

NGHIÊN CỨU NỒNG ĐỘ PROTEIN S100 VÀ NSE HUYẾT THANH Ở BỆNH NHÂN NHỒI MÁU NÃO CẤP TẠI BỆNH VIỆN TRUNG ƯƠNG HUẾ

Hoàng Trọng Hanh*, Nguyễn Cửu Lợi², Lê Thị Phương Anh¹, Hoàng Khánh³

* Nghiên cứu sinh Trường Đại học Y Dược Huế, Đại học Huế

(1) Bệnh viện Trung ương Huế

(2) Trường Đại học Y Dược Huế

Tóm tắt

Mục tiêu: Khảo sát nồng độ protein S100 và NSE huyết thanh ở bệnh nhân nhồi máu não giai đoạn cấp. Tìm hiểu mối liên quan giữa nồng độ protein S100 và NSE máu với một số yếu tố nguy cơ khác như tuổi, giới, thể tích tổn thương trên chụp cắt lớp vi tính. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu 90 bệnh nhân nhồi máu não nhập viện tại khoa Hồi sức cấp cứu Bệnh viện Trung ương Huế và 100 chứng. Thu thập số liệu qua hồ sơ, bệnh án của bệnh nhân nhồi máu não. Nghiên cứu mô tả cắt ngang. Xử lý số liệu bằng phương pháp thống kê y học, với phần mềm SPSS 19.0. **Kết quả:** Trong nghiên cứu của chúng tôi nhóm bệnh có tuổi trung bình là $68,3 \pm 13,1$. (Tối đa: 90; Tối thiểu: 32). Tuổi đa số từ 61 đến 80 tuổi (48,9%) là đối tượng bệnh nhân lớn tuổi đã nghỉ hưu. Nồng độ trung bình của protein S100 và NSE ở nhóm bệnh lần lượt là $1,489 \pm 2,663$ (microgram/L); $38,36 \pm 34,46$ (ng/mL). Thể tích tổn thương càng lớn thì nồng độ protein S100 và NSE càng cao, có mối tương quan thuận giữa protein S100 và NSE với thể tích tổn thương, phương trình tương quan lần lượt là: $y = 20,6x + 67,71$ ($n=90$; $r=0,397$; $p<0,01$); $y = 1,441x + 43,104$ ($n=90$; $r=0,359$; $p<0,01$). Giá trị điểm cắt để tiên đoán khả năng sống còn của protein S100 và NSE trong nghiên cứu này lần lượt là 0,21 mcg/l và 20,45ng/ml. Giá trị tiên đoán khả năng sống còn (tử vong) của protein S100 cao hơn so với NSE. **Kết luận:** Nồng độ trung bình của protein S100 và NSE ở nhóm bệnh lần lượt là $1,489 \pm 2,663$ (microgram/L); $38,36 \pm 34,46$ (ng/mL). Giá trị điểm cắt để tiên đoán khả năng sống còn của protein S100 và NSE trong nghiên cứu này lần lượt là 0,21 mcg/l và 20,45ng/ml. Giá trị tiên đoán khả năng sống còn của protein S100 cao hơn so với NSE. Có mối tương quan thuận giữa protein S100 và NSE với thể tích tổn thương. Protein S100 và NSE có thể dùng để tiên lượng, theo dõi diễn tiến bệnh và thể tích tổn thương não.

Từ khóa: Tai biến mạch máu não, nhồi máu não, protein S100, NSE.

Abstract

SERUM S100 PROTEIN AND NSE CONCENTRATION IN PATIENTS WITH ACUTE CEREBRAL INFARCTION AT HUE CENTRAL HOSPITAL

Hoang Trong Hanh*, Nguyen Cuu Loi², Le Thi Phuong Anh¹, Hoang Khanh³

* PhD Students of Hue University of Medicine and Pharmacy - Hue University

(1) Hue Central Hospital

(2) Hue University of Medicine and Pharmacy

Objective: To make a survey of serum concentrations of S100 protein and NSE in patients with

- Địa chỉ liên hệ: Hoàng Trọng Hanh, * Email: hanhquy2006@yahoo.com.vn

- Ngày nhận bài: 6/10/2014 * Ngày đồng ý đăng: 8/11/2014 * Ngày xuất bản: 16/11/2014

acute cerebral infarction. To understand the relationship between serum S100 protein and NSE concentrations with some other risk factors such as age, sex, Glasgow Coma Scale, cerebral lesion volume on computerized tomography. **Subjects and Methods:** Study of 90 hospitalized patients with cerebral infarction at ICU of Hue Central Hospital and 100 controls. Data was collected through medical records of patients with acute cerebral infarction and control. The study method was cross-sectional and descriptive. Data was analysed by medical statistics and processed by the SPSS 19.0 software. **Results:** In our study group of patients with average age was 68.3 ± 13.1 . (Min: 32, Max: 90). Age of majority from 61 to 80 years (48.9%) are patients who were the retired elderly. The average concentration of S100 protein and NSE in patient group was 1.489 ± 2.663 (micrograms/L); 38.36 ± 34.46 (ng/mL), respectively. The greater volume of lesions was, the higher the concentration of S100 protein and NSE was. There was an agreement correlation between the S100 protein and NSE with lesion volume, the correlation equations respectively: $y = 20.6x + 67.71$ ($n = 90$; $r = 0.397$; $p < 0.01$); $y = 1.441x + 43.104$ ($n = 90$; $r = 0.359$; $p < 0.01$). Cut-off value to predict the survival of S100 protein and NSE in this study respectively 0.21 mcg/l and 20.45ng/ml. Predictive value of survival (death) of S100 protein is higher than NSE. **Conclusion:** The average concentration of S100 protein and NSE in patient group was 1.489 ± 2.663 (micrograms/L); 38.36 ± 34.46 (ng/mL), respectively. Cut-off value to predict the survival of S100 protein and NSE in this study respectively 0.21 mcg/l and 20.45ng/ml. Predictive value of survival of S100 protein is higher than NSE. There is positive correlation between NSE and S100 protein with lesion volume. S100 protein and NSE can be used to predict and monitor disease progression and the volume of brain lesions.

Key words: Stroke, acute cerebral infarction, S100 protein, NSE.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Tai biến mạch máu não là một bệnh lý do nhiều nguyên nhân khác nhau gây nên, tần suất mắc bệnh trong cộng đồng rất cao và ngày càng có xu hướng gia tăng trên thế giới cũng như ở Việt Nam [3]. Bệnh không những ảnh hưởng đến tinh thần và thể chất người bệnh mà còn là gánh nặng cho gia đình và xã hội vì những phí tổn cho điều trị, phục hồi và chăm sóc cho người bệnh là rất lớn.

Trong những năm gần đây, có nhiều kỹ thuật để nghiên cứu, theo dõi tai biến mạch máu não và dự đoán kết quả điều trị. Khám lâm sàng thần kinh là hữu ích khi chức năng thần kinh chưa bị tổn thương rộng nhưng ít giá trị trong đánh giá thể tích nhồi máu não hoặc những bệnh nhân hôn mê sau nhồi máu não. Những kỹ thuật chẩn đoán thần kinh học hiện đại như CT, MRI và siêu âm đã giúp các thầy thuốc lâm sàng xác định vị trí, thể tích của nhồi máu não và lập kế hoạch điều trị. Tuy nhiên, chẩn đoán hình ảnh lặp đi lặp lại hằng ngày là điều không thực tiễn. Vài kỹ thuật theo dõi đã được phát triển dựa trên việc đo lường các protein trong máu khác nhau, bao gồm NSE, myelin basic protein, và protein S100, ... Trong đó protein chất chỉ điểm tổn thương não có thể cho

phép xét nghiệm thường xuyên với nguy cơ tương đối thấp và vì vậy rất hiệu quả trong việc theo dõi diễn biến bệnh [7],[8].

Protein S100 là một calcium acid gắn protein được tìm thấy ở nồng độ cao trong tế bào thần kinh đệm và tế bào schwann. Protein S100 tồn tại ở những dạng khác nhau phụ thuộc vào đơn vị alpha và beta. Loại beta rất đặc hiệu cho tế bào não. Đơn vị Beta-beta có mặt ở trong tế bào thần kinh đệm và tế bào sao, loại alpha-beta chỉ có trong tế bào thần kinh đệm nhưng không có trong tế bào hình sao, trong khi loại alpha-alpha có trong sợi cơ, tim và thận. Protein S100 được chuyển hoá ở thận và bài tiết ra nước tiểu, có thời gian bán hủy sinh học là khoảng 2 giờ.

NSE (Neuron-specific enolase): enzyme enolase phân hủy đường gồm có 3 tiểu đơn vị khác nhau α , β và γ . Tiểu đơn vị α của enolase có ở trong nhiều loại mô của động vật có vú trong khi đó tiểu đơn vị β được tìm thấy ở trong cơ tim và sợi cơ vân. Dạng đồng phân enolase $\alpha\gamma$ và $\gamma\gamma$ mà được biết đến như là enolase đặc hiệu thần kinh hoặc γ -enolase phát hiện đầu tiên ở tế bào nội tiết thần kinh và tế bào thần kinh ở nồng độ cao.

Chúng tôi sử dụng protein S100 và NSE trong

máu giúp theo dõi, tiên lượng và chẩn đoán sớm nhồi máu não trong khi chưa thấy tổn thương trên chụp cắt lớp vi tính, [9],[10],[11]. Tại Việt Nam, chưa thấy có công trình nghiên cứu về vấn đề này. Chính vì vậy, để hiểu rõ hơn vấn đề này chúng tôi tiến hành nghiên cứu nồng độ protein S100 và NSE máu trong nhồi máu não giai đoạn cấp với mục tiêu:

- *Khảo sát nồng độ protein S100 và NSE huyết tương ở bệnh nhân nhồi máu não trong giai đoạn cấp.*

- *Tìm hiểu mối liên quan giữa nồng độ protein S100, NSE với tuổi, giới, thể tích tổn thương não, tiên lượng sống còn.*

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

90 bệnh nhân được chẩn đoán nhồi máu não bằng chụp CT scan hoặc MRI sọ não, nhập viện điều trị tại Khoa Hồi sức cấp cứu Bệnh viện Trung ương Huế từ tháng 4 năm 2011 đến tháng 2 năm 2014 và 100 chứng.

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm chung

Bảng 1. Đặc điểm chung

Giới	Nhóm bệnh		Nhóm chứng	
	N	Tỉ lệ %	N	Tỉ lệ %
Nam	53	58,9	59	59,0
Nữ	37	41,1	41	41,0
Tổng	90	100	100	100
Tuổi	Nhóm bệnh		Nhóm chứng	
	N	Tỉ lệ %	N	Tỉ lệ %
≤ 60	27	30,0	42	42
61-80	44	48,9	43	43
> 80	19	21,1	15	15
Tổng	90	100	100	100
p > 0,05				

Nhận xét: Ở nhóm bệnh và chứng, nam nhiều hơn nữ nhưng không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.

Trong nghiên cứu của chúng tôi nhóm bệnh có tuổi trung bình là 68,3±13,1 (Tối đa: 90; Tối thiểu: 32). Còn tuổi trung bình nhóm chứng là

2.2. Phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang.

Phương pháp thu thập số liệu: chọn 90 bệnh nhân nhồi máu não nhập viện tại Bệnh viện Trung ương Huế. Thu thập số liệu qua hồ sơ, bệnh án của bệnh nhân nhồi máu não và 100 chứng.

- Định lượng protein S100 và NSE máu theo kỹ thuật miễn dịch huỳnh quang phân cực (FPIA = Fluorescence Polarization Immunoassay) trên máy hóa sinh miễn dịch tự động Cobas 6000 tại Bệnh viện Trung ương Huế.

- Giá trị bình thường theo hãng sản xuất: Đối với protein S100 trong máu: 0,046-0,105microgram/L [9]. Nồng độ NSE trong máu: 15,7 – 17,0 ng/mL[9].

- Thể tích ổ tổn thương nhồi máu não được tính theo công thức sau:

$V = \frac{1}{2} \cdot a \cdot b \cdot c$ (a, b: đường kính lớn nhất vuông góc với nhau của khối giảm tỉ trọng trên một lát cắt lớn nhất. c : số lớp cắt liên tiếp nhau dày 10mm hoặc 5mm đối với hồ sau).

- Xử lý số liệu bằng phương pháp thống kê y học, với phần mềm SPSS 19.0. Sử dụng test t để so sánh giá trị trung bình của 2 tập số liệu.

64,8 ± 12,9.(Tối đa: 88; Tối thiểu: 33). Nhóm bệnh có tuổi đa số từ 61 đến 80 tuổi (48,9%) là đối tượng lớn tuổi đã nghỉ hưu nhưng không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p>0,05. Rối loạn ý thức trong nghiên cứu cao hơn không rối loạn ý thức.

3.2. Khảo sát nồng độ protein S100 và NSE huyết tương

Bảng 2. Liên quan giữa protein S100 và NSE với giới ở nhóm bệnh

Nồng độ TB	Giới	Nam (n=53)	Nữ (n=37)	p	Chung
S100 (microgram/L)		1,243±2,510	1,843±2,867	<0,05	1,489±2,663
NSE (ng/mL)		36,27±29,04	41,35±41,25	<0,05	38,36±34,46

Liên quan giữa protein S100 và NSE với giới thì nữ cao hơn nam sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

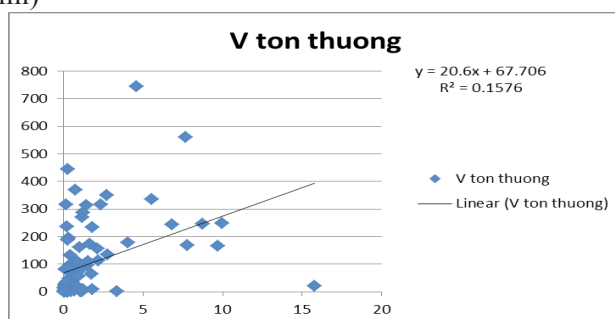
Bảng 3. Liên quan giữa protein S100 và NSE với nhóm sống và tử vong

Nồng độ	Sống/Tử vong	Sống (n=57)	Tử vong (n=33)	p
S100 (microgram/L)		0,991 ±1,893	2,350±3,501	< 0,05
NSE (ng/mL)		33,44 ± 34,07	46,86± 33,96	> 0,05

Nồng độ protein S100 và NSE ở nhóm tử vong cao hơn nhóm sống, đối với protein S100 sự khác nhau có ý nghĩa, còn NSE thì không.

- Tương quan giữa protein S100-NSE với thể tích tổn thương

Thể tích tổn thương (ml)

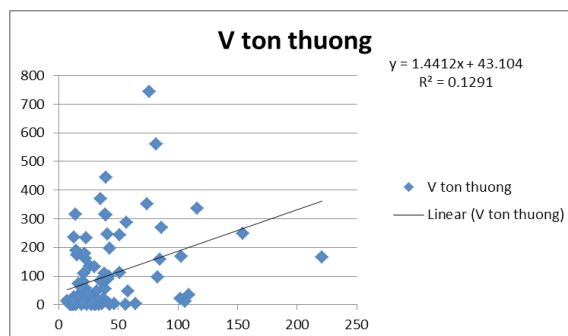


Nồng độ protein S100(mcg/L)

Biểu đồ 1. Đường hồi quy biểu diễn tương quan thuận giữa nồng độ protein S100 và thể tích tổn thương

Thể tích tổn thương càng lớn thì nồng độ protein S100 càng cao. Có mối tương quan thuận giữa protein S100 với thể tích tổn thương, phương trình tương quan: $y = 20,6x + 67,71$ ($n=90$; $r=0,397$; $p < 0,01$)

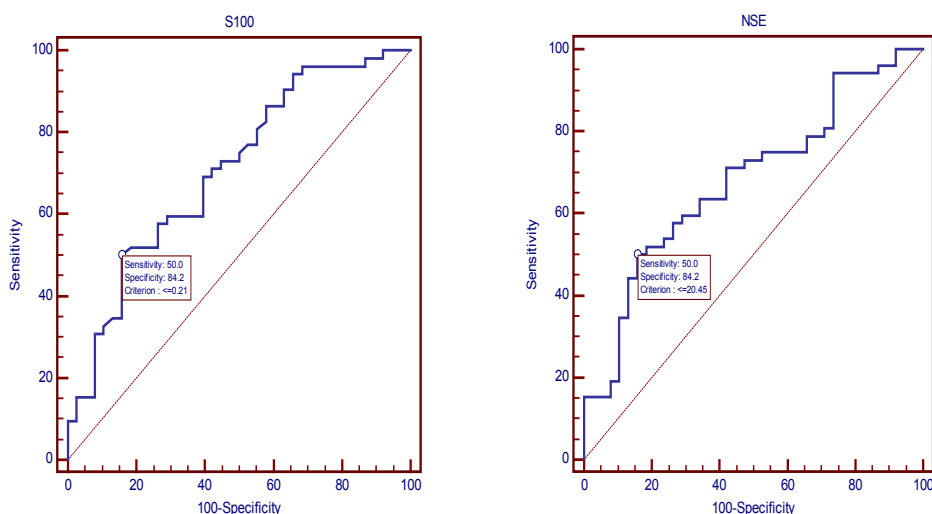
Thể tích tổn thương (ml)



Nồng độ NSE (ng/ml)

Biểu đồ 2. Đường hồi quy biểu diễn tương quan thuận giữa nồng độ NSE và thể tích tổn thương

Thể tích tổn thương càng lớn thì nồng độ NSE càng cao. Có mối tương quan thuận giữa NSE với thể tích tổn thương, phương trình tương quan: $y = 1,441x + 43,104$ ($n=90$; $r=0,359$; $p < 0,01$)



Biểu đồ 3. Biểu đồ biểu diễn đường cong ROC của protein S100 và NSE theo khả năng sống còn

Bảng 4. Độ nhạy, độ đặc hiệu của protein S100 và NSE

Giá trị	AUC	Khoảng tin cậy 95%	Điểm cắt	Độ nhạy	Độ đặc hiệu
S100 (microgram/L)	0,71	0,6-0,8	0,21	50,0	84,2
NSE (ng/mL)	0,68	0,57-0,78	20,45	50,0	84,2

Diện tích dưới đường cong (AUC) của protein S100 là 0,71 cao hơn so với 0,68 của NSE, giá trị tiên đoán khả năng sống còn (tử vong) của protein S100 cao hơn so với NSE. Giá trị điểm cắt để tiên đoán khả năng sống còn của protein S100 và NSE lần lượt là 0,21 mcg/l và 20,45ng/ml.

4. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm chung

Trong nghiên cứu của chúng tôi ở nhóm bệnh và chứng, nam nhiều hơn nữ nhưng không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.

Nhóm bệnh có tuổi trung bình là $68,3 \pm 13,1$ (Tối thiểu: 32; Tối đa: 90). Còn tuổi trung bình nhóm chứng là $64,8 \pm 12,9$ (Tối thiểu: 33; Tối đa: 88). Nhóm bệnh có tuổi đa số từ 61 đến 80 tuổi (48,9%) là đối tượng lớn tuổi đã nghỉ hưu nhưng không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$. Tuổi trung bình trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn nghiên cứu của Missler và cộng sự 44 bệnh nhân nhồi máu não (Tuổi trung bình 65,1 (Tối thiểu: 32; Tối đa: 87) [8]. Tỷ lệ có rối loạn ý thức cao có lẽ vì là những bệnh nặng mới vào khoa Hồi sức cấp cứu.

4.2. Khảo sát nồng độ protein S100 và NSE

Liên quan giữa protein S100 và NSE với giới thì nữ cao hơn nam sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Nồng độ trung bình của protein S100 và NSE ở nhóm bệnh lần lượt là $1,489 \pm 2,663$ (microgram/L); $38,36 \pm 34,46$ (ng/mL).

Nồng độ protein S100 và NSE ở nhóm tử vong cao hơn nhóm sống, đối với protein S100 sự khác nhau có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$), còn NSE thì không có ý nghĩa; phù hợp nghiên cứu của các tác giả nước ngoài rằng protein S100 đặc hiệu hơn NSE trong vấn đề tiên lượng bệnh nhân tử vong như Martens P et al nghiên cứu 64 bệnh nhân [7].

Tương quan giữa protein S100, NSE với thể tích tổn thương. Thể tích tổn thương càng lớn thì nồng độ protein S100 càng cao. Có mối tương quan thuận giữa protein S100 với thể tích tổn thương, phương trình tương quan: $y = 20,6x + 67,71$ ($n=90$; $r=0,397$; $p < 0,01$) tương tự kết quả của các tác giả nước ngoài như Edward C.Jauch và cộng sự nghiên cứu 359 bệnh nhân cho thấy nồng độ protein S100 tương quan thuận với thể tích tổn thương trên CT scan sọ não ($r=0,239$; $p < 0,0001$) [6]. Missler và cộng sự nghiên cứu 44 bệnh nhân

bị nhồi máu não cho thấy nồng độ protein S100 tương quan với thể tích tổn thương ($r = 0,75$; $p < 0,001$) [8].

Thể tích tổn thương càng lớn thì nồng độ NSE càng cao. Có mối tương quan thuận giữa NSE với thể tích tổn thương, phương trình tương quan: $y = 1,441x + 43,104$ ($n=90$; $r=0,359$; $p < 0,01$) tương tự kết quả của các tác giả nước ngoài, như Wu và cộng sự nghiên cứu 38 bệnh nhân bị nhồi máu não cho thấy nồng độ NSE tương quan với thể tích tổn thương ($r = 0,81$; $p < 0,01$) [12], Cunningham và cộng sự nghiên cứu 83 bệnh nhân bị nhồi máu não cho thấy nồng độ NSE tương quan với thể tích tổn thương ($r = 0,36$; $p = 0,001$) [4], Missler và cộng sự nghiên cứu 44 bệnh nhân bị nhồi máu não cho thấy nồng độ NSE tương quan thuận với thể tích tổn thương não ($r=0,37$; $p < 0,05$) [8]. Diện tích dưới đường cong (AUC) của protein S100 là 0,71 cao hơn so với 0,68 của NSE, giá trị tiên đoán khả

năng sống còn (tử vong) của protein S100 cao hơn so với NSE. Giá trị điểm cắt để tiên đoán khả năng sống còn của protein S100 và NSE lần lượt là 0,21 mcg/l và 20,45ng/ml.

5. KẾT LUẬN

Protein S100 và NSE ở giới nữ cao hơn nam ($p < 0,05$). Nồng độ trung bình của protein S100 và NSE ở nhóm bệnh lần lượt là $1,489 \pm 2,663$ (microgram/L); $38,36 \pm 34,46$ (ng/mL). Giá trị điểm cắt để tiên đoán khả năng sống còn của protein S100 và NSE trong nghiên cứu này lần lượt là 0,21 mcg/l và 20,45ng/ml. Giá trị tiên đoán khả năng sống còn của protein S100 cao hơn so với NSE.

Có mối tương quan thuận giữa protein S100 và NSE với thể tích tổn thương. Protein S100 và NSE có thể dùng để tiên lượng, theo dõi diễn tiến bệnh và thể tích tổn thương não.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Văn Đăng (2003), *Thực hành thần kinh các bệnh và hội chứng thường gặp*, Nhà xuất bản Y học Hà Nội, tr. 569 – 636.
2. Hoàng Khánh (2010). Tai biến mạch máu não, Bài giảng sau Đại học Thần kinh học, Nhà xuất bản Đại học Huế, tr 210-288.
3. Hồ Hữu Lương (1998). Tai biến mạch máu não, Nhà xuất bản y học Hà Nội, tr 3-244.
4. Cunningham RT et al (1991). Serum neurone specific enolase (NSE) levels as an indicator of neuronal damage in patients with cerebral infarction. *Eur J Clin Invest.* 21: 497-500.
5. Daniel T.Laskowitz et al (2009). Clinical usefulness of a biomarker-based diagnostic test for acute stroke. “The biomarker rapid assessment in ischemic injury (brain) study. *Stroke.* vol.40, pp 77-85. American heart Association, Inc.
6. Edward C.Jauch et al (2006), Association of serial biochemical markers with acute ischemic stroke. *Stroke*, vol.37, pp 2508-2513. American heart Association, Inc.
7. Martens P et al (1998). Serum S-100 and Neuron-Specific Enolase for prediction of Regaining Consciousness after Global Cerebral Ischemia. *Stroke.* 29(11): 2363-2366.
8. Missler Ulrich et al (1997). S100 protein and neuron-specific enolase concentration in blood as indicators of infarction volume and prognosis in acute ischemic stroke. *Stroke a Journal of cerebral circulation.* Volume 28. No10. pp 1956-1960.
9. Nishant. A, Latha G. S (2005). Neuron-Specific Enolase as a Marker for Acute Ischemic Stroke: *Cerebrovasc Dis*; Vol. 20, No. 4 pp 213-219
10. Roche Diagnostics (2009). S100, NSE pp1-4
11. Schaarschmidt. H, Prange HW, Reiber H (1994). Neurone specific enolase concentrations in blood as a prognostic parameter in cerebrovascular diseases. *Stroke.* 25:558-565.
12. Wu YC, Zhao YB (2004), Correlation between serum level of neuron-specific enolase and long-term functional outcome after acute cerebral infarction: prospective study, *Hong Kong Med J*, volume 10, No 4, pp 251- 254.