

Đánh giá giá trị của Cystatin C huyết thanh trong ước tính mức lọc cầu thận ở bệnh nhân xơ gan điều trị tại Bệnh viện Đà Nẵng

Nguyễn Thành Trung^{1*}, Trần Xuân Chương²

¹Nghiên cứu sinh Trường Đại học Y - Dược, Đại học Huế

²Trường Đại học Y - Dược, Đại học Huế

Tóm tắt

Mục tiêu: Đánh giá giá trị của cystatin C huyết thanh trong ước tính mức lọc cầu thận (GFR- Glomerular Filtration Rate) ở bệnh nhân xơ gan đang điều trị tại Khoa Nội Tiêu hóa, Bệnh viện Đà Nẵng. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu cắt ngang có phân tích được thực hiện trên 101 bệnh nhân xơ gan và 115 đối tượng khỏe mạnh làm nhóm chứng. Các chỉ số sinh hóa bao gồm nồng độ creatinin và cystatin C huyết thanh được định lượng; GFR được ước tính theo công thức CKD-EPI 2021 sử dụng creatinin-cystatin C. Mối liên quan giữa các biến số liên tục được đánh giá bằng hệ số tương quan Pearson. Giá trị chẩn đoán được xác định qua phân tích đường cong ROC với diện tích dưới đường cong (AUC), độ nhạy và độ đặc hiệu. Phân tích thống kê được thực hiện bằng phần mềm SPSS phiên bản 22.0. **Kết quả:** Tuổi trung bình của bệnh nhân xơ gan là $57,6 \pm 11,3$ tuổi; nam giới chiếm 77,2%. Nồng độ cystatin C huyết thanh trung bình là $1,3 \pm 0,5$ mg/L. Không ghi nhận sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về nồng độ cystatin C giữa các nhóm tuổi và giới. Cystatin C có tương quan nghịch rất chặt chẽ với eGFR theo công thức CKD-EPI creatinin-cystatin C ($r = -0,902$; $p < 0,001$), mạnh hơn creatinin ($r = -0,699$; $p < 0,001$). Ở nhóm bệnh nhân có $GFR < 60$ ml/phút/1,73 m², cystatin C với điểm cắt $> 1,5$ mg/L cho độ nhạy 91,3%, độ đặc hiệu 98,7% và AUC-ROC = 0,988 ($p < 0,001$), cao hơn so với creatinin (AUC-ROC = 0,905; độ nhạy 87,0%; độ đặc hiệu 89,7%; $p < 0,001$). Trong nhóm $GFR 60 - 89$ ml/phút/1,73 m², cystatin C tiếp tục cho thấy giá trị tiên lượng tốt, với điểm cắt tối ưu là $> 1,02$ mg/L, cystatin C huyết thanh đạt độ nhạy 95,6%, độ đặc hiệu 93,9%, và AUC-ROC = 0,991 ($p < 0,001$), tốt hơn creatinin huyết thanh. **Kết luận:** Cystatin C huyết thanh là một chỉ điểm sinh học có giá trị cao trong đánh giá suy giảm mức lọc cầu thận ở bệnh nhân xơ gan, vượt trội hơn creatinin về độ nhạy, độ đặc hiệu và khả năng phát hiện sớm rối loạn chức năng thận.

Từ khóa: Cystatin C huyết thanh, mức lọc cầu thận, xơ gan.

Evaluation of the clinical value of serum cystatin C in estimating glomerular filtration rate in cirrhosis patients treated at Da Nang Hospital

Nguyen Thanh Trung^{1*}, Tran Xuan Chuong²

¹PhD Students of Hue University of medicine and Pharmacy, Hue University

²Hue University of medicine and Pharmacy, Hue University

Background: To evaluate the clinical utility of serum cystatin C in estimating glomerular filtration rate (GFR) in cirrhosis patients treated at the Department of Gastroenterology, Da Nang Hospital. **Materials and methods:** A cross-sectional analytical study was conducted involving 101 patients with liver cirrhosis and 115 healthy individuals as the control group. Serum levels of creatinine and cystatin C were quantitatively measured; GFR was estimated using the 2021 CKD-EPI equation incorporating both creatinine and cystatin C. Correlations between continuous variables were assessed using Pearson's correlation coefficient. Diagnostic performance was analyzed via receiver operating characteristic (ROC) curves, with area under the curve (AUC), sensitivity, and specificity reported. Statistical analysis was performed using SPSS software version 22.0. **Results:** The mean age of cirrhotic patients was 57.6 ± 11.3 years, with males accounting for 77.2%. The mean serum cystatin C concentration was 1.3 ± 0.5 mg/L. No statistically significant differences in cystatin C levels were observed across age or gender groups. Serum cystatin C showed a strong inverse correlation with estimated GFR based on the CKD-EPI creatinine-cystatin C equation ($r = -0.902$; $p < 0.001$), which was stronger than that of creatinine ($r = -0.699$; $p < 0.001$). Among patients with $GFR < 60$ ml/min/1.73 m², cystatin C demonstrated excellent diagnostic performance, with a cutoff value of > 1.5 mg/L yielding 91.3%

* Tác giả liên hệ: Nguyễn Thành Trung, Email: bstrungtcbb2016@gmail.com

Ngày nhận bài: 17/12/2024; Ngày đồng ý đăng: 10/06/2025; Ngày xuất bản: 25/09/2025

DOI: 10.34071/jmp.2025.5.11

sensitivity, 98.7% specificity, and an AUC-ROC of 0.988 ($p < 0.001$), outperforming creatinine (AUC-ROC = 0.905; sensitivity = 87.0%; specificity = 89.7%; $p < 0.001$). In the subgroup with GFR 60–89 ml/min/1.73 m², cystatin C also showed superior prognostic value; at the optimal cutoff > 1.02 mg/L, it achieved a sensitivity of 95.6%, specificity of 93.9%, and AUC-ROC of 0.991 ($p < 0.001$), again surpassing serum creatinine. Conclusion: Serum cystatin C is a highly valuable biomarker for assessing reduced glomerular filtration rate in patients with liver cirrhosis. It demonstrates superior sensitivity, specificity, and early detection capability for renal dysfunction compared to creatinine.

Keywords: Serum cystatin C, glomerular filtration rate, cirrhosis.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Xơ gan là bệnh phổ biến ở nước ta và trên thế giới. Các bệnh về gan nói chung và xơ gan nói riêng đứng thứ 5 ở Đông Nam Á và đứng thứ 12 trên toàn cầu về nguyên nhân tử vong vào năm 2020. Xơ gan được định nghĩa là giai đoạn cuối của quá trình xơ hóa tiến triển ảnh hưởng không hồi phục đến cấu trúc và chức năng của gan, đồng thời gây ra một số biến chứng lâm sàng và giảm tuổi thọ. Các nguyên nhân gây xơ gan thường được ghi nhận bao gồm viêm gan do vi-rút (vi-rút viêm gan B và C), rượu và viêm gan nhiễm mỡ không do rượu (NASH). Xơ gan chiếm khoảng 2% tỷ lệ tử vong và 1,5% DALY (tuổi thọ điều chỉnh theo tình trạng khuyết tật) trên toàn thế giới. Theo nghiên cứu gánh nặng bệnh tật toàn cầu, khoảng 1,3 triệu ca tử vong ở nữ giới và 0,9 triệu ca tử vong ở nam giới có liên quan đến xơ gan vào năm 2017 [1].

Một trong những biến chứng thường gặp và có ảnh hưởng lớn đến tiên lượng của bệnh nhân xơ gan là suy giảm chức năng thận. Tăng áp lực tĩnh mạch cửa ở bệnh nhân xơ gan dẫn đến tình trạng giảm thể tích tuần hoàn hiệu quả, thay đổi huyết động học và tái phân phối lưu lượng máu qua thận, gây giữ muối – nước và làm giảm mức lọc cầu thận (GFR). Nếu không được phát hiện và can thiệp kịp thời, những thay đổi huyết động này sẽ kích hoạt các hệ thống điều hòa như hệ renin - angiotensin - aldosterone, vasopressin, endothelin và hệ thần kinh giao cảm, từ đó dẫn đến hội chứng gan - thận (HRS) với tiên lượng rất xấu [2].

Việc chẩn đoán sớm suy giảm chức năng thận ở bệnh nhân xơ gan đóng vai trò then chốt trong tiên lượng và điều trị. Tuy nhiên, việc sử dụng các chỉ số và công thức đánh giá chức năng thận hiện tại ở bệnh nhân xơ gan gặp không ít khó khăn. Creatinin huyết thanh, chỉ dấu được sử dụng phổ biến nhất có thể đánh giá thấp mức độ suy thận ở bệnh nhân xơ gan. Điều này là do sự giảm tổng hợp creatine tại gan, khối lượng cơ giảm và tình trạng suy dinh dưỡng, dẫn đến khoảng cách ngày càng lớn giữa giá trị creatinin huyết thanh và chức năng thận thực sự [3].

Cystatin C (CysC) là một protein có trọng lượng phân tử thấp, không bị glycosyl hóa, được sản xuất liên tục với tốc độ ổn định bởi tất cả các tế bào có nhân trong cơ thể. Từ năm 1994, CysC đã được đề xuất như một chất chỉ điểm thay thế đáng tin cậy trong việc đánh giá mức lọc cầu thận. CysC được lọc tự do qua cầu thận, sau đó được tái hấp thu hoàn toàn và phân hủy tại các tế bào ống lượn gần mà không được tái bài tiết vào tuần hoàn. Trái ngược với creatinin, cysC không bị ảnh hưởng bởi các yếu tố nhân khẩu học và khối lượng cơ bắp. Những đặc tính này làm cho cysC ước tính chính xác chức năng thận ở bệnh nhân xơ gan. Do đó, việc đo cysC huyết thanh có thể là sự thay thế tốt cho Cr huyết thanh để đánh giá chức năng thận ở những bệnh nhân này [4]. Vì vậy chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài: **“Đánh giá giá trị của cystatin C huyết thanh trong ước tính mức lọc cầu thận ở bệnh nhân xơ gan điều trị tại Bệnh viện Đà Nẵng”** với mục tiêu:

1. Xác định nồng độ cystatin C huyết thanh ở bệnh nhân xơ gan tại Bệnh viện Đà Nẵng
2. Đánh giá giá trị của cystatin C huyết thanh trong việc ước tính mức lọc cầu thận ở đối tượng nghiên cứu.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu: nghiên cứu được thực hiện trên tổng số 216 đối tượng, chia thành hai nhóm:

- Nhóm bệnh: Gồm 101 bệnh nhân được chẩn đoán xơ gan, đang điều trị và theo dõi tại Khoa Nội Tiêu hóa, Bệnh viện Đà Nẵng.

- Nhóm chứng: Gồm 115 đối tượng khỏe mạnh đến khám sức khỏe tại Bệnh viện Đà Nẵng, có tuổi và giới tương đương với nhóm bệnh.

2.1.1. Tiêu chuẩn chọn nhóm bệnh

- Bệnh nhân được chẩn đoán xơ gan dựa trên biểu hiện lâm sàng và cận lâm sàng, phù hợp với hai hội chứng điển hình: Hội chứng tăng áp lực tĩnh mạch cửa và hội chứng suy tế bào gan [2].

- Tuổi ≥ 18 .

- Đồng thuận tham gia nghiên cứu.

2.1.2. Tiêu chuẩn chọn nhóm chứng

- Đối tượng đến khám sức khỏe định kỳ, được đánh giá là hoàn toàn khỏe mạnh qua khám lâm sàng và cận lâm sàng.

- Tuổi và giới tương đương với nhóm bệnh.

- Có đồng thuận tham gia nghiên cứu.

2.1.3. Tiêu chuẩn loại trừ nhóm bệnh

- Mặc các bệnh lý cấp tính hoặc các tình trạng ảnh hưởng đến nồng độ cystatin C như: cường giáp, suy giáp, đang điều trị corticoid.

- Có bệnh lý thận thực thể được xác định qua siêu âm (u thận, thận đa nang, sỏi thận, tắc nghẽn đường tiết niệu), hoặc có suy thận do bệnh lý khác (tăng huyết áp, đái tháo đường).

- Đang sử dụng thuốc có thể ảnh hưởng đến nồng độ creatinin huyết thanh như cimetidine, ranitidine, trimethoprim,...

- Không đồng ý tham gia nghiên cứu.

2.1.4. Phương pháp lấy mẫu và phân tích

- Các xét nghiệm được thực hiện tại Khoa Sinh hóa - Bệnh viện Đà Nẵng.

- Mỗi đối tượng được yêu cầu nhịn ăn 12 giờ trước khi lấy 2 ml máu tĩnh mạch. Mẫu máu được ly tâm để tách huyết thanh.

- Creatinin huyết thanh được định lượng bằng phương pháp động học Jaffe, sử dụng hệ thống Cobas 600 Analyzer (Roche).

- Cystatin C huyết thanh được định lượng bằng phương pháp đo độ đục hạt latex (latex turbidimetry), trên hệ thống Cobas 6000, sử dụng thuốc thử Gentian Cystatin C (Roche).

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu được thiết kế theo phương pháp cắt ngang có phân tích.

2.2.2. Cỡ mẫu

Chọn mẫu thuận tiện trong thời gian nghiên cứu, trên các đối tượng đáp ứng tiêu chuẩn chọn mẫu.

2.2.3. Nội dung nghiên cứu

- Khảo sát đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu: tuổi, giới, chỉ số nhân trắc.

- Đánh giá các chỉ số chức năng thận: Nồng độ creatinin huyết thanh (Scr), nồng độ cystatin C huyết thanh (ScysC).

- Ước tính mức lọc cầu thận theo công thức CKD-EPI 2021, dựa vào creatinin-cystatin C.

- Đánh giá hệ số tương quan Pearson giữa Scr, ScysC và các giá trị eGFR.

- Phân tích đường cong ROC: Xác định điểm cắt tối ưu, diện tích dưới đường cong (AUC), độ nhạy và độ đặc hiệu của Scr, ScysC và eGFR trong dự báo suy giảm GFR.

2.2.4. Hình thức thu thập số liệu

Sử dụng bệnh án mẫu, trích xuất số liệu từ hồ sơ bệnh án nội trú, bảng theo dõi lâm sàng và kết quả xét nghiệm của bệnh nhân tại Khoa Nội Tiêu hóa trong thời gian nghiên cứu.

2.2.5. Phân tích và xử lý số liệu

Dữ liệu được nhập và xử lý bằng phần mềm thống kê SPSS phiên bản 22.0. Các phương pháp thống kê mô tả, so sánh trung bình, phân tích tương quan và ROC được sử dụng nhằm đánh giá mối liên quan và hiệu quả chẩn đoán của các chỉ số khảo sát.

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Có tất cả 101 bệnh nhân xơ gan nhập viện tại khoa Nội Tiêu hóa, Bệnh viện Đà Nẵng trong thời gian nghiên cứu.

3.1. Đặc điểm chung: Giới: Nam 77,2%, nữ 22,8%. Tỷ lệ nam/nữ ~ 3,4 /1.

Bảng 1. Đặc điểm nhóm nghiên cứu theo tuổi và giới

Chỉ số	Nhóm nghiên cứu	Nhóm bệnh (n = 101)		Nhóm chứng (n = 115)		p
		n	%	n	%	
Tuổi	<50	18	17,8	43	37,4	So sánh
	50 -59	42	41,6	45	39,1	< 0,05
	60 - 69	30	29,7	11	9,6	< 0,001
	≥ 70	11	10,9	16	13,9	> 0,05
	TB ± SD	57,6 ± 11,3		54,7 ± 11,0		> 0,05
Giới	Nam	78	77,2	51	44,3	< 0,001
	Nữ	23	22,8	64	55,7	

Tuổi trung bình của đối tượng nghiên cứu là 57,6 ± 11,3 tuổi, dao động từ 21 đến 83 tuổi. Phân bố theo nhóm tuổi cho thấy nhóm 50 - 59 tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất (41,6%), tiếp theo là nhóm 60 - 69 tuổi (29,7%).

3.2. Nồng độ cystatin C huyết thanh và mức lọc cầu thận ở bệnh nhân xơ gan

3.2.1. Nồng độ cystatin C huyết thanh ở đối tượng nghiên cứu

Bảng 2. Nồng độ cystatin C huyết thanh ở đối tượng nghiên cứu

Cystatin C	Nhóm bệnh nhân xơ gan (n = 101) (a)		Nhóm chứng (n = 115) (b)		p
	Nhóm nghiên cứu	n	%	n	%
	Tăng	67	66,3	0	0
	Không	34	33,7	115	100,0
	TB ± SD	1,31 ± 0,52		0,84 ± 0,09	
	Trung vị (khoảng tứ phân vị)	1,18 (0,94 - 1,49)		0,85 (0,79-0,91)	

Trung vị nồng độ cystatin C ở nhóm xơ gan tăng cao hơn nhóm chứng có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$).
(Vì nồng độ cystatin C ở nhóm chứng là $0,84 \pm 0,09$, chúng tôi chọn mốc cystatin C $> 1,02$ là mốc tăng cystatin C).

3.2.2. Nồng độ cystatin C huyết thanh và mức lọc cầu thận ở bệnh nhân xơ gan

Bảng 3. Mức lọc cầu thận ở các nhóm nghiên cứu

Nhóm nghiên cứu	Nhóm bệnh (n = 101)	Nhóm chứng (n = 115)	p
GFR (ml/phút/1,73m ²)			
CKD-EPI 2021 dựa vào creatinin- cystatin C	77,26 (62,06 - 97,71)	102,08 (97,50 - 109,19)	< 0,001

Mức lọc cầu thận ước tính ở nhóm bệnh nhân xơ gan giảm có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng ($p < 0,001$).

Bảng 4. Mức lọc cầu thận theo nồng độ cystatin C huyết thanh

Nhóm nghiên cứu	Tăng cystatin C (n = 67)	Không tăng cystatin C (n = 34)	p
GFR (ml/phút/1,73m ²)			
CKD-EPI 2021 dựa vào creatinin- cystatin C	68,12 (50,13 - 77,94)	104,80 (96,38 - 113,76)	<0,001

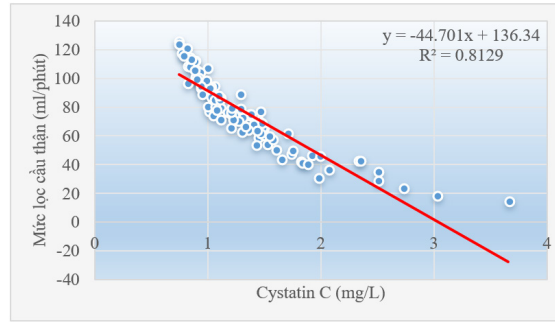
Ở nhóm bệnh nhân xơ gan, mức lọc cầu thận ước tính (eGFR) giảm rõ rệt ở những trường hợp có tăng nồng độ cystatin C huyết thanh so với nhóm không tăng cystatin C, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$).

3.2.3. Tương quan giữa nồng độ cystatin C huyết thanh với mức lọc cầu thận

Bảng 5. Tương quan giữa nồng độ cystatin C huyết thanh với GFR theo các công thức CKD-EPI 2021 dựa vào creatinin-cystatin C

Công thức ước tính GFR	Nồng độ creatinin		Nồng độ cystatin C	
	r	p	r	p
CKD-EPI 2021 dựa vào creatinin-cystatin C	- 0,699	< 0,001	- 0,902	< 0,001

Ở bệnh nhân xơ gan, nồng độ cystatin C huyết thanh cho thấy mối tương quan nghịch rất chặt chẽ với mức lọc cầu thận ước tính theo công thức CKD-EPI 2021 creatinin–cystatin C ($r = -0,902$; $p < 0,001$), mức độ tương quan này cao hơn đáng kể so với creatinin huyết thanh ($r = -0,699$; $p < 0,001$).



Biểu đồ 1. Tương quan giữa nồng độ cystatin C với GFR ước tính theo công thức CKD-EPI 2021 creatinin-cystatin C ở bệnh nhân xơ gan

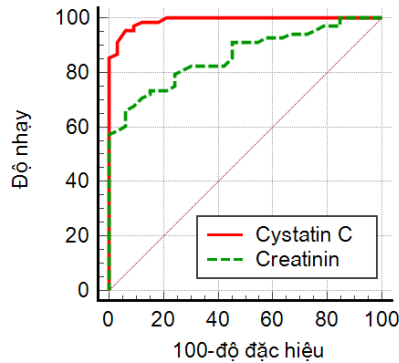
Phương trình tương quan: MLCT (ml/phút) = -44,75 x cystatin C + 136,34.

3.3. Giá trị của cystatin C huyết thanh trong dự báo giảm mức lọc cầu thận ở bệnh nhân xơ gan

Bảng 6. Độ nhạy, độ đặc hiệu, diện tích dưới đường cong ROC của cystatin C trong dự báo giảm nhẹ GFR (60-90 ml/phút)

Chỉ số	Dự báo giảm GFR <90 ml/phút						p
	Điểm cắt	Độ nhạy	Độ đặc hiệu	Giá trị dự báo dương tính	Giá trị dự báo âm tính	AUC ROC	
Creatinine()	> 74	66,2	93,9	10,92	0,36	0,860	< 0,001
Cystatin C (mg/L)	> 1,02	95,6	93,9	15,77	0,05	0,991	< 0,001

Với điểm cắt tối ưu là >1,02 mg/L, cystatin C huyết thanh đạt độ nhạy 95,6%, độ đặc hiệu 93,9%, và AUC-ROC = 0,991 (p < 0,001), cho thấy khả năng dự báo giảm nhẹ mức lọc cầu thận (<90 ml/phút/1,73 m²) tốt hơn creatinin huyết thanh.



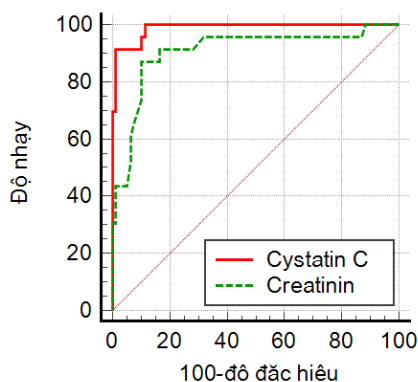
Biểu đồ 2. Giá trị của cystatin C trong dự báo giảm GFR< 90 ml/phút

Cystatin C tốt hơn creatinin trong dự báo giảm mức lọc cầu thận < 90ml/phút, p < 0,001.

Bảng 7. Độ nhạy, độ đặc hiệu, AUC-ROC của cystatin C trong dự báo giảm GFR < 60 ml/phút/1,73m² theo CKD-EPI 2021 creatinin- cystatin C

Chỉ số	Dự báo giảm GFR <60 ml/phút						p
	Điểm cắt	Độ nhạy	Độ đặc hiệu	Giá trị dự báo dương tính	Giá trị dự báo âm tính	AUC ROC	
Creatinine()	> 89	87,0	89,7	8,48	0,15	0,905	< 0,001
Cystatin C (mg/L)	> 1,5	91,3	98,7	71,22	0,09	0,988	< 0,001

Với điểm cắt tối ưu là >1,5 mg/L, cystatin C huyết thanh cho độ nhạy 91,3%, độ đặc hiệu 98,7%, và AUC-ROC đạt 0,988 (p < 0,001), cho thấy giá trị chẩn đoán cao trong dự báo giảm mức lọc cầu thận < 60 ml/phút/1,73 m² (bệnh thận mạn) theo công thức CKD-EPI 2021 creatinin–cystatin C. So sánh với creatinin huyết thanh (độ nhạy 87,0%; độ đặc hiệu 89,7%; AUC-ROC = 0,905; p < 0,001).



Biểu đồ 3. Giá trị của cystatin C trong dự báo giảm GFR < 60 ml/phút/1,73m²
Cystatin C tốt hơn creatinin trong dự báo giảm mức lọc cầu thận < 60ml/phút, p < 0,05.

4. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm chung

* Đặc điểm về tuổi

Tuổi trung bình của bệnh nhân trong nghiên cứu là $57,6 \pm 11,3$, tương đồng với các nghiên cứu trước đó như Phạm Thị Quế (56,9 tuổi) [5], Huỳnh Đình Vũ Thảo (57,4 $\pm$ 10,2 tuổi) [6] và Võ Thị Mỹ Dung (57,0 $\pm$ 13,7 tuổi) [7]. Nhóm tuổi phổ biến nhất là 50 - 59, chiếm 41,6%, phù hợp với tỷ lệ ghi nhận bởi Phạm Thị Quế (39,9%) và Huỳnh Đình Vũ Thảo (44,6%) [5, 6]. Đây là khoảng tuổi thường xuất hiện rõ các triệu chứng của xơ gan, phản ánh tính chất tiến triển âm thầm và mạn tính của bệnh. Trong nghiên cứu của chúng tôi có ít bệnh nhân trên 70 tuổi chiếm tỷ lệ 10,9%.

* Đặc điểm về giới

Trong nghiên cứu của chúng tôi, nam giới chiếm 77,2%, nữ giới chiếm 22,8%, tương ứng với tỷ lệ nam/nữ khoảng 3,4:1. Tỷ lệ này cao hơn nhẹ so với nghiên cứu của Võ Thị Mỹ Dung (70,34%) [7] và thấp hơn so với các nghiên cứu của Phạm Thị Quế (89,74%) [5] và Huỳnh Đình Vũ Thảo (83,9%) [6]. Sự khác biệt giữa các nghiên cứu tuy có dao động nhưng đều cho thấy xu hướng nam giới chiếm ưu thế rõ rệt. Nguyên nhân chủ yếu được cho là liên quan đến thói quen sử dụng rượu bia - yếu tố nguy cơ hàng đầu trong bệnh căn xơ gan - vốn phổ biến ở nam giới hơn nữ, qua đó góp phần giải thích sự phân bố giới tính không đồng đều trong các nghiên cứu về xơ gan.

4.2. Nồng độ cystatin C huyết thanh và mức lọc cầu thận ở đối tượng nghiên cứu

4.2.1. Nồng độ cystatin C huyết thanh ở các đối tượng nghiên cứu

Trong nghiên cứu này, chúng tôi sử dụng dữ liệu nhóm chứng từ nghiên cứu của Đặng Anh Đào [8], được thực hiện tại Bệnh viện Đà Nẵng trên các đối tượng có sức khỏe bình thường và mức lọc cầu thận

bình thường.

Kết quả cho thấy nồng độ cystatin C huyết thanh ở bệnh nhân xơ gan là 1,18 mg/L. Không ghi nhận sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các nhóm tuổi hay giới tính. Tuy nhiên, nồng độ cystatin C ở bệnh nhân xơ gan cao hơn có ý nghĩa so với nhóm chứng là 0,85 (0,79 - 0,91) mg/L ($p < 0,001$). Điều này phù hợp với nghiên cứu của Đỗ Thị Thanh Thủy [9], khi so sánh giữa nhóm bệnh nhân xơ gan và nhóm người khỏe mạnh, cũng ghi nhận sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về nồng độ cystatin C ($p < 0,05$).

Ngoài ra, nhiều nghiên cứu quốc tế cũng khẳng định giá trị phân biệt rõ rệt của cystatin C trong các giai đoạn tổn thương thận ở bệnh nhân xơ gan. Lei và cộng sự báo cáo rằng nồng độ CysC ở bệnh nhân xơ gan mất bù có tổn thương thận cấp ($2,4 \pm 1,0$ mg/L) cao hơn đáng kể so với nhóm không tổn thương thận ($0,8 \pm 0,1$ mg/L) và nhóm chứng ($0,7 \pm 0,1$ mg/L) [10]. Tương tự, nghiên cứu của Gomaa và cộng sự ghi nhận giá trị trung bình của cysC ở nhóm hội chứng gan thận ($2,62 \pm 0,45$ mg/L) cao hơn so với nhóm xơ gan có chức năng thận bình thường ($0,93 \pm 0,10$ mg/L) và nhóm chứng ($0,74 \pm 0,08$ mg/L) [11].

Cystatin C là một protein trọng lượng phân tử thấp (~13.350 Da), được sản xuất ổn định bởi tất cả các tế bào có nhân, lọc tự do qua cầu thận, tái hấp thu và chuyển hóa hoàn toàn tại ống lượn gần, không bài tiết qua nước tiểu. Nhờ đặc điểm sinh học này, nồng độ CysC huyết thanh phản ánh chính xác mức lọc cầu thận. Nhiều nghiên cứu ở cả người lớn và trẻ em đã chứng minh cystatin C là chỉ dấu đánh giá GFR tốt hơn creatinin huyết thanh [10].

4.2.2. Nồng độ cystatin C huyết thanh và mức lọc cầu thận ở bệnh nhân xơ gan

Đánh giá chức năng thận là bước then chốt trong quản lý lâm sàng bệnh nhân xơ gan - nhóm đối tượng có nguy cơ cao tổn thương thận do các rối loạn huyết

động, viêm toàn thân và sử dụng thuốc. Mức lọc cầu thận (GFR) hiện là chỉ số phản ánh chính xác nhất chức năng lọc của thận, đóng vai trò nền tảng trong chẩn đoán, phân giai đoạn bệnh thận mạn (CKD) và điều chỉnh liều thuốc thải trừ qua thận.

Trong nghiên cứu này, công thức CKD-EPI 2021 tích hợp cả creatinin và cystatin C - được khuyến cáo bởi KDIGO và KDOQI - được áp dụng nhằm nâng cao độ chính xác trong ước tính GFR [12].

Kết quả cho thấy nồng độ cystatin C huyết thanh có mối tương quan nghịch chặt chẽ với GFR, vượt trội hơn so với creatinin huyết thanh. GFR trung bình ở bệnh nhân xơ gan giảm rõ rệt so với nhóm chứng (Bảng 3), đặc biệt thấp hơn ở nhóm có tăng cystatin C so với nhóm không tăng cystatin C ($p < 0,001$, Bảng 4).

Những phát hiện này phù hợp với các nghiên cứu trước. Trần Thái Thanh Tâm và cộng sự (2017) ghi nhận tương quan nghịch giữa cystatin C và GFR ($r = -0,51$; $p < 0,001$), mạnh hơn creatinin ($r = -0,49$) [13]. Herget-Rosenthal và cộng sự [14] cho thấy cystatin C phát hiện suy thận cấp sớm hơn creatinin trung bình 1,5 ngày theo tiêu chí RIFLE. Le Bricon và cộng sự [15] cũng ghi nhận độ nhạy và độ đặc hiệu của cystatin C trong phát hiện GFR < 80 ml/phút/1,73 m² lần lượt đạt 88% và 97%, vượt trội so với creatinin (48% và 100%).

Creatinin huyết thanh, tuy vẫn là chỉ số truyền thống, song độ chính xác bị hạn chế do chịu ảnh hưởng bởi nhiều yếu tố ngoài thận như khối cơ, tuổi, giới, chủng tộc và dinh dưỡng. Ở bệnh nhân xơ gan - thường có thiếu dưỡng cơ và giảm thể trạng - creatinin có xu hướng đánh giá thấp mức độ suy giảm chức năng thận [3].

Các phương pháp đo GFR trực tiếp như inulin, 51Cr-EDTA, iothexol hay 99mTc-DTPA dù có độ chính xác cao, nhưng tính ứng dụng lâm sàng còn hạn chế do chi phí và kỹ thuật [4]. Trong bối cảnh đó, cystatin C - một chất nội sinh ổn định, không chịu ảnh hưởng đáng kể bởi yếu tố ngoài thận - nổi bật như một chỉ số thay thế đáng tin cậy.

Tổng hợp các dữ liệu cho thấy cystatin C huyết thanh có độ tương quan ổn định với GFR, đồng thời vượt trội về độ nhạy, độ đặc hiệu và khả năng phát hiện sớm tổn thương thận so với creatinin. Do đó, cystatin C ngày càng được đề xuất như một chỉ điểm sinh học tiềm năng trong đánh giá chức năng thận ở bệnh nhân xơ gan - nhóm có nhiều hạn chế khi sử dụng creatinin làm chỉ số ước tính GFR.

4.2.3. Các công thức ước tính mức lọc cầu thận dựa vào creatinin, cystatin C huyết thanh

Hướng dẫn của KDIGO khuyến cáo sử dụng creatinin huyết thanh như xét nghiệm khởi đầu để ước tính mức lọc cầu thận (GFR), trong khi cystatin C được khuyến nghị sử dụng khi cần đánh giá lại GFR

nhằm hỗ trợ quyết định lâm sàng chính xác hơn [16].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, nồng độ cystatin C huyết thanh cho thấy mối tương quan nghịch rất chặt chẽ với GFR ước tính theo công thức CKD-EPI 2021 kết hợp creatinin-cystatin C ($r = -0,902$; $p < 0,001$), vượt trội so với creatinin ($r = -0,699$; $p < 0,001$) (Bảng 5, Biểu đồ 1). Điều này cho thấy cystatin C - nhờ ít chịu ảnh hưởng bởi các yếu tố ngoài thận - giúp cải thiện độ chính xác trong ước tính GFR ở bệnh nhân xơ gan.

Các nghiên cứu quốc tế cũng khẳng định ưu thế của cystatin C:

Adachi và cộng sự (2015) so sánh các công thức GFR với độ thanh thải inulin ở 14 bệnh nhân xơ gan và cho thấy eGFR-cys chính xác hơn eGFR-creatinin. Ngoài ra, eGFR-cys có liên quan độc lập với tiên lượng sống còn [17].

El-Makarem và cộng sự nghiên cứu 120 bệnh nhân xơ gan do HCV tại Ai Cập, sử dụng độ thanh thải creatinin làm chuẩn. Công thức CKD-EPI creatinin-cystatin C đạt sai số thấp nhất (7,5 ml/phút/1,73 m²) và vẫn duy trì độ chính xác cao ở GFR ≥ 60 ml/phút/1,73 m² [18].

Omar M và cộng sự cho thấy cystatin C và các công thức dựa trên cysC có tương quan tốt nhất với GFR đo bằng xạ hình 99mTc-DTPA ở 70 bệnh nhân chuẩn bị ghép gan, dù creatinin huyết thanh còn trong giới hạn bình thường [3].

Một phân tích tổng hợp trên 1.119 đối tượng từ 5 nghiên cứu khác nhau chứng minh rằng công thức kết hợp Cr-CysC cho độ chính xác cao hơn so với công thức chỉ dựa vào một chỉ dấu, đặc biệt hữu ích trong xác nhận chẩn đoán bệnh thận mạn [4].

Velayudham B và cộng sự so sánh các công thức MDRD-4, CKD-EPI-creatinin, CKD-EPI-cystatin C, và CKD-EPI kết hợp ở 65 bệnh nhân Child-Pugh C. Kết quả cho thấy công thức CKD-EPI creatinin-cystatin C có độ chính xác cao nhất ($P30 = 78\%$), sai số thấp nhất ($-2,3$ ml/phút/1,73 m²), và tương quan mạnh nhất với GFR đo bằng 99mTc-DTPA ($r = 0,90$), trong khi CKD-EPI-cystatin C có hiệu suất thấp hơn đôi chút [12].

Tóm lại, phần lớn các nghiên cứu đều khẳng định rằng GFR ước tính bằng công thức kết hợp creatinin-cystatin C có độ chính xác cao, tương quan tốt hơn với GFR thực đo, và có giá trị lâm sàng vượt trội, đặc biệt ở nhóm bệnh nhân xơ gan.

4.2.4. Giá trị của cystatin C huyết thanh trong dự báo giảm mức lọc cầu thận

Kết quả nghiên cứu cho thấy cystatin C huyết thanh là chỉ số có giá trị vượt trội so với creatinin trong dự báo giảm mức lọc cầu thận (GFR). Ở nhóm bệnh nhân có GFR < 60 ml/phút/1,73m², với điểm cắt $> 1,5$ mg/L, cystatin C đạt độ nhạy 91,3%, độ

đặc hiệu 98,7% và diện tích dưới đường cong ROC (AUC-ROC) là 0,988 ($p < 0,001$), cao hơn đáng kể so với creatinin (AUC-ROC = 0,905; độ nhạy 87,0%; độ đặc hiệu 89,7%, $p < 0,001$). Ở nhóm bệnh nhân có GFR trong khoảng 60–89 ml/phút/1,73 m², cystatin C với điểm cắt >1,02 mg/L tiếp tục cho thấy giá trị tiên lượng tốt (độ nhạy 95,6%, độ đặc hiệu 93,9%, AUC-ROC = 0,991; $p < 0,001$), nhấn mạnh khả năng phát hiện sớm mức giảm nhẹ GFR khi sử dụng công thức CKD-EPI 2021 kết hợp creatinin-cystatin C tốt hơn creatinin huyết thanh.

Các kết quả này phù hợp với nghiên cứu của Đỗ Thị Thanh Thủy, ghi nhận AUC của cystatin C trong phát hiện GFR < 90 ml/phút/1,73 m² là 93,4%, cao hơn creatinin (87,8%) với ý nghĩa thống kê $p < 0,01$. Ở cả hai giới, cystatin C đều vượt trội về độ nhạy và độ đặc hiệu, đặc biệt ở nam giới (94,1% và 93,5%) so với creatinin (81,9% và 79,6%) [9].

Tương tự, nghiên cứu của Delanaye và cộng sự trên bệnh nhân nặng cho thấy cystatin C có mối tương quan mạnh với độ thanh thải creatinin 24 giờ ($r = 0,832$; $p < 0,001$), với AUC-ROC đạt 0,927 (95% CI: 0,861–0,994), vượt xa creatinin (AUC = 0,694) [19].

Một phân tích tổng hợp trên 46 nghiên cứu với tổng cộng 3.703 bệnh nhân ở nhiều độ tuổi xác nhận hệ số tương quan trung bình giữa cystatin C và GFR là $r = 0,816$ (95% CI: 0,804–0,826), cao hơn so với creatinin ($r = 0,742$). Trong số 997 cá thể có dữ liệu ROC, AUC trung bình của cystatin C là 0,926 (95% CI: 0,892–0,960), trong khi creatinin chỉ đạt 0,837 (95% CI: 0,796 - 0,878) [20].

Tổng hợp các bằng chứng trong và ngoài nước cho thấy cystatin C huyết thanh là chỉ điểm sinh học có độ chính xác cao, đáng tin cậy trong phát hiện sớm và phân tầng mức độ suy giảm GFR, với ưu thế rõ rệt về độ nhạy, độ đặc hiệu và giá trị tiên lượng thể hiện qua AUC-ROC. Do đó, cystatin C được xem là công cụ bổ trợ hữu hiệu cho creatinin trong đánh giá chức năng thận, đặc biệt trong các bối cảnh lâm sàng có nguy cơ che lấp tổn thương thận sớm như ở bệnh nhân xơ gan.

5. KẾT LUẬN

Cystatin C huyết thanh là một chỉ điểm sinh học có giá trị cao trong đánh giá suy giảm mức lọc cầu thận (GFR) ở bệnh nhân xơ gan. So với creatinin, cystatin C cho độ nhạy, độ đặc hiệu và diện tích dưới đường cong ROC vượt trội trong việc phát hiện sớm suy giảm chức năng thận, bao gồm cả giai đoạn giảm nhẹ ($60 \leq \text{GFR} < 90 \text{ ml/phút/1,73 m}^2$) và giảm rõ rệt ($\text{GFR} < 60 \text{ ml/phút/1,73 m}^2$), khi sử dụng công thức ước tính CKD-EPI 2021 dựa trên creatinin – cystatin C huyết thanh.

Tuyên bố về xung đột lợi ích

Các tác giả khẳng định không có xung đột lợi ích đối với các nghiên cứu, tác giả, và xuất bản bài báo.

Tuyên bố về y đức

Nghiên cứu đã được Hội đạo đức nghiên cứu y sinh học Trường Đại học Y - Dược, Đại học Huế thông qua theo Quyết định số H2022/503 ngày 20/10/2022.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. GBD 2017 Cirrhosis Collaborators. The global, regional, and national burden of cirrhosis by cause in 195 countries and territories, 1990–2017: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* 2020, 5, 245–266.
2. Trần Văn Huy. Hội chứng gan thận. Giáo trình sau đại học Bệnh học gan mật tụy. Nhà xuất bản Đại học Huế. 2018; tr.116-125.
3. Omar M, Abdel-Razek W, Abo-Raia G, Assem M, El-Azab G. Evaluation of serum cystatin C as a marker of early renal impairment in patients with liver cirrhosis. *Int J Hepatol.* 2015:309042.
4. Lesley A Inker, Christopher H Schmid, Hocine Tighiouart, John H Eckfeldt, Harold I Feldman, Tom Greene, et al. CKD-EPI Investigators. Estimating glomerular filtration rate from serum creatinin and cystatin C. *N Engl J Med.* 2012; 367(1):20–29.
5. Phạm Thị Quế. Nghiên cứu tổn thương thận cấp chức năng ở bệnh nhân xơ gan. Luận văn thạc sĩ Y học, Đại học Y Hà Nội. 2020.
6. Huỳnh Đình Vũ Thảo. Đặc điểm và giá trị tiên lượng của tổn thương thận cấp ở bệnh nhân xơ gan. Luận văn Chuyên khoa cấp II, Đại học Y Dược Huế. 2022.
7. Võ Thị Mỹ Dung. Tỷ lệ tổn thương thận cấp và tiên lượng tử vong ở bệnh nhân xơ gan mất bù. Luận án tiến sĩ Y học, Đại học Y Dược thành phố Hồ Chí Minh. 2017.
8. Đặng Anh Đào. Nghiên cứu mức lọc cầu thận bằng cystatin C huyết thanh ở bệnh nhân tiền đái tháo đường và đái tháo đường típ 2. Luận án Tiến sĩ y học, Đại học Y Dược Huế. 2019.
9. Đỗ Thị Thanh Thủy, Giáng Thị Mộng Huyền. Đánh giá độ lọc cầu thận (GFR) bằng phương pháp đo Cystatin C huyết thanh trên bệnh nhân xơ gan. *Y Học Thành phố Hồ Chí Minh.* 2014; Tập 18, Số 1-2014: 563 - 569.

10. Lei Lei, Liang Ping Li, Zhen Zeng, Jing Xi Mu, Xue Yang, Chao Zhou, Zhi Lan Wang, et al. Value of urinary KIM-1 and NGAL combined with serum Cys C for predicting acute kidney injury secondary to decompensated cirrhosis. *Sci Rep.* 2018; 8(1): 7962.
11. Goma SH, Shamseya MM, Madkour MA. Clinical utility of urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin and serum cystatin C in a cohort of liver cirrhosis patients with renal dysfunction: a challenge in the diagnosis of hepatorenal syndrome. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2019; 31(6): 692-702.
12. Balaraman Velayudham, Remi George Thomas, C Vasudevan, R P Senthilkumar, Thirumalvalavan, Murugesan. Serum cystatin C unmasks renal dysfunction in cirrhosis and performs better in estimation of glomerular filtration rate. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2020; 31(6): 1320-1330.
13. Trần Thái Thanh Tâm. Đánh giá độ lọc cầu thận bằng cystatin C huyết thanh ở bệnh nhân ghép thận, Luận án tiến sĩ y học, Đại học Y Dược Hồ Chí Minh. 2017.
14. Stefan Herget-Rosenthal, Günter Marggraf, Johannes Hüsing, Frauke Göring, Frank Pietruck, Onno Janssen, et al. Early detection of acute renal failure by serum cystatin C. *Kidney Int.* 2004;66:1115-1122.
15. Thierry Le Bricon, Isabelle Leblanc, Mourad Benlakehal, Cécile Gay-Bellile, Danielle Erlich, Said Boudaoud. Evaluation of renal function in intensive care: plasma cystatin C vs. creatinin and derived glomerular filtration rate estimates. *Clin Chem Lab Med.* 2005;43:953-957.
16. National Kidney Foundation. KDOQI Clinical practice guideline for diabetes and chronic kidney disease: 2012 update. *Am J Kidney Dis.* 2012; 60(5), pp. 850-886
17. Adachi M, Tanaka A, Aiso M, Takamori Y, Takikawa H. Benefit of cystatin C in evaluation of renal function and prediction of survival in patients with cirrhosis. *Hepatol Res.* 2015;45(13):1299-1306.
18. Mona Abd El-Rahman Abu El-Makarem, Mahmoud Mohamed Mousa, Lion Azer Ayaad, Hesham K. H. Keryakos. Comparative study of various glomerular filtration rate estimating equations in Egyptian patients with hepatitis C virus related liver cirrhosis: a single-center observational study. *Egyptian Liver Journal.* 2021;11:23.
19. Delanaye P, Lambermont B, Chapelle JP, Gielen J, Gerard P, Rorive G. Plasmatic cystatin C for the estimation of glomerular filtration rate in intensive care units. *Intensive Care Med.* 2004;30:980-983.
20. Dharnidharka VR, Kwon C, Stevens G. Serum cystatin C is superior to serum creatinin as a marker of kidney function: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis.* 2002; 40:221-6.