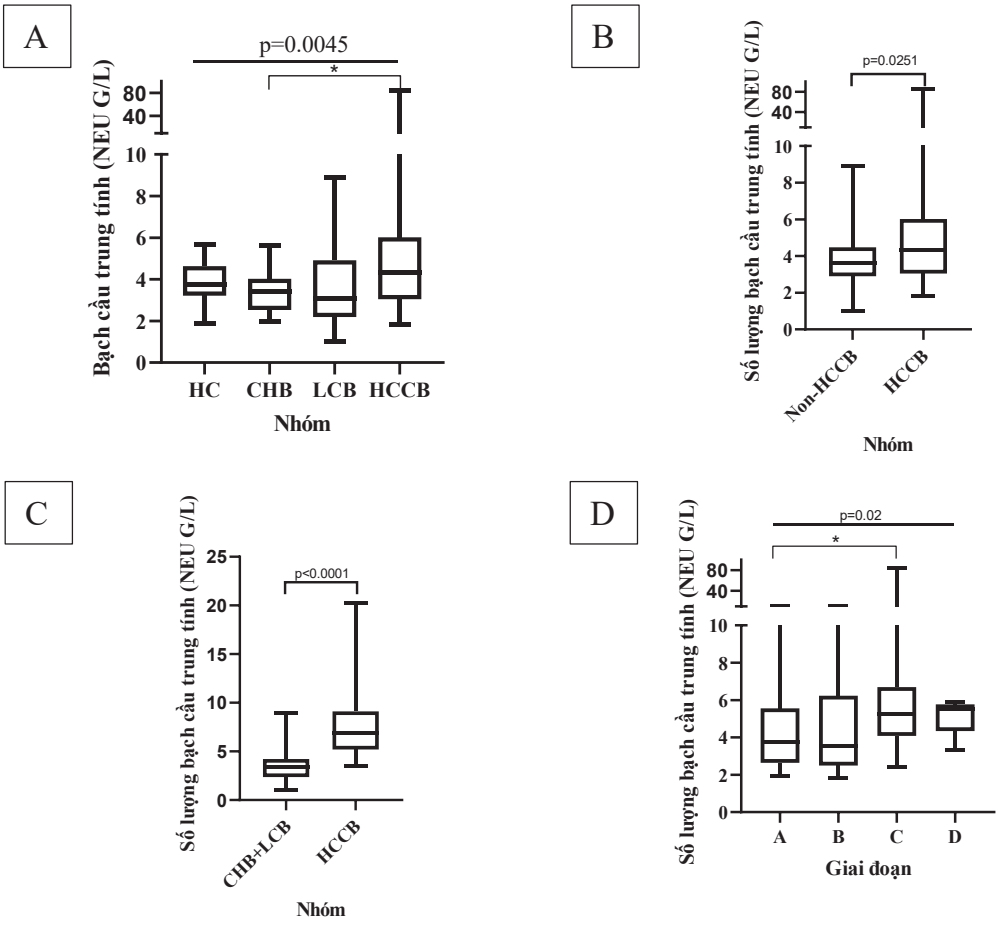
* *Xử lý số liệu:* Sử dụng phầm mềm GraphPad Prism và STATA phiên bản 18,0. Sự khác biệt về số lượng NEU giữa hai nhóm được phân tích bằng Man-Whitney, giữa ≥ 3 nhóm được phân tích bằng Kruskal Wallis. Giá trị phân biệt được phân tích diện tích dưới đường cong AUC, Se và Sp. Công thức tính chỉ số Youden: Chỉ số Younden = Se + Sp -1. Ngưỡng cắt tối ưu là ngưỡng của chỉ số nghiên cứu có giá trị Youden cao nhất. Sự khác biệt được coi là có ý nghĩa thống kê nếu $p < 0,05$ (* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$; **** $p < 0,0001$).

3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu được thông qua Hội đồng Đạo đức Bệnh viện Quân y 103 số 89/HĐĐĐ ngày 18/08/2024 và thực hiện theo đúng quy định của đơn vị. Số liệu được Bệnh viện Quân y 103 cho phép sử dụng và công bố. Nhóm tác giả đã kiểm tra, đồng ý với bản thảo và cam kết không có xung đột lợi ích trong nghiên cứu.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

1. Biến đổi số lượng bạch cầu đoạn trung tính ở BN bệnh gan MT nhiễm HBV

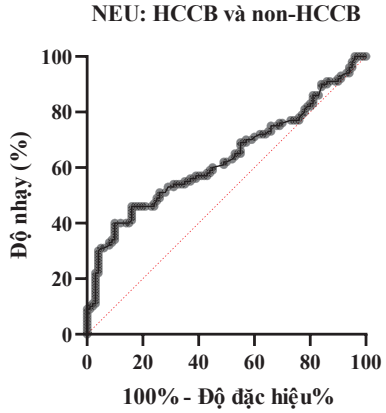


Hình 1. Biến đổi NEU ở một số bệnh gan MT có nhiễm HBV MT.

Phân tích sự khác biệt của số lượng NEU giữa các nhóm nghiên cứu chỉ ra sự khác biệt có ý nghĩa thông kê giữa các nhóm (*Hình 1*). Số lượng NEU có xu hướng giảm dần từ nhóm HC sang nhóm CHB và LCB, và tăng lên ở nhóm HCCB. Số lượng NEU của nhóm HCCB cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm CHB (*Hình 1A*). Tiếp theo, chúng tôi so sánh số lượng NEU giữa nhóm HCCB và nhóm không HCCB (bao gồm HC + CHB + LCB). Kết quả chỉ ra rằng, số lượng NEU ở BN HCCB cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm không HCCB (p = 0,0251, *Hình 1B*). Hơn nữa, kết quả phân tích chỉ ra sự tăng lên đáng kể của chỉ số NEU ở các BN HCCB so với nhóm CHB + LCB (p < 0,0001, *Hình 1C*). Bên cạnh đó, chúng tôi

cũng phân tích sự khác biệt của chỉ số NEU giữa các giai đoạn của HCCB. Chỉ số NEU tăng lên ở giai đoạn C nhưng lại có xu hướng giảm xuống ở giai đoạn D. Như vậy, NEU tăng lên ở BN HCCB so với nhóm không HCCB và nhóm CHB + LCB.

2. Số lượng bạch cầu đoạn trung tính có ý nghĩa phân biệt HCCB và không HCCB



Hình 2. Giá trị của NEU trong phân biệt HCCB và không HCCB.

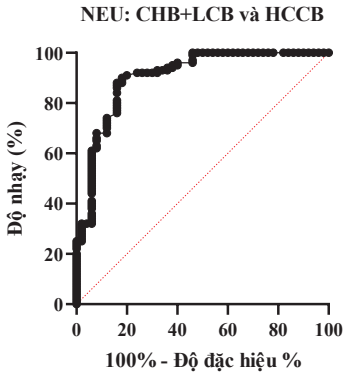
Để đánh giá giá trị của chỉ số NEU trong phát hiện HCCB, chúng tôi phân tích đường cong ROC phân biệt quần thể HCCB và không HCCB, bao gồm nhóm chứng (HC) + chứng bệnh (CHB+LCB). Kết quả của chúng tôi chỉ ra chỉ số NEU có giá trị phân biệt HCCB và nhóm không HCCB, với giá trị dưới đường cong AUC = 0,6332, p = 0,0011 (*Hình 2*).

Bảng 1. Se và Sp trong phân biệt HCCB và không HCCB theo các ngưỡng cắt.

Ngưỡng cắt NEU	Se (%)		Sp (%)	
	Trung bình	95%CI	Trung bình	95%CI
> 3,715	60	50,20 - 69,06	55	45,24 - 64,39
> 3,804	58	48,21 - 67,20	57	47,22 - 66,27
> 3,895	57	47,22 - 66,27	61	51,20 - 69,98
AUC = 0,6332, p = 0,0011				

Tại các ngưỡng cắt khác nhau là > 3,715, > 3,804 và > 3,895, NEU có Se và Sp tương ứng là 60% và 55%, 58% và 57%, 57% và 61% (*Bảng 1*). Như vậy, chỉ số NEU có khả năng phân biệt được HCCB và không HCCB (các đối tượng HC + CHB + LCB).

3. Số lượng bạch cầu đoạn trung tính có ý nghĩa phân biệt bệnh gan MT nhiễm HBV (CHB + LCB) và HCCB



Hình 3. Giá trị của NEU trong phân biệt bệnh gan MT nhiễm HBV (CHB + LCB) và HCCB.

Để đánh giá giá trị của chỉ số NEU trong phát hiện HCCB trong quần thể có bệnh gan MT do nhiễm HBV, chúng tôi thực hiện phân tích đường cong ROC. Chúng tôi so sánh giá trị NEU giữa nhóm HCCB và nhóm CHB+LCB. Kết quả của chúng tôi chỉ ra chỉ số NEU có giá trị phân biệt HCCB và nhóm CHB + LCB, với giá trị dưới đường cong AUC = 0,9058, p < 0,0001 (*Hình 3*).

Bảng 2. Se và Sp của NEU trong phân biệt bệnh gan MT nhiễm HBV (CHB + LCB) và HCCB theo các ngưỡng cắt.

Ngưỡng cắt NEU	Se (%)		Sp (%)	
	Trung bình	95%CI	Trung bình	95%CI
> 4,250	92	85,00 - 95,89	76	62,59 - 85,70
> 4,510	90	82,56 - 94,48	82	69,20 - 90,23
> 5,205	74	64,63 - 81,60	88	76,20 - 94,38
AUC = 0,9058, p < 0,0001				

Phân tích Se và Sp của chỉ số tại các ngưỡng cắt khác nhau (*Bảng 2*). Áp dụng ngưỡng cắt > 4,250, Se và Sp của NEU là 92% và 76%. Tại ngưỡng cắt > 4,510, chỉ số NEU có Se và Sp tương ứng là 90% và 82%. Khi lấy ngưỡng cắt > 5,205, NEU có Se và Sp tương ứng 74% và 88%. Như vậy, chỉ số NEU có giá trị cao trong phân biệt HCCB và nhóm các bệnh gan MT do nhiễm HBV khác như CHB và LCB.

4. Xác định ngưỡng cắt tối ưu của số lượng bạch cầu đoạn trung tính trong phân biệt bệnh gan MT có nhiễm HBV (CHB + LCB) và HCCB có nhiễm HBV MT

Bảng 3. Giá trị ngưỡng cắt tối ưu và AUC của NEU trong phân biệt HCCB và CHB+LCB.

Ngưỡng cắt NEU	Se (%)		Sp (%)		Chỉ số Youden
	TB	95%CI	TB	95%CI	
> 4,510	90	82,56 - 94,48	82	69,20 - 90,23	0,72
AUC = 0,9058, p < 0,0001					

(TB: Trung bình)

Tiếp theo, nhằm xác định ngưỡng cắt tối ưu trong phân biệt HCCB và các bệnh gan MT khác có nhiễm HBV MT (CHB + LCB), chúng tôi tính chỉ số Youden = Se + Sp - 1. Chỉ số Youden cao nhất thu được là 0,72. Ngưỡng cắt tối ưu để phân biệt HCCB và CHB + LCB là NEU > 4,510 (*Bảng 3*). Tại ngưỡng cắt tối ưu được xác định, NEU có Se (90%) và Sp (82%) trong phân biệt HCCB và CHB + LCB.

BÀN LUẬN

Mặc dù đã có vaccin phòng bệnh đặc hiệu, nhưng nhiễm HBV vẫn đang là gánh nặng y tế trên toàn thế giới. Trong đó, khoảng 15 - 40% người nhiễm HBV MT sẽ phát triển thành LCB và/hoặc HCCB. CHB MT tiến triển thành LCB hoặc HCCB. Trong khi đó, tiên lượng của BN HCCB xấu hơn đáng kể so với BN LCB với thời gian sống trung bình là 8 tháng của BN HCCB so với 2 - 12 năm của BN LCB [2, 3]. Hơn nữa, tiên lượng của BN HCCB phụ thuộc giai đoạn phát hiện bệnh. Vì vậy, cần có chỉ số sàng lọc có ý nghĩa để phát hiện sớm HCCB, đặc biệt là trên các BN có LCB MT.

Bạch cầu trung tính là phân loại bạch cầu phổ biến nhất, chiếm tới 40 - 70% tổng số bạch cầu, với đời sống ngắn (4 - 18 giờ) và được sinh mới liên tục từ tủy xương. Tuy nhiên, đời sống của NEU được báo cáo là dài hơn đáng kể đến hơn năm ngày trong khối u [7]. Trước đây, NEU đơn thuần được xem là vũ khí nhanh và bước đầu của hệ thống miễn dịch chống lại tác nhân ngoại lai và viêm cấp tính, giảm NEU là dấu hiệu của suy giảm miễn dịch [1, 7]. Kết quả nghiên cứu này chỉ ra sự giảm NEU ở những BN CHB và LCB. Đồng thời, chỉ số NEU tăng lên ở các BN HCCB. Chỉ số NEU ở BN HCCB cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm LCB, LCB

+ CHB và nhóm HC + CHB + LCB. Tức là các BN HCCB có chỉ số NEU cao hơn có ý nghĩa thống kê so với các quần thể nghiên cứu khác. Kết quả này phù hợp với các báo cáo về sự gia tăng của NEU trong bệnh cảnh ung thư nói chung [7]. Sự tăng NEU có thể liên quan đến tăng đời sống của NEU trong khối u cũng như vai trò của NEU trong ức chế miễn dịch [7]. Như vậy, tiến triển của bệnh gan do HBV có sự suy giảm miễn dịch (giảm NEU), nhưng sự ung thư hóa (xuất hiện của HCCB) lại tăng NEU, phù hợp với vai trò ức chế/trốn thoát miễn dịch vẫn thấy trong ung thư.

Chúng tôi phân tích giá trị của NEU trong phân biệt HCCB với các quần thể khác. Phân tích chỉ ra rằng NEU có ý nghĩa phân biệt HCCB với các quần thể không HCCB khác bao gồm HC + CHB + LCB với AUC = 0,6332, p = 0,0011. Mặc dù, quần thể HCCB trong nghiên cứu của chúng tôi chỉ giới hạn trong ba nhóm HC, CHB, và LCB, nhưng đây là kết quả bước đầu về ý nghĩa chẩn đoán HCCB của NEU, chỉ số không xâm lấn, thuận tiện sẵn có ở các tuyến y tế ban đầu, và không phát sinh kinh phí. Bên cạnh đó, trong phân biệt HCCB và nhóm CHB+ LCB, NEU cho giá trị chẩn đoán cao với AUC = 0,9058, p < 0,0001. CHB + LCB có thể coi là hậu quả của bất kỳ BN nào nhiễm HBV hoạt động có tổn thương gan. Mặc dù, HCCB không xảy ra ở tất cả BN CHB hoặc LCB, nhưng hiếm có BN HCCB nào không có xơ gan. Có thể coi, HCCB là sự xuất hiện của tế bào gan ác tính ở những BN CHB. Trong nghiên cứu này, trong quần thể bệnh gan do nhiễm HBV, NEU là có giá trị cao trong nhận biết sự ung thư hóa/sự xuất hiện của HCCB với Se và Sp cao.

Kết quả chỉ ra sự giảm NEU ở BN CHB và LCB, nhưng tăng NEU ở BN HCCB gợi ý sự suy giảm miễn dịch chống virus ngoại lai trong CHB + LCB cũng như sự trốn thoát miễn dịch trong HCCB. Chỉ số NEU có giá trị phân biệt HCCB với các nhóm còn lại với giá trị AUC = 0,6332, p = 0,0011. Đáng chú ý, trong quần thể BN mắc bệnh gan do HBV, NEU có giá trị phân biệt HCCB với quần thể còn lại (CHB + LCB) với AUC = 0,9058, p < 0,0001.

KẾT LUẬN

Chỉ số NEU giảm ở BN CHB và LCB, nhưng tăng ở BN HCCB. NEU có giá trị cao trong phân biệt HCCB với các bệnh gan MT do nhiễm HBV như CHB và LCB. Đây là chỉ số không xâm lấn, chi phí thấp, triển khai thuận tiện và có ý nghĩa trong chẩn đoán sớm HCCB, đặc biệt ở quần thể NB mắc bệnh gan MT do HBV.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Patel A, Dossaji Z, Gupta K, et al. The epidemiology, transmission, genotypes, replication, serologic and nucleic acid testing, immunotolerance, and reactivation of Hepatitis B Virus. *Gastro Hep Advances*. 2024; 3(2):139-150.

2. Wang CY, Li S. Clinical characteristics and prognosis of 2887 patients with hepatocellular carcinoma: A single center 14 years experience from China. *Medicine*. 2019; 98(4).

3. Miller K, Barman P, Kappus M. Palliative care and end of life care in decompensated cirrhosis. *Clin Liver Dis (Hoboken)*. 2023; 22(1):10-13.

4. Cheng JY, Shan GY, Wan H, et al. Hepatitis B virus-induced cirrhosis: Mechanisms, global variations, and treatment advances. *World J Hepatol*. 2024; 16(12):1515-1523.

5. Li TY, Yang Y, Zhou G, et al. Immune suppression in chronic hepatitis B infection associated liver disease: A review. *World J Gastroenterol.* 2019; 25(27):3527-3537.

6. Tạ Việt Hưng, Nguyễn Trung Kiên, Trần Minh Đức. Đặc điểm chỉ số NLR, PLR máu ngoại vi ở bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan. *Tạp chí Y học Việt Nam*. 2024; 543(3).

7. Zhang F, Xia Y, Su J, et al. Neutrophil diversity and function in health and disease. *Signal Transduction and Targeted Therapy*. 2024; 9(1):343.

8. Nguyen MLT, Pham C, Le QV, et al. The diagnostic and prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio on gastric cancer patients. *Medicine (Baltimore)*. 2023; 102(31):e34357.