

## ĐẶC ĐIỂM ĐỘT BIẾN GEN PRE/S Ở BỆNH NHÂN NHIỄM HBV MẠN

Nguyễn Thị Cẩm Hương<sup>1</sup>, Lương Bắc An<sup>2</sup>, Nguyễn Quang Trung<sup>1</sup>, Hoàng Anh Vũ<sup>2</sup>, Phạm Thị Lệ Hoa<sup>1</sup>

### TÓM TẮT

**Đặt vấn đề:** Các đột biến vùng PreS/S gây thay đổi tính kháng nguyên của HBsAg, gây giảm khả năng nhận diện của kháng thể anti HBs đang được quan tâm tìm hiểu.

**Mục tiêu:** Mô tả tỷ lệ các đột biến vùng gen PreS/S của siêu vi viêm gan B (HBV) ở bệnh nhân viêm gan B mạn.

**Đối tượng - Phương pháp nghiên cứu:** Mô tả cắt ngang thực hiện tại BV. ĐH Y Dược TP.HCM từ 11/2019-12/2020. HBV DNA thực hiện bằng kỹ thuật real-time PCR và đột biến gen PreS/S bằng giải trình tự Sanger tại TT. Y sinh học phân tử.

**Kết quả:** Dân số gồm 200 bệnh nhân nhiễm HBV mạn, 64% nam, 60% HBeAg dương, 56% genotype B. Các đột biến điểm có tỷ lệ đáng kể vùng PreS gồm: E/D54A/N (26,8%), K57Q/K (25,8%), A60V (26,3%), D62S (25,8%), T125S/N/P (30,6%) và đột biến xóa PreS1 25,8%, xóa PreS2 16,7%. Đột biến vùng "quyết định kháng nguyên a" chiếm 33,5% (gồm I126T/N/S (16,5%), M133T/S/L/I (7%)) và gặp nhiều hơn ở nhóm có đồng hiện diện antiHBs (47,5% vs 30%, p=0,036). Tỷ lệ có đột biến vùng NSB, T epitope, B epitope, HLA2, "quyết định kháng nguyên a" cao hơn ý nghĩa ở genotype C.

**Kết luận:** Các đột biến điểm thường gặp và đột biến xóa của gen PreS1/preS2 của người nhiễm HBV được ghi nhận từ 20-30%, thay đổi theo genotype. Đột biến vùng "quyết định kháng nguyên a" có tỷ lệ cao hơn ở nhóm đồng hiện diện antiHBs.

**Từ khóa:** đột biến gen PreS/S, vùng quyết định kháng nguyên a, đồng hiện diện

### ABSTRACTS

#### CHARACTERISTICS OF PRE/S GENE MUTATIONS OF HBV IN CHRONIC HBV INFECTED PATIENTS

Nguyen Thi Cam Huong, Luong Bac An, Nguyen Quang Trung, Hoang Anh Vu, Pham Thi Le Hoa

\* Ho Chi Minh City Journal of Medicine \* Vol. 25 - No 1 - 2021: 109 - 114

**Background:** Mutations in PreS/S regions of HBV contribute on antigen presentation and neutralizing effects of anti HBs have been studying in on HBV predominant regions.

**Objectives:** Describe the characteristics of mutations in PreS/S gene of HBV.

**Methods:** This cross-sectional study was conducted at the University medical center at HCM city from 11/2019 to 12/2020. HBV DNA quantification were done by real-time PCR, PreS/S gene mutations by Sanger direct sequencing and HBV genotyping by sequences of S gene at the Center for Molecular Biomedicine.

**Results:** 200 chronic HBV infected patients were included, 64% were males, 60% HBeAg positive, 56% HBV genotype C. The most common point mutations in PreS gene were: K57Q/K (25.8%), E/D54A/N (26.8%), A60V (26.3%), D62S (25.8%), T125S/N/P (30.6%). PreS1 deletion was found in 25.8% and PreS2 deletion in 16.7%. The rate of mutated detection on "a determinant" was 33.5%, predominated at I126T/N/S (16.5%) and M133T/S/L/I (7%). Mutation on NSB, T epitope, B epitope, HLA2 and "a determinant" had significantly higher rates in genotype C. The rate of mutations detected on "a determinant" region was higher in HBV patients with anti HBs positive (47.5% vs 30%, p=0.036).

**Conclusions:** Some common point mutations on PreS/S gene were defined in 20-30% of patients with

<sup>1</sup>Bộ Môn Nhiễm, Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh  
Tác giả liên lạc: TS.BS. Nguyễn Thị Cẩm Hương

<sup>2</sup>Trung tâm Y sinh học Phân tử  
Email: dr\_camhuong@ump.edu.vn

*chronic HBV infections and distributed differently by HBV genotype. The rate of mutations in "a determinant" region was significantly higher in HBV patients with anti HBs co-existence.*

**Key words:** mutations on PreS/S gene, a determinant region, anti HBs co-existence

## ĐẶT VẤN ĐỀ

Nhiễm siêu vi viêm gan B (HBV) mạn hiện nay vẫn còn là vấn đề sức khỏe toàn cầu với 240 triệu người nhiễm mạn tính, là nguyên nhân quan trọng gây xơ gan và ung thư gan. Trong 4 gen cấu trúc chính, cấu trúc, gen S (gồm đoạn PreS1, PreS2 và S) được xem là có vai trò quan trọng trong phản ứng miễn dịch. Vùng Pre-S1 (acid amin 1-119) có vai trò tương tác với các epitope của lympho T và B. Vùng PreS2 (55 acid amin từ 120-174) cùng với PreS1 giữ vai trò gắn kết HBV vào tế bào gan. Vùng S (mã hóa cho protein S, 227 acid amin từ 1-227) chứa vùng quyết định kháng nguyên chính "a" (a determinant), giữ vai trò quan trọng trong cấu trúc kháng nguyên bề mặt, gây đáp ứng miễn dịch và phản ứng với kháng thể anti HBs. HBsAg còn là kháng nguyên được ứng dụng trong các test phát hiện và đo lường phản ứng miễn dịch bảo vệ với HBV. Các đột biến trên gen PreS/S gây thay đổi tính kháng nguyên của HBsAg, giảm khả năng phát hiện của bộ kit kháng thể và của tế bào miễn dịch, giảm hiệu quả bảo vệ của antiHBs do chúng ngừa đang được các nhà khoa học và cộng đồng quan tâm tìm hiểu. Matsuo J (2017) đã phát hiện 4 ca có đột biến xóa PreS trong 21 bệnh nhân Việt Nam đồng nhiễm genotype B4 và C<sup>(1)</sup>. Theo nghiên cứu trên 250 bệnh nhân Việt Nam nhiễm HBV của nhóm Bùi Thị Tôn Thất (2017), có 8,1% được phát hiện có đột biến tại vùng "quyết định kháng nguyên a" (2,2% là P120S/T, 2,2% I/T126S/A và 3% M133L/T)<sup>(2)</sup>. Nhóm nghiên cứu đột biến trên gen PreS/S của Kim HS (2018) trên 258 bệnh nhân Việt Nam cũng đã tìm thấy có đến 152 đột biến bất kỳ trên vùng "a" và 260 đột biến ngoài vùng "a", phổ biến nhất là K122R tìm thấy trên người nhiễm genotype B<sup>(3)</sup>. Đặc điểm các đột biến ở vùng PreS/S này chưa được khảo sát đủ ở bệnh nhân Việt Nam nhiễm HBV mạn với genotype phổ biến là B và C.

## Mục tiêu

Mô tả đặc điểm đột biến trên vùng gen PreS/S của siêu vi viêm gan B ở bệnh nhân viêm gan B mạn.

## ĐỐI TƯỢNG-PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### Đối tượng nghiên cứu

Bệnh nhân nhiễm HBV mạn khám định kỳ tại phòng khám Viêm gan bệnh viện (BV) Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh từ tháng 11/2019 đến 12/2020, có mẫu huyết thanh được lưu của nghiên cứu đột biến precore và basal core promoter từ 2013.

### Tiêu chuẩn chọn

Nhiễm HBV mạn có HBsAg (+) >6 tháng, HBeAg dương hay âm, có HBV DNA >3 log cps/mL.

### Tiêu chuẩn loại trừ

Có biến chứng ung thư biểu mô tế bào gan (HCC).

### Phương pháp nghiên cứu

### Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu cắt ngang mô tả.

### Biến số khảo sát

Tuổi, giới, HBV genotype (B và C), HBeAg, HBV DNA, HBsAg định lượng, đột biến điểm trên gen S, PreS1, preS2; đột biến trên các đoạn gen đặc hiệu của PreS (NTCP, HSP 70, S promoter, NBS, T cell epitope, B cell epitope), của gen S (Pre-a, a determinant và Post a, HLA-I, HLA-II) và đột biến xóa đoạn gen PreS1 hay preS2.

### Định nghĩa biến số khảo sát

Đột biến điểm trên PreS/S: có thay thế 1 acid amin đã biết bằng 1 acid amin khác tại vị trí nhất định, biểu diễn bằng: Không có (WT), có đột biến (MT: aa thay thế - vị trí aa - aa được thay thế).

Đột biến trên đoạn chức năng đặc hiệu: khi

có ít nhất 1 đột biến trên mỗi đoạn và ghi nhận số lượng đột biến trong đoạn.

**Kỹ thuật đo lường**

*Các xét nghiệm*

HBeAg: kỹ thuật ECLIA, trên máy miễn dịch Cobas e (Roche); HBsAg định lượng: kỹ thuật miễn dịch điện hóa phát quang, thuốc thử Elecsys HBsAgII Quant - Roche, khoảng định lượng từ 0,05-52.000 IU/mL; HBV DNA định lượng: kỹ thuật realtime PCR, ngưỡng phát hiện >300 cps/mL, hệ thống PCR MX 3005P (thuốc thử AccuPid HBV quantification); thực hiện tại khoa xét nghiệm BV ĐH Y Dược TP.HCM.

*Xác định kiểu gen và đột biến điểm hay vùng trên PreS/S*

Kỹ thuật giải trình tự Sanger, bộ kit BigDye terminator V3.1. Sản phẩm giải trình tự được điện di mao quản trên hệ thống ABI3500 Genetic Analyzer (Applied Biosystems, USA). Phân tích dữ liệu giải trình tự bằng phần mềm CLC Main Workbench (QIAGEN, Germany) với trình tự tham chiếu lần lượt cho kiểu gen B là AB073846 và kiểu gen C là X04615.

**Phân tích số liệu**

Phần mềm SPSS 25.0. Tỷ lệ % để mô tả phân bố giá trị định tính và so sánh bằng phép kiểm chi bình phương hay Fisher’s Exact. Giá trị trung vị và khoảng tứ phân vị để mô tả phân bố các giá trị liên tục và so sánh bằng phép kiểm Mann-Whitney U. Mức ý nghĩa thống kê p <0,05.

**Y đức**

Nghiên cứu này được thông qua bởi Hội đồng Đạo đức trong nghiên cứu Y sinh học Đại học Y Dược TP. HCM, số 119/HĐĐĐ, ngày 14/02/2020.

**KẾT QUẢ**

Có 200 bệnh nhân viêm gan B mạn được thực hiện giải trình tự vùng gen PreS/S, 64% là nam, trung vị tuổi là 40 (IQR=29-51), 56% nhiễm genotype B, 60% có HBeAg dương, trung vị (IQR) của HBsAg là 3,53 (2,99-4,23) log IU/mL và của HBV DNA là 7,08 (5,69-8,15) log cps/mL

(Bảng 1). Giải trình tự gen vùng PreS1 được 190 ca và vùng PreS2 được 186 ca, xác định genotype được 198 ca.

**Đặc điểm đột biến vùng PreS1/PreS2 ở bệnh nhân viêm gan B mạn**

Tỷ lệ các đột biến được trình bày trong Bảng 2, Bảng 3 theo thứ tự trên trình tự gen. Các đột biến điểm được ghi nhận trên PreS1 với tỉ lệ đáng kể gồm: Q10K/H (16,3%), D27G/S (14,2%), H/N48Y/K (14,7%), E/D54A/N (26,8%), K57Q/K (25,8%), A60V (26,3%), D62S (25,8%). Đột biến xóa đoạn PreS1 ghi nhận ở 25,8%.

**Bảng 1:** Phân bố các đột biến thường gặp vùng PreS1 (n=190)

Đột biến vùng PreS1 (aa 1-119)	n (%)
Q10K/H	31 (16,3)
D27G/S	27 (14,2)
G35R/K	20 (10,5)
N39K/E/N/G/D	9 (4,7)
L45R/F	8 (4,2)
H/N48Y/K	28 (14,7)
N51Y/T/S/Q	56 (29,5)
E/D54A/N	51 (26,8)
K57Q/K	49 (25,8)
A60V	50 (26,3)
D62S	49 (25,8)
Đột biến xóa đoạn PreS1 (có)	49 (25,8)
NTCP (aa2-48)	96 (50,5)
≥ 2 đột biến	31 (16,3)
HSP70 (aa74-118)	129 (67,9)
≥ 2 đột biến	58 (30,5)
S promoter (aa 66-111)	134 (70,5)
≥ 2 đột biến	122 (64,1)
NBS (aa 103-127)	86 (45,3)
≥ 2 đột biến	17 (17,9)
T cell epitope (aa21-30, 52-67)	66 (34,7)
≥4 đột biến	47 (24,7)
B cell epitope (aa12-47, 72-78, 94-117)	92 (48,4)
≥2 đột biến	62 (32,6)

Tình trạng có ≥1 đột biến trên các đoạn chức năng đặc hiệu của gen PreS1 cũng thường gặp: 67,9% có đột biến trên đoạn HSP70; 70,5% trên S promoter, 50,5% trên NTCP, 45,3% trên NBS, 48,4% trên B cell epitope và 34,7% trên T cell epitope. Đặc biệt có đến 24,7% vùng T cell epitope được ghi nhận có cùng lúc số lượng ≥4

đột biến (Bảng 1).

**Các đột biến trên đoạn PreS2 (aa 120-174)**

Các đột biến điểm trên PreS2 có tỉ lệ đáng kể là Q121R/K (5,4%), T125S/N/P (30,6%), F147V/L (8,1%). Đột biến xóa đoạn PreS2 chiếm 16,7%.

**Đặc điểm đột biến trên gen S ở bệnh nhân viêm gan B mạn**

*Bảng 2: Phân bố các đột biến thường gặp trên gen S (n=200)*

Đột biến trên gen S (aa 1- 227)	n (%)
Các đột biến điểm trên gen S	
V14A/G/Q	20 (10)
L21S	57 (28,5)
N40S/K	16 (8)
G44E/V	29 (14,5)
T47A/E/V/K	14 (7)
P/L49L/R/H	11 (5,5)
S53L	69 (34,5)
C76Y/T/W	21 (10,5)
Y100C/F	10 (5)
Q101R/K/H	11 (5,5)
P120S/T	12 (6)
R122K	17 (8,5)
I126T/N/S	33 (16,5)
M133T/S/L/I	14 (7)
T189I	11 (5,5)
M198I/M	37 (18,5)
Y200F/W	10 (5)
S210K/N/R/S	74 (37)
L213I/M	13 (6,5)
C221R/Y	10 (5)
V224A/V	21 (10,5)
Đột biến trên vùng chức năng của gen S (có ≥1)	
Đột biến vùng MHR (aa 100-169) (có ≥1)	
Pre-a (aa100-119)	34 (17)
Vùng a (aa 124-148)	67 (33,5)
Post a (aa 149-169)	37 (18,5)
HLA-I (aa 87-98, 186-197, 215-223)	51 (25,5)
HLA-II (aa97-106, 171-179, 206-215)	94 (47)
≥2 đột biến	31 (15,5)

Các đột biến điểm trên gen S khá đa dạng, chiếm tỷ lệ trội hơn là L21S (28,5%), S53L (34,5%), I126T/N/S (16,5%) và S210K/N/R/S (37%). Đáng chú ý là có đến 33,5% có ít nhất 1 đột biến điểm trên vùng "quyết định kháng nguyên a" (aa 124-148) (Bảng 2).

**Yếu tố liên quan với đột biến trên PreS/S**

Không có khác biệt ý nghĩa về tỷ lệ có đột biến trên PreS1 và PreS2 theo nhóm tuổi >40 và giới. Ngược lại, tỷ lệ có đột biến trên gen S thuộc vùng pre a determinant (24% vs 10%, p=0,008), post a determinant (24% vs 13%, p=0,045) và vùng HLA-1 (35% vs 16%, p=0,002) đều cao hơn ý nghĩa ở nhóm ≥40 tuổi.

Ở genotype C, tỷ lệ đột biến cao hơn ý nghĩa so với genotype B tại các vùng NSB (62,5% vs 32,7%), T epitope (57,5% vs 18,2%), B epitope (65% vs 36,4%), HLA2 (80,2% vs 22,3%), a determinant (41,9% vs 27,7%). Ngược lại, genotype B có tỷ lệ đột biến vùng HSP70 (73,6% vs 60%) cao hơn (Bảng 3).

*Bảng 3: Phân bố đột biến vùng PreS/S theo genotype (n=198)*

Vùng có đột biến	Genotype		p
	B (n=112)	C (n=86)	
HSP70	81 (73,6)	48 (60)	0,047
S promoter	83 (75,5)	51 (63,7)	0,081
NSB	36 (32,7)	50 (62,5)	<0,001
T cell epitope	20 (18,2)	46 (57,5)	<0,001
B cell epitope	40 (36,4)	52 (65)	0,001
HLA1	28 (25)	21 (24,4)	0,93
HLA2	25 (22,3)	69 (80,2)	<0,001
a determinant	31 (27,7)	36 (41,9)	0,037

**Liên quan giữa đột biến gen S và đồng hiện diện anti HBs**

Tỷ lệ có đột biến vùng "a determinant" ở nhóm có đồng hiện diện anti HBs cao hơn ý nghĩa so với nhóm không có antiHBs (47,5% so với 30%, p=0,036).

*Bảng 4: Phân bố đột biến vùng a determinant của gen S ở các nhóm anti HBs*

Đột biến vùng a determinant	AntiHBs		p
	Dương (n= 40)	Âm (n= 160)	
Có ≥1	19 (47,5)	48 (30)	0,036
Không	21 (52,5)	112 (70)	

**BÀN LUẬN**

Dân số nghiên cứu gồm 200 bệnh nhân nhiễm HBV mạn có trung vị tuổi là 40 (IQR=29-51), 56% nhiễm genotype B có thể đại diện cho ở dân số nhiễm HBV mạn nhưng phái nam (64%) trong nghiên cứu chiếm nhiều hơn so với dân số

chung. Tỷ lệ genotype B trong nghiên cứu tương đương với dân số nhiễm HBV mạn của Trần Thiện Tuấn Huy (2004)<sup>(4)</sup> (51% genotype B) nhưng thấp hơn nhiều so với tỷ lệ genotype B (85,3%) trong dân số của Dunford L (2012)<sup>(5)</sup>. Do mục tiêu tìm đột biến nên nghiên cứu không chọn bệnh nhân có HBV DNA âm tính hay quá thấp do vậy trung vị HBV DNA (7,08, IQR=5,69-8,15 log cps/mL) cao hơn dân số nhiễm HBV mạn chung. Vì vậy các tỷ lệ đột biến PreS/S trong nghiên cứu này chỉ phản ánh cho nhóm nhiễm HBV có HBV DNA dương (HBV DNA >3 log cps/mL).

### Về đặc điểm đột biến gen PreS/S

Các đột biến điểm được tìm thấy với tỉ lệ đáng kể là các đột biến E/D54A/N 26,8%, K57Q/K 25,8%, A60V (26,3%), D62S (25,8%) thuộc vùng T cell epitope, và các đột biến điểm vùng NTCP dao động từ 5-16% (Bảng 1), tỷ lệ có đột biến xóa đoạn PreS1 là 25,8% và xóa đoạn PreS2 là 16,7%. Trong nghiên cứu gồm 114 bệnh nhân Việt Nam của tác giả Trần Thiện Tuấn Huy năm 2003<sup>(6)</sup> cũng không ghi nhận đột biến ở bệnh nhân dưới 20 tuổi, tỷ lệ đột biến chung vùng PreS là 36% gồm có đột biến xóa và đột biến điểm ở vùng PreS1, PreS2, thường gặp ở genotype B và C hơn so với các genotype khác.

Đột biến ở vùng T cell epitope và B cell epitope liên quan đến biến đổi đặc tính miễn dịch của HBsAg. Theo Bauer T (2002)<sup>(7)</sup> đột biến vùng này gây tăng hoạt tính của tế bào T trợ giúp (liên quan với MHC) trên tế bào lympho T và B; gây giảm khả năng gắn kết của phức hợp trình diện kháng nguyên MHC nhóm I vào bề mặt tế bào gan giúp virus HBV trốn thoát khỏi sự giám sát và hoạt động thải trừ của miễn dịch.

Tỷ lệ có ít nhất 1 đột biến điểm vùng "quyết định kháng nguyên a" chiếm đến 33,5%. Đột biến ở vùng "quyết định kháng nguyên a" làm mất hiệu quả trung hòa của antiHBs đã được nhắc đến ở bệnh nhân nhiễm HBV có đồng hiện diện antiHBs (Chen BF 2018)<sup>(8)</sup>. Nghiên cứu này lần đầu tại Việt Nam tìm thấy liên quan giữa hiện diện đồng thời antiHBs và đột biến thuộc

vùng "quyết định kháng nguyên a", ghi nhận tỷ lệ có đột biến ở vùng "quyết định kháng nguyên a" ở nhóm có đồng hiện diện antiHBs là 47,5% cao hơn so với nhóm nhiễm HBV mạn không có antiHBs là 30%,  $p=0,036$  (Bảng 4). Các đột biến điểm được chúng tôi ghi nhận hàng đầu trong vùng "quyết định kháng nguyên a" này là: I126T/N/S 16,5%, M133T/S/L/I 7% (Bảng 2).

Nghiên cứu của Kim HS (2018) cũng đã mô tả đột biến ở các vị trí acid amin 120, 123, 126, 129, 130, 133, 134, 137, 139, 140, và 143-145 tương tự các phát hiện của nghiên cứu này<sup>(3)</sup>. Tác giả Qin Y (2018) cũng cho rằng đột biến tại vị trí 126 là 1 trong 8 đột biến quan trọng được xem như đột biến "trốn thoát vắc-xin" gây giảm hiệu quả chương trình chủng ngừa<sup>(9)</sup>. Chủng chứa các đột biến này có thể đe dọa cho người đã có kháng thể do chủng ngừa vắc-xin hay phòng ngừa bằng HBIG. Đặc biệt ở nghiên cứu này đột biến G145R (thường được nhắc tới trong chủng trốn thoát vắc xin) được ghi nhận rất ít (0,5%), điều này cũng tương tự trong công bố của tác giả Bùi Thị Tôn Thất với (0,7% có G145R)<sup>(2)</sup>.

Kết quả của nghiên cứu cũng tìm thấy một số yếu tố như nhóm tuổi lớn (>40) có liên quan với các đột biến vùng Pre-a determinant, post a determinant, HLA-I có thể do vùng này chịu áp lực miễn dịch kéo dài và được chọn lọc dần theo thời gian nhiễm HBV.

Một số đột biến vùng chức năng đặc biệt có phân bố thay đổi theo genotype. Genotype C có tỷ lệ đột biến vùng NSB, T epitope, B epitope, HLA-II, a determinant cao hơn so với genotype B (Bảng 3). Theo tác giả Chen BF (2018), một số nghiên cứu ghi nhận tỷ lệ đột biến điểm ở vùng gen preS cao hơn ở genotype C, đặc biệt ở bệnh nhân có biến chứng HCC<sup>(8)</sup>.

### KẾT LUẬN

Các đột biến điểm thường gặp trên gen PreS/S, tỷ lệ có đột biến trên vùng chức năng đặc hiệu và đột biến xóa PreS1 ở người nhiễm HBV mạn được ghi nhận từ 20-30%, khác nhau theo

genotype và nhóm tuổi >40. Đột biến ở vùng "quyết định kháng nguyên a" gặp ở 33,5% và có tỷ lệ cao hơn ở nhóm đồng hiện diện anti HBs.

### TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Matsuo J, Son HD, Yamamoto C, Nagashima S (2017). Clustering infection of hepatitis B virus genotype B4 among residents in Vietnam, and its genomic characters both intra- and extra- family. *PLoS ONE*, 12(7):e0177248.
2. Bui Thi Ton That, Tran Thanh Tan, Nghiem My Ngoc, Rahman P (2017). Molecular characterization of hepatitis B virus in Vietnam. *BMC Infect Dis*, 17(1):601.
3. Kim HS, Chen X, Xu M, Yan C et al (2018). Frequency of hepatitis B surface antigen variants (HBsAg) in hepatitis B virus genotype B and C infected East-and Southeast Asian patients: Detection by the Elecsys® HBsAg II assay. *Journal of Clinical Virology*, 103:48-56.
4. Tran Thien Tuan Huy, Ushijima H, Vo Xuan Quang, Trinh Thi Ngoc et al (2004). Characteristics of core promoter and precore stop codon mutants of hepatitis B virus in Vietnam. *J Med Virol*, 74:228-236.
5. Dunford L, Carr MJ, Dean J, Nguyen Linh Thuy, et al (2012). A Multicentre Molecular Analysis of Hepatitis B and Blood-Borne Virus Coinfections in Viet Nam. *PLoS ONE*, 7(6):e39027.
6. Tran Thien Tuan Huy, Ushijima H, Win KM, Luengrojanakul P (2003). High Prevalence of Hepatitis B Virus Pre-S Mutant in Countries Where It Is Endemic and Its Relationship with Genotype and Chronicity. *Journal of Clinical Microbiology*, 14(2):5449-5455.
7. Bauer T, Weinberger K, Jilg W (2002). Variants of Two Major T Cell Epitopes Within the Hepatitis B Surface Antigen Are Not Recognized by Specific T Helper Cells of Vaccinated Individuals. *Hepatology*, 35:455-465.
8. Chen BF (2018). Hepatitis B virus pre-S/S variants in liver diseases. *World J Gastroenterol*, 24(14):1507-1520.
9. Qin Y, Liao P (2018). Hepatitis B virus vaccine breakthrough infection: surveillance of S gene mutants of HBV. *Acta Virologica*, 62:115 – 121.

Ngày nhận bài báo:	08/12/2020
Ngày nhận phản biện nhận xét bài báo:	20/02/2021
Ngày bài báo được đăng:	10/03/2021