

VAI TRÒ CỦA DẤU ẤN SINH HỌC TRONG NHỒI MÁU NÃO

Hoàng Khánh

Bộ môn Nội, Trường Đại học Y Dược Huế

Tóm tắt

Đột quỵ là nguyên nhân đứng hàng thứ ba về tỷ lệ mắc bệnh và tử vong trên thế giới, sau bệnh tim thiếu máu cục bộ và ung thư. Chẩn đoán hiện tại của đột quỵ phụ thuộc vào thăm khám lâm sàng của các bác sĩ và nhờ vào sự hỗ trợ của kỹ thuật hình ảnh học thần kinh. Thiếu máu cục bộ não chủ yếu do huyết khối tắc mạch nội sọ hoặc do lấp mạch. Các sự kiện bệnh lý thiếu máu cục bộ não khởi đầu từng nấc hay đột ngột giảm tưới máu não và bao gồm suy năng lượng sinh học của tế bào não, độc tế bào, stress oxy hóa, rối loạn chức năng hàng rào máu- não, tổn thương vi mạch máu, kích hoạt cầm máu, viêm và hoại tử tế bào thần kinh, thần kinh đệm và nội mạc. Một hoặc nhiều tập hợp dấu ấn sinh học trong máu có thể được sử dụng nhanh để chẩn đoán đột quỵ, phân biệt giữa các loại đột quỵ, hoặc thậm chí dự đoán một cơn đột quỵ đầu tiên / tái phát sẽ rất có giá trị. Đánh giá nhanh các bệnh nhân đột quỵ cấp là rất quan trọng để xác định đủ điều kiện điều trị tiêu huyết khối, vì rằng cửa sổ cơ hội có hiệu quả điều trị đột quỵ là rất hẹp, chỉ một vài giờ. Dấu ấn sinh học đột quỵ lý tưởng nên có những đặc điểm đặc trưng bao gồm có độ nhạy và độ đặc hiệu chẩn đoán nhồi máu não, phân biệt được xuất huyết não với thiếu máu cục bộ não, phóng thích sớm và ổn định ngay sau khi nhồi máu não, có khả năng dự đoán rõ ràng, có tiềm năng đánh giá nguy cơ và hướng dẫn điều trị.

Từ khóa: dấu ấn sinh học, nhồi máu não.

Summary

THE ROLE OF BIOMARKERS IN CEREBRAL INFARCTION

Hoang Khanh

Dept. of Internal Medicine, Hue University of Medicine and Pharmacy

Stroke is the third leading cause of morbidity and mortality in the world, following ischemic heart disease and cancer. Current diagnosis of stroke relies on physician clinical examination and is further supplemented with various neuroimaging techniques. Ischemic stroke is primarily caused by either intracranial thrombosis or extracranial embolism. The ischemic events initiate with gradual or sudden cerebral hypoperfusion and include cellular bioenergetic failure, excitotoxicity, oxidative stress, blood-brain barrier dysfunction, microvascular injury, hemostatic activation, inflammation, and eventual necrosis of neuronal, glial, and endothelial cells. A single set or multiple sets of blood biomarkers that could be used in an acute setting to diagnosis stroke, differentiate between stroke types, or even predict an initial/reoccurring stroke would be extremely valuable. Rapid assessment of acute stroke victims is critical for determining eligibility for thrombolytic therapy, as the window of opportunity for therapeutic effectiveness of stroke is very narrow, only a few hours. Ideal stroke biomarkers should exhibit characteristics that include diagnostic specificity and sensitivity to infarcts, differentiation between hemorrhagic vs ischemic stroke, early and stable release shortly after infarction, predictable clearance, potential for risk assessment and guidance of therapies.

Key words: biomarkers, cerebral infarction.

Dấu ấn sinh học là một chất có đặc điểm đo lường được và đánh giá được một cách khách quan được xem là một yếu tố chỉ điểm (indicator) của một tiến trình sinh lý hay bệnh lý. Bất kỳ một

tổn thương nào ở tế bào, ở DNA, RNA, hay trong quá trình chuyển hoá hoặc tổn thương ở mức độ protein đều có thể tạo ra các chất dấu ấn sinh học phân tử. Dấu ấn sinh học nhồi máu não có tiềm

- Địa chỉ liên hệ: Hoàng Khánh, email: hkhankhb@yahoo.com.vn

DOI: 10.34071/jmp.2013.4.1

- Ngày nhận bài: 10/7/2013 * Ngày đồng ý đăng: 25/7/2013 * Ngày xuất bản: 27/8/2013

năng để thay đổi và xúc tiến việc chẩn đoán phân biệt và dự đoán nhồi máu não, đặc biệt là trong trường hợp khó khi mà hình ảnh học thần kinh sọ não bình thường hoặc không rõ ràng. Khó khăn trong việc phát hiện dấu ấn sinh học xoay quanh việc phát tán chậm của các protein thần kinh đệm và thần kinh qua hàng rào máu-não sau nhồi máu não. Ngoài ra, các dấu hiệu của thiếu máu cục bộ não có thể không đặc hiệu để có thể chẩn đoán và vả lại có một loạt “các tai biến mạch máu não bất chước” làm nhầm lẫn với tai biến thật sự. Dấu ấn sinh học lý tưởng tai biến mạch máu não nên có đặc điểm chẩn đoán đặc hiệu và có độ nhạy cao với nhồi máu não, có sự khác biệt giữa xuất huyết não so với thiếu máu cục bộ não, phát hiện sớm và ổn định ngay sau khi nhồi máu, giúp dự đoán, có khả năng đánh giá rủi ro và hướng dẫn phương pháp điều trị, và có khả năng về số lượng và nhanh chóng thực hiện với chi phí-hiệu quả hợp lý. Cải thiện kết cục bệnh nhân tai biến mạch máu não cấp tính đòi hỏi phải chẩn đoán nhanh chóng và chính xác thể tai biến mạch máu não, và rõ ràng các chỉ dấu sinh học tai biến mạch máu não có khả năng hỗ trợ trong cả hai, đó là dự đoán và chẩn đoán đặc biệt là trong nhồi máu não.

1. Dấu ấn sinh học do tổn thương nhu mô não

1.1. S100beta

S100 β (S100B) là một loại protein thần kinh đệm có trọng lượng phân tử thấp (khoảng 10 kDa) thuộc dòng đa gen phụ thuộc canxi (protein S100), hòa tan 100% trong dung dịch ammonium sulfate do đó đặt tên cho tính hòa tan 100%. Kết hợp khác nhau của tiểu đơn vị (α và β) làm cho gia đình protein S100 rất đa dạng, từ đó có thể phân ra thành dị và đồng trùng hợp của α - α , β - α và β -tiểu đơn vị β . S100B bao gồm các hình thức β - β và α - β , thấy trong mô thần kinh đệm, tế bào Schwann ngoại biên, và tế bào ngoài não như tế bào biểu bì tạo hắc tố, tế bào mỡ, sụn. S100B được phát tán vào dịch não tủy khi có tổn thương tế bào thần kinh. Nồng độ của S100B 40 lần cao hơn trong dịch não tủy so với trong huyết thanh. Chỉ điểm này không bị ảnh hưởng bởi tán huyết và có sự ổn định đặc biệt [12], nên nó được sử dụng như là một dấu ấn sinh học lâm sàng. Một số nghiên cứu đã chứng minh rằng nồng độ huyết thanh S100B tăng lên đáng kể trong nhồi

máu não, S100B tăng lên đến 48 giờ sau khi khởi phát triệu chứng và đạt đỉnh cao nồng độ trong vòng 24 giờ đầu tiên sau khi nhồi máu não. Elting và cộng sự thấy rằng những bệnh nhân bị thiếu máu não thoáng qua hay CTscan não bình thường thì nồng độ S100B thấp hơn đáng kể so với những người nhồi máu não có triệu chứng tổn thương thần kinh trên lâm sàng hay trên hình ảnh. Cho thấy có sự tương quan đáng kể giữa nồng độ S100B trong máu và kích thước của khu vực nhồi máu đã được chứng minh trong một loạt các nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng hoặc thiếu máu cục bộ não. Jonsson và cộng sự đã chứng minh rằng kích thước tổn thương tương quan mạnh mẽ với nồng độ S100B trong 48 giờ sau khi phẫu thuật tim trong các trường hợp thiếu máu cục bộ não do một biến chứng thứ cấp. Một vài nghiên cứu đã báo cáo sự tương quan trực tiếp của mức độ nghiêm trọng tai biến mạch máu não với nồng độ S100B. Jauch và cộng sự thấy nồng độ S100B cao hơn đã được thống kê liên quan đến giá trị NIHSS ($r^2 = 0,263$, $p < 0,0001$). Hill và cộng sự cũng đã chứng minh nồng độ tối đa của S100 tương quan đáng kể với điểm số NIHSS lúc nhập viện ($p < 0,05$). Tăng S100B trong máu không chỉ đối với nhồi máu não, mà còn trong các bệnh lý thần kinh khác bao gồm cả chấn thương não, chấn thương và các khối u ác tính sọ, do đó nó không đặc hiệu. Tại Huế, Hoàng Trọng Hanh, Nguyễn Hân, Nguyễn Cửu Lợi, Hoàng Khánh khảo sát nồng độ S100B máu ở bệnh nhân nhồi máu não giai đoạn cấp ở 32 bệnh nhân nhập viện tại khoa Hồi sức cấp cứu, Bệnh viện Trung ương Huế. Kết quả cho thấy S100B dương tính sớm hơn chụp cắt lớp vi tính. Bệnh nhân càng hôn mê sâu thì S100B càng tăng. Có mối tương quan thuận giữa S100B với thể tích tổn thương [1].

1.2. Peptide thụ thể NMDA và các kháng thể

Thụ thể N-methyl-D-aspartic acid (NMDA) để gắn các chất dẫn truyền thần kinh glutamate và không đồng nhất trên các tế bào thần kinh trong não. Thụ thể NMDA thường có 4 tiểu đơn vị, 2 NR1 và 2 tiểu đơn vị NR2, và phân mảnh của NR2 có NR2A và NR2B peptide được thấy khi thiếu máu cục bộ não hoặc nhiễm độc thần kinh. Hệ của các kháng thể kháng thụ thể NMDA (NR2Abs) qua trung gian hệ thống miễn

dịch sau biến cố thiếu máu cục bộ não, hoặc các tự kháng thể hoặc các đoạn peptide, NR2 có thể được định lượng trong dịch não tủy và máu. Một vài nghiên cứu lâm sàng đã xem xét vai trò của các peptide NR2Ab và NR2 là dấu hiệu của tai biến mạch máu não. Sử dụng một phương pháp ELISA, Dambinova và cộng sự đo tự kháng thể NR2A/2B ở 105 bệnh nhân tai biến mạch máu não hoặc thiếu máu não thoáng qua và 255 chứng. NR2Abs cao hơn đáng kể trong thiếu máu cục bộ não và bệnh nhân thiếu máu não thoáng qua (TIA) so với nhóm chứng ($p < 0,0001$), nhưng nồng độ kháng thể không có thể được sử dụng để phân biệt tai biến mạch máu não thiếu máu cục bộ hay TIA. NR2Abs không tăng trong xuất huyết não hoặc ở nhóm chứng, như vậy định lượng NR2Ab không loại trừ được xuất huyết não. Trong trường hợp này, chẩn đoán hình ảnh vẫn sẽ là tiêu chuẩn chủ đạo. Tại điểm cắt $\geq 2,0$ mg / L, có độ nhạy 97% và độ đặc hiệu 98% để chẩn đoán thiếu máu cục bộ não hoặc TIA trong vòng 3 giờ sau khởi phát triệu chứng. Các giá trị tiên đoán dương tính là 86% đối với thiếu máu cục bộ não và 91% cho TIA, và các giá trị dự báo âm tính là 98% cho cả thiếu máu cục bộ não và TIA. Nồng độ tự kháng thể tăng lên đã được quan sát thấy ở các đối tượng tăng huyết áp và những người có tiền sử tai biến mạch máu não hoặc xơ vữa động mạch. Bởi vì các yếu tố sau này dự đoán nguy cơ tai biến mạch máu não, tuy nhiên là không rõ ràng cho dù nồng độ tự kháng thể tăng lên phản ánh hiện tại tai biến mạch máu não hoặc những yếu tố dự đoán tiềm năng của các biến cố mạch máu não trong tương lai. Trong một thử nghiệm lâm sàng đa trung tâm, tiềm năng của nồng độ NR2Ab được đánh giá có khả năng để dự đoán các biến chứng thần kinh ở 557 bệnh nhân trải qua phẫu thuật mạch vành. Chỉ có 25 bệnh nhân có nồng độ NR2Ab trước phẫu thuật $\geq 2,0$ mg/L, nhưng 24 trên 25 bệnh nhân có biến chứng thần kinh trong vòng 48 giờ sau phẫu thuật (RR 17,9, 95% CI 11,6-27,6). Vì vậy, NR2Ab có thể hữu ích để dự đoán các biến cố thần kinh ở những đối tượng có nguy cơ cao. Tạo tự kháng thể vốn đòi hỏi một thời gian và vì thế làm giới hạn khả năng tiện ích đo lường NR2Ab huyết thanh ngay lập tức sau khi khởi phát triệu chứng tai biến mạch máu não. Vì lý do đó, mảnh peptide NR2 có thể chứng

minh là một mục tiêu đo lường phù hợp hơn, như các mảnh vỡ có khả năng hình thành ngay lập tức sau khi biến cố thiếu máu cục bộ não xảy ra. Khảo nghiệm cho thấy khả năng của thụ thể NMDA đầy hứa hẹn về một dấu ấn sinh học tai biến mạch máu não, và nhân rộng kết quả nghiên cứu trong các thử nghiệm lớn hơn là cần thiết.

1.3. Protein sợi thần kinh đệm có tính axit

Protein sợi thần kinh đệm có tính axit (Glial fibrillary acidic protein (GFAP) là một loại protein đơn sợi của các tế bào hình sao não. Mặc dù vai trò chính xác của GFAP là không rõ, nó được tham gia với nhiều quá trình trong tế bào thần kinh và nó đảm nhận chức năng bên trong hàng rào máu não. Nghiên cứu lâm sàng ban đầu với GFAP đã chứng minh rằng tăng nồng độ huyết thanh của protein này ở những bệnh nhân tai biến mạch máu não thiếu máu cục bộ so với nhóm chứng, với nồng độ tối đa xảy ra 2-4 ngày sau khi khởi phát triệu chứng. Một nghiên cứu của Foerch và cộng sự ở 135 bệnh nhân nhập viện trong vòng 6 giờ sau khởi phát triệu chứng tai biến mạch máu não. Các mẫu máu thu được ngay lập tức sau khi nhập viện, và bệnh nhân được chẩn đoán bị tai biến mạch máu não xuất huyết hoặc thiếu máu cục bộ dựa trên kết quả CTscan hoặc MRI sọ não. Định lượng GFAP huyết thanh bằng miễn dịch enzyme tự động, phát hiện GFAP tăng ở 81% bệnh nhân xuất huyết não và chỉ có 5% bệnh nhân thiếu máu cục bộ não. Nồng độ GFAP huyết thanh cao hơn nhiều ở những bệnh nhân xuất huyết não, với giá trị trung bình là 111,6 ng/L so với 0,4 ng/L ở các bệnh nhân bị thiếu máu cục bộ não ($p < 0,001$). Tại điểm cắt là 2,9 ng/L, độ nhạy chẩn đoán của GFAP là 79% và độ đặc hiệu là 98% cho sự khác biệt giữa xuất huyết não và thiếu máu cục bộ não ($p < 0,001$). Trong một nghiên cứu tiếp theo, cửa sổ của cơ hội cho GFAP được xác định là 2-6 giờ sau khi khởi phát các triệu chứng tai biến mạch máu não để phân biệt giữa xuất huyết và nhồi máu não. Chẩn đoán chính xác trong khung thời gian này là giữa 83% và 88%. GFAP chứng minh độ nhạy chẩn đoán thấp 0-2 giờ sau khởi phát triệu chứng, mặc dù chỉ có một tỷ lệ nhỏ các bệnh nhân được sàng lọc hoặc nhập viện trong khoảng thời gian này. Một đánh giá đa dấu ấn sinh học như S100B, enolase (NSE), GFAP, và phức hợp ức chế protein C- protein C hoạt hóa

(APC-PCI) đã chứng tỏ một khả năng đáng kể của GFAP để phân biệt xuất huyết não với thiếu máu cục bộ não ($p = 0,005$) ở nghiên cứu thuần tập 97 bệnh nhân tai biến mạch máu não, không ghi nhận vai trò của S100B ($p = 0,13$), NSE ($p = 0,67$), hoặc APC-PCI ($p = 0,84$) [14]. Nếu kết hợp GFAP và APC-PCI với số điểm NIHSS mang lại độ nhạy chẩn đoán và giá trị tiên đoán âm tính là 100%, cho phép nhanh chóng loại trừ xuất huyết não và bắt đầu điều trị rTPA. GFAP là một dấu ấn sinh học đầy hứa hẹn trong tai biến mạch máu não xuất huyết, có tiềm năng sử dụng tiếp trong sự phối hợp nhiều dấu ấn sinh học khác.

1.4. Park7

PARK7 (còn được gọi là DJ-1) protein bước đầu đã được phát hiện như là một gen ung thư và sau đó được công nhận như là một gen lặn NST thường liên quan đến bệnh Parkinson. Các cơ chế phức tạp của PARK7 không rõ, nhưng các giả thuyết hiện nay xoay quanh vai trò sửa chữa tổn thương thần kinh do stress oxy hóa. Lescuyer và cộng sự đã xác định PARK7 từ một nghiên cứu đoàn hệ của protein dịch não tủy sau khi chết đã tăng lên so với trước khi chết. Phân tích nồng độ PARK7 huyết thanh bằng cách sử dụng phương pháp ELISA cho thấy tăng đáng kể ở bệnh nhân tai biến mạch máu não so với nhóm chứng ($p < 0,001$), thấy nồng độ tăng xảy ra từ 30 phút đến 3 giờ sau khi khởi phát triệu chứng [7]. Với điểm cắt PARK7 14,1 mg/L thì độ nhạy chẩn đoán là 54% và độ đặc hiệu 90%. Tăng nồng độ PARK7 không phân biệt chính xác các thể tai biến mạch máu não (thiếu máu cục bộ, xuất huyết, hoặc TIA), như vậy, kết quả tăng sẽ không cho phép điều trị ngay rTPA mà không có hình ảnh học hơn nữa không thể loại trừ xuất huyết não. Nghiên cứu sâu hơn là cần thiết để phân tích và tối ưu hóa hiệu suất của PARK7 trong các thử nghiệm lâm sàng cấp tính.

1.5. Nucleoside diphosphate kinase 1

Nucleoside diphosphate kinase enzyme (NDKA) có vai trò kích thích trao đổi của phosphate giữa các diphosphates nucleoside khác nhau. NDKA được thấy trong các tế bào thần kinh và có liên quan đến tai biến mạch máu não thể thiếu máu cục bộ. NDKA được xác định và nghiên cứu cùng với PARK7 và phân tích với một phương pháp ELISA bởi cùng một nhóm

nghiên cứu [7]. Tương tự như PARK7, tăng nồng độ NDKA trong huyết tương sớm sau khi khởi phát triệu chứng. Các báo cáo cho thấy độ nhạy trong chẩn đoán của NDKA là 67%) và độ đặc hiệu là 90% có khá hơn khi so với PARK7. Tương tự như dấu ấn sinh học khác được đề cập, còn thiếu tổng thể về độ nhạy trong chẩn đoán vì thế cũng hạn chế việc sử dụng thường xuyên của NDKA trong tai biến mạch máu não, tuy nhiên, độ đặc hiệu tuyệt vời của NDKA có thể đảm bảo để tiếp tục nghiên cứu hơn nữa trong khuôn khổ kết hợp các dấu ấn sinh học.

1.6. NSE

NSE (Neuron-specific enolase): enzyme enolase phân hủy đường (có trọng lượng phân tử khoảng 80 kD) 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 có thể phát hiện đầu tiên ở tế bào nội tiết thần kinh và tế bào thần kinh ở nồng độ cao cũng như những u mà có nguồn gốc từ chúng. Ung thư phế quản được xem như chất chỉ điểm lựa chọn đầu tiên để theo dõi ung thư phế quản tế bào nhỏ. Sự tăng nồng độ NSE được tìm thấy khoảng 60-81% trường hợp ung thư phế quản tế bào nhỏ. Vì NSE không có mối tương quan đến vị trí di căn hoặc di căn ở não nhưng có mối tương quan chặt chẽ với các giai đoạn lâm sàng. NSE là hữu ích như một yếu tố tiên lượng đơn độc và chất chỉ điểm trong theo dõi điều trị, và quá trình ung thư phế quản tế bào nhỏ: độ nhạy 93%, giá trị tiên đoán dương tính 92%. U nguyên bào thần kinh: giá trị NSE huyết thanh trên 30 ng/ml được tìm thấy 62% ở trẻ em. Có mối tương quan chặt giữa giá trị NSE và giai đoạn bệnh. Có sự tương quan nghịch với tỉ lệ sống sót. Những khối u khác: những bệnh ác tính không phải ở phổi có giá trị trên 25ng/mL với 22% các trường hợp. những khối u não như u tế bào sao, u màng não, u sợi thần kinh, u thần kinh là thỉnh thoảng tăng giá trị NSE máu. Những u não tiên phát hoặc di căn não và u tế bào hắc tố ác tính và u tế bào ưa crôm có thể tăng NSE trong dịch não tủy. Bệnh lành tính: tăng nồng độ NSE huyết thanh được tìm thấy ở bệnh nhân bị bệnh phổi lành

tính và bệnh não. Giá trị tăng chủ yếu ở dạng dung dịch được tìm thấy trong viêm não màng não, viêm não rải rác, thoái hóa não tủy, nhồi máu não, máu tụ trong não, xuất huyết dưới nhện, chấn thương đầu, tâm thần phân liệt. Tại Huế, Hoàng Trọng Hạnh, Hoàng Khánh, Nguyễn Cửu Lợi, Nguyễn Hân khảo sát thấy nồng độ NSE dương tính sớm hơn chụp cắt lớp vi tính. Bệnh càng hôn mê sâu thì NSE càng tăng. Càng lớn tuổi nồng độ NSE càng giảm. Có mối tương quan thuận giữa NSE với thể tích tổn thương, phương trình tương quan: $y=2,9213x - 30,668$, hệ số tương quan $r=0,552$, $p<0,01$. NSE có thể dùng để tiên lượng, theo dõi diễn tiến bệnh và thể tích tổn thương não [1].

2. Dấu ấn sinh học viêm

2.1. Lipoprotein phospholipase A2

Lipoprotein phospholipase A2 (Lp-PLA2) là men có 50 kDa, là serine lipase canxi độc lập thủy phân oxy hóa phospholipid để tạo lysophosphatidylcholine tiền viêm và oxy hóa axit béo [9]. Lp-PLA2 liên kết và lưu thông bị ràng buộc bởi LDL và đặc biệt bị thu hút bởi các hạt LDL nhỏ và dày đặc. Tùy thuộc vào mức độ PLA2 Lp-glycosyl, nó cũng có thể liên kết các hạt HDL nhỏ, dày đặc đóng góp vào cơ chế chống xơ vữa. Lp-PLA2 được sản xuất và có mặt trong các đại thực bào ở ổ tổn thương xơ vữa động mạch và rõ nét trong tổn thương động mạch vành tiến triển. FDA đã chấp thuận sử dụng Lp-PLA2 để tiên lượng nguy cơ lâu dài cho bệnh mạch vành và tai biến mạch máu não, thấy có sự gia tăng gấp 2 lần khi xảy ra tai biến mạch máu não và tai biến mạch máu não tái phát với tỷ lệ nguy cơ điều chỉnh (HR) 2,54 (95% CI 1,01-6,39). Lp-PLA2 nổi bật như một dấu hiệu viêm độc lập với nguy cơ tim mạch và dự đoán các biến cố tai biến thiếu máu cục bộ não dựa trên các kết quả của một số thử nghiệm lâm sàng lớn. Có mối liên quan chặt chẽ giữa nồng độ Lp-PLA2 huyết tương và nguy cơ thiếu máu cục bộ não đã được chứng minh trong các thử nghiệm Rotterdam, một nghiên cứu hồi cứu tiềm năng của gần 8.000 nam giới và phụ nữ trên 55 tuổi. Trong nhóm này, tai biến mạch máu não thiếu máu cục bộ xảy ra ở 110 đối tượng trong thời gian theo dõi trung bình 6,4 năm, và tỷ lệ nguy cơ đã hiệu chỉnh theo tuổi/giới là 2.0 giữa các tứ phân vị thứ nhất và thứ tư đối với hoạt độ PLA2 Lp. Các thông số lipid

thay thế (tổng số cholesterol và cholesterol HDL) không giống hệt nhau ở những bệnh nhân tai biến mạch máu não so với nhóm chứng. Nghiên cứu nguy cơ xơ vữa động mạch trong cộng đồng đã xác định 194 trường hợp tai biến mạch máu não thể thiếu máu cục bộ trong thời gian 6 năm tiếp theo, thấy Lp-PLA2 huyết tương có sự khác biệt giữa tai biến mạch máu não và các nhóm chứng (443 và 374 mg/L, tương ứng, $p<0,001$). Lp-PLA2 và nồng độ protein phản ứng C (CRP) bổ sung trong việc xác định các nguy cơ tai biến mạch máu não trong nghiên cứu này, đối tượng với Lp-PLA2 ≥ 422 mg/L và CRP > 3 mg/L thì nguy cơ thiếu máu cục bộ não cao gấp 11 lần so với những người có Lp-PLA2 < 310 mg/L) và CRP < 1 mg/L. Bất cứ nồng độ cholesterol LDL nào, Lp-PLA2 có vai trò độc lập dự đoán tai biến mạch máu não (HR 2,08, 95% CI 1,20-3,62), mặc dù Lp-PLA2 liên quan với các hạt LDL, sự hiện diện của nó có thể truyền tải một nguy cơ khác nhau hơn so với LDL đơn độc một mình. Lp-PLA2 đưa vào sử dụng trong lâm sàng đã cho thấy nó là một chỉ điểm có tầm quan trọng để dự đoán nguy cơ tai biến mạch máu não. Tại Huế, Lê Văn Tâm, Hoàng Khánh, Lê Thị Yến, Nguyễn Duy Thăng [5] khảo sát nồng độ Lp-PLA2 ở bệnh nhân nhồi máu não giai đoạn cấp ở 43 bệnh nhân nhồi máu não tại Bệnh viện Trung ương Huế thấy nồng độ Lp-PLA2 huyết tương tăng cao trong bệnh nhồi máu não, chiếm tỉ lệ 58,1%. Nồng độ Lp-PLA2 ở nam là $16,26 \pm 7,58$ UI/ml cao hơn ở nữ là $10,96 \pm 8,78$ UI/ml. Nồng độ Lp-PLA2 có tăng huyết áp là $16,82 \pm 6,62$ UI/ml cao hơn nồng độ Lp-PLA2 không tăng huyết áp là $14,69 \pm 9,36$ UI/ml. Có sự tương quan giữa nồng độ Lp-PLA2 huyết tương và hs-CRP với $y = 0,7163x + 3,0474$, $r = 0,223$. Có sự tương quan giữa nồng độ Lp-PLA2 huyết tương và Creatinin với $y = 0,9741x + 76,788$ và $r = 0,294$.

2.2. Bất đối xứng dimethylarginine

Các Methylarginines được tổng hợp bởi methyl hóa l-arginine và phóng thích các dimethylarginines tự do sau khi phân giải protein. Không đối xứng dimethylarginine (ADMA) và đối xứng dimethylarginine (SDMA) được phát hiện trong máu, nước tiểu và dịch não tủy. Trong khi đó, SDMA là không hoạt động, ADMA là một chất ức chế mạnh của nitric oxide synthase, điều

chỉnh các rối loạn chức năng nội mô rộng rãi. Vì vậy, tăng ADMA huyết tương được cho là một dấu hiệu để dự đoán nguy cơ tai biến mạch máu não và đã được liên kết với các yếu tố nguy cơ tim mạch truyền thống khác bao gồm tăng huyết áp, đái tháo đường, tăng homocystein, phì đại tâm thất trái, và tăng cholesterol máu. ADMA được định lượng chính xác bằng phương pháp ELISA hoặc HPLC/sắc ký, song song đo phổ khối lượng chất lỏng (LC-MS/MS), phương pháp đạt được độ chính xác cần thiết và phân ly của ADMA từ các đồng phân cấu trúc khác. Trong một số nghiên cứu lâm sàng, ADMA huyết tương đã được thể hiện tương quan với nguy cơ tai biến mạch máu não. Yoo và Lee nghiên cứu 52 bệnh nhân tai biến mạch máu não và 36 người khỏe mạnh đã chứng minh sự khác biệt đáng kể nồng độ ADMA giữa những người bị tai biến mạch máu não tái phát (trung bình 2,28 mmol/L), tai biến mạch máu não ban đầu (có nghĩa là 1,46 mmol/L), và nhóm chứng (có nghĩa là 0,93 mmol/L) ($p = 0,0001$). Tăng trên mức 90% của nhóm chứng ($\geq 1,43$ mmol/L) thì làm tăng nguy cơ tổng thể tai biến mạch máu não ở người cao tuổi (OR) 6,05, 95% CI 2,77-13,3, $p = 0,02$). Nghiên cứu đánh giá ADMA ở quần thể 880 phụ nữ tại Gothenburg đã chứng minh rằng tăng ít ADMA (0,15 mmol/L) trong khoảng thời gian 24 năm có liên quan với mức độ tăng 30% tai biến mạch máu não và nhồi máu cơ tim, và nồng độ ADMA trong nhóm tai biến lần đầu ($\geq 0,71$ mmol/L) tăng nguy cơ tương đối (RR) (1,75; 95% CI 1,18-2,59). Ngoài ra, nghiên cứu Framingham đánh giá nồng độ trong huyết tương ADMA từ 2013 người có nghiên cứu đồng thời hình ảnh thần kinh đã có sẵn [10], thấy ADMA liên quan độc lập (OR giữa tứ phân vị 1 và tứ phân vị 2-4: 1,43, 95% CI 1,00-2,04) với một tỷ lệ gia tăng bất thường MRI sọ não và tổn thương trong trường hợp không có triệu chứng lâm sàng, là một yếu tố nguy cơ có giá trị để dự báo trước tai biến mạch máu não. Nhìn chung, ADMA xuất hiện như là một dấu ấn sinh học liên quan tổng thể với tỷ lệ tử vong tim mạch, rối loạn chức năng nội mạc và nguy cơ tai biến mạch máu não, và các nghiên cứu tiếp tục được tiến hành rõ để xác nhận tiện ích lâm sàng của nó.

2.3. Matrixmetalloprotein-9

MatrixMetalloproteinase (MMP) là dòng họ

endopeptidases phụ thuộc kẽm và canxi chịu trách nhiệm về luân lưu và thoái giáng của protein ma trận ngoại bào. Điều hòa hoạt động của MMP là quan trọng trong việc chỉnh sửa mô, tình trạng viêm, sinh mạch, và di căn của tế bào khối u. Tiết zymogens (pro-MMP), MMP được kích hoạt bằng một loạt các proteinases, và hoạt độ của chúng được quy định bởi sự tương tác với các thuốc ức chế tế bào của metalloproteinase (TIMPs) và macroglobulin- α_2 . Sự gia tăng MMP-9 được phát hiện trong não thiếu máu cục bộ hơn một thập kỷ trước. Sau sự khởi đầu của tai biến mạch máu não, sự hiện diện của MMP không kiểm soát được và qua trung gian hoạt động của nó về sự phân giải protein và dẫn đến rò rỉ hàng rào máu-não và làm chết tế bào. Bình thường MMP-9 có một lượng rất nhỏ nên không thể phát hiện, nhưng khi bị tai biến mạch máu não thì thấy tăng trong cả thiếu máu cục bộ và xuất huyết não trong thời gian tương đối ngắn (giờ) từ bị đến khi phát hiện. Trong giai đoạn tối cấp nồng độ MMP-9 liên quan đến kích thước vùng nhồi máu, kết cục lâm sàng, và biến chứng xuất huyết thứ phát sau nhồi máu não. Nồng độ MMP-9 đánh giá lúc nhập viện đã được xác định là yếu tố dự báo khối lượng ổ nhồi máu được đo MRI- khuếch tán, và chỉ điểm này tiếp tục tương quan với mức độ tăng trưởng tổn thương, như vậy ứng dụng nó sẽ có hiệu quả trong liệu pháp tiêu huyết khối. Ngoài ra, một nghiên cứu ban đầu đề nghị so sánh với các liệu pháp khác như hạ thân nhiệt, nồng độ MMP-9 đã tăng lên ở những bệnh nhân điều trị bằng rtPA, cho thấy một “hiện tượng rửa trôi” có thể xảy ra. Một nghiên cứu gần đây xác nhận rằng nồng độ MMP-9 ở bệnh nhân tai biến mạch máu não được điều trị với rtPA cao hơn đáng kể so với những bệnh nhân không được điều trị bằng rtPA. Thiếu máu cục bộ não có điều trị rtPA, mà nồng độ MMP-9 tăng lên dự báo nguy cơ biến chứng xuất huyết có thể sẽ xảy ra sau đó. MMP-9 có khả năng làm trung gian cho một vai trò kép trong sinh bệnh tai biến mạch máu não, trong đó bao gồm sự phá vỡ các hàng rào máu-não, chết tế bào thần kinh, và xuất huyết sau khi tai biến mạch máu não, và một vai trò chữa bệnh trong quá trình tái tạo não và tu sửa mạch máu. Dữ liệu thực nghiệm và lâm sàng với MMP đầy hứa hẹn, phần lớn các nghiên cứu cho thấy có mối

tương quan rõ ràng của MMP với kết quả MRI sọ não và với độ trầm trọng của các triệu chứng thần kinh trong tai biến mạch máu não.

2.4. Myeloperoxidase (MPO)

Là một glycoprotein được tiết ra từ các bạch cầu trung tính đa nhân bị kích hoạt. MPO là enzym của tiêu thể của bạch cầu trung tính có tác dụng cho xúc tác phản ứng giữa H_2O_2 và ion Cl^- để tạo ra hypochlorite, là chất có tác dụng diệt khuẩn rất mạnh. MPO có một vai trò quan trọng trong sinh bệnh học của xơ vữa động mạch và cơ chế viêm [8]. Gần đây một số nghiên cứu cho thấy vai trò của các chỉ điểm viêm đã được biết có liên quan với khả năng lớn mắc các bệnh lý tim mạch. Trong số đó thì protein phản ứng C (CRP) và myeloperoxidase là những chỉ điểm viêm tốt nhất được biết đến. Nhiều nghiên cứu cho thấy MPO tăng cao ở bệnh nhân tai biến mạch máu não. MPO là yếu tố nguy cơ nhồi máu não (NMN), đồng thời MPO là một chỉ số định lượng hữu ích của bạch cầu hạt, được sử dụng để làm rõ những hậu quả của sự thâm nhiễm bạch cầu vào hệ thống thần kinh trung ương sau khi nhồi máu não [8]. Do đó MPO là một yếu tố nguy cơ đồng thời là yếu tố tiên lượng bệnh NMN giai đoạn cấp. Vai trò của MPO trong bệnh sinh của NMN thông qua cơ chế vừa xơ động mạch đã được biết, khi tiết ra bằng cách kích hoạt bạch cầu tại các vị trí viêm, MPO chuyển đổi cholesterol của lipoprotein tỷ trọng thấp (LDL-C) vào mẫu xơ vữa, tạo ra nhiều phản ứng oxy hóa và các loài gốc tự do có thể khuếch tán, và làm giảm nitric oxit sẵn có, qua đó góp phần làm rối loạn chức năng nội mô. Có mối tương quan thuận mức độ vừa giữa nồng độ MPO và kích thước thương tổn với $r = 0,415$, $p = 0,007$, $y = 19,03x + 77,16$. Sự tích lũy MPO trong các mảng xơ vữa gây nên sự không ổn định của các mảng xơ vữa dẫn đến bong mảng xơ vữa về sau cũng như hình thành các cục nghẽn mạch. Tuy nhiên, MPO còn có vai trò trong bệnh sinh thông qua cơ chế viêm. Viêm được biết từ lâu liên quan đến tính thấm hàng rào máu não dẫn đến sự hình thành của WMH (White matter hyperintensities) bệnh tăng tín hiệu chất trắng, đây là bệnh lý thường được tìm thấy tình cờ trên FLAIR hoặc T2W trên MRI sọ não của các cá nhân không có triệu chứng lâm sàng, và có liên quan với các yếu tố nguy cơ mạch máu và

bệnh vi mạch. Nghiên cứu dựa trên cộng đồng cho thấy người có WMH rộng có nguy cơ đột quỵ cao tăng gấp 2 lần so với những người có ít tổn thương trên MRI. Kết quả của Phan Thị Phương, Hoàng Khánh về nồng độ MPO ở nhóm bệnh nhân NMN $145,44 \pm 144,71$ pmol/L, cao hơn hẳn nhóm chứng $46,33 \pm 12,31$ pmol/L, với $p < 0,0001$. Với giá trị nhỏ nhất 29,6 pmol/L và giá trị lớn nhất 775,3 pmol/L. Kết quả này phù hợp với nghiên cứu của Inimoara và cộng sự khi tiến hành nghiên cứu về nồng độ MPO ở 78 bệnh nhân NMN giai đoạn cấp. Giá trị trung bình của nồng độ MPO huyết tương đo được là 583 ± 48 pmol/L. Cao hơn hẳn mức độ MPO huyết tương của nhóm chứng là những người bình thường 425 ± 36 pmol/L, $p < 0,0001$. Trong kết luận của nghiên cứu, nồng độ MPO huyết tương được thống kê cao hơn đáng kể ở những bệnh nhân sau khi đột quỵ thiếu máu cục bộ so với nhóm chứng. Điều này chứng tỏ MPO có liên quan với đột quỵ thiếu máu cục bộ cấp tính [8]. Tuy nhiên trong kết quả nghiên cứu của Inimoara thì nồng độ MPO ở cả nhóm chứng và nhóm bệnh đều cao hơn hẳn chúng tôi, để giải thích cho điều này ngoài yếu tố chủng tộc thì thời gian lấy mẫu máu để đo MPO sau khi khởi phát NMN cũng là vấn đề được tính đến. Bởi nghiên cứu Inimoara thì mẫu được lấy sớm hơn chúng tôi, trong 24 giờ sau khởi phát đột quỵ. Một số nghiên cứu về đo lường nồng độ MPO trên chuột sau khi khởi phát NMN đã chỉ ra rằng thời gian có liên quan đáng kể với sự thay đổi nồng độ MPO ở giai đoạn cấp. Nghiên cứu của Y Matsuo và cộng sự trên chuột đã chỉ ra ở vùng vỏ não được tưới máu bởi động mạch não trước, có một sự gia tăng đáng kể hoạt động MPO chỉ có 24 giờ ($p < 0,05$) sau tái tưới máu sau khi tắc mạch não. Trong vỏ não nơi tưới máu bởi động mạch não giữa và đuôi bèo sẫm, hoạt động MPO tăng đáng kể ở 12, 24, 72 giờ và trở về gần mức độ bình thường sau gần 168 giờ (tức 7 ngày) tái tưới máu sau khi tắc mạch não. Wright CB nghiên cứu ở miền Bắc Manhattan trên 2398 người theo dõi trong 9 năm (1993 và 2001) đã tìm thấy nồng độ MPO có liên quan với mức độ của nhồi máu não, và hậu quả tổn thương chức năng não sau NMN. Wright CB của cũng tìm thấy nồng độ MPO có liên quan với WMH. Nghiên cứu chỉ ra rằng những người có nồng độ MPO trên mức trung vị 15,14 ng/mL

(tức 104,41 pmol/L) thì có thể tích WMH trên MRI sọ não lớn hơn. Các nghiên cứu cho rằng vai trò của MPO trong NMN tham gia vào hai cơ chế: vừa xơ động mạch có trước nhồi máu và tổn thương não sau nhồi máu, đồng thời viêm trong đó có MPO ở não hứa hẹn trong tương lai còn là một mục tiêu điều trị ở NMN cấp. Nồng độ MPO ở nhóm bệnh nhân NMN $145,44 \pm 144,7$ (pmol/l), cao hơn nhóm chứng $46,33 \pm 12,31$ (pmol/l), với $p < 0,0001$. Có mối tương quan nghịch giữa nồng độ MPO và mức độ nặng của bệnh nhồi máu não theo thang điểm Glasgow với $r = -0,510$, $p < 0,001$ và $y = -25,57x + 486,0$. Có mối tương quan thuận mức độ vừa giữa nồng độ MPO và kích thước thương tổn trên phim chụp não cắt lớp vi tính với $r = 0,415$, $p = 0,007$ và $y = 19,03x + 77,16$.

2.5. Interleukin-6

Trong quá trình viêm, các tế bào trao đổi tín hiệu với nhau tạo nên một mạng lưới tương tác. Những tín hiệu ấy có bản chất là protein, gọi chung là cytokin. Cytokin gồm hai loại là monokin và lymphokin, gọi chung là interleukin, là chất trung gian trong quá trình viêm. Nhiều chất trung gian trong quá trình viêm được gọi là chất dấu ấn sinh học trong chẩn đoán bệnh lý mạch máu não như cytokin interleukin -1, chất đối kháng thụ thể của interleukin 1 (IL 1ra), interleukin-6. (IL-6). Nồng độ của những chất này tăng nhanh trong máu khi bị thiếu máu não. Đặc biệt IL-6 tăng rất cao chỉ vài giờ sau khi xuất hiện triệu chứng. Nguyễn Việt Quang, Phan Thị Phương, Hoàng Khánh nghiên cứu 85 bệnh nhân tai biến mạch máu não cấp cho thấy có 85% tăng IL-6, có sự tương quan nghịch giữa nồng độ IL-6 với thang điểm Glasgow, $R^2 = 0,0419$, $p < 0,05$, theo phương trình hồi quy tuyến tính $y = -0,0029x + 11,391$ [4].

2.6. TNF- α :

Yếu tố hoại tử khối u - alpha (TNF- α), còn có tên là chectin vì nó gây suy mòn, có bản chất là một protein, gây tích triglycerid trong máu lưu hành, gây tiết lipid dự trữ từ tế bào mỡ bị chết theo chương trình. TNF- α tác dụng ngay trên đại thực bào đã tiết ra nó, hoạt hóa khả năng gây độc tế bào, hoạt hóa tiết IL-1 làm tình trạng viêm lan rộng, kích thích tổng hợp protein ICAM1 của màng nguyên sinh của bạch cầu đa nhân trung tính là protein chịu trách nhiệm làm những tế bào ấy bám dính vào nội

mô, giai đoạn đầu tiên của hiện tượng xuyên màng mạch. TNF- α còn có tác dụng lên tế bào điều nhiệt vùng dưới đồi, gây sốt đặc biệt trong diễn biến của tình trạng suy mòn. Hoạt lực của TNF- α tăng cao trong máu bệnh nhân bị thiếu máu não.

2.7. MCP1

Một protein có ái lực hóa học với bạch cầu đơn nhân (MCP1/monocyte chemotactic protein 1), có xu hướng hút bạch cầu đơn nhân, có mặt trong dịch não - tủy và hoạt lực tăng đáng kể trong 24 giờ sau triệu chứng, nhưng nồng độ chất này không thay đổi trong máu. Phân tử bám dính tế bào mạch máu 1 (VCAM-1) một seletin hòa tan thuộc nhóm những phân tử globulin miễn dịch bám vào tế bào thành mạch. Trong quá trình viêm VCAM -1, bám dính vào các tế bào nội mạc, cho thấy nồng độ chất này tăng trong máu 4 giờ sau khi triệu chứng thiếu máu não xuất hiện. Một phân tử khác ELAM -1 bám vào mảng bạch cầu đã dính vào tế bào nội mô, tăng trong máu 8 giờ sau thiếu máu não.

2.8. CRP

Nồng độ Protein C phản ứng (CRP) có mối liên quan chặt chẽ với sự tăng nguy cơ bệnh lý mạch máu não, nhưng CRP lại không tăng đáng kể trong thiếu máu não cấp tính.

3. Dấu ấn sinh học liên quan đến huyết khối

Nhiều chỉ số thuộc hệ đông máu cũng đã được đề cập tới ở bệnh nhân bị thiếu máu não. D-dimer, một chất dấu ấn sinh học của sự tiêu hủy fibrin, thể hiện hoạt tính sinh học của plasmin, tăng ngay trong giờ đầu sau khi thiếu máu não và kéo tới vài tháng, phản ánh sự rối loạn đông máu cấp và mạn tính. Yếu tố đông máu von Willebrand (vWF), có bản chất là protein, là yếu tố hoạt động như chất tải của yếu tố VIII, được coi như chất dấu ấn sinh học tiên lượng đối tai biến mạch máu não thoáng qua, hoặc tai biến mạch máu não. Nồng độ vWF tăng sau thiếu máu não, và mức độ gia tăng thể hiện nguy cơ tai biến mạch máu não. Chất ức chế hoạt hóa plasminogen mô (plasminogen activator inhibitor- PAI) là chất ức chế quá trình tiêu fibrin được ghi nhận tăng cao trong nhồi máu não cấp và có liên quan đến tiên lượng điều trị tái thông mạch bằng thuốc tiêu huyết khối rtPA. Các chất dấu ấn sinh học liên quan đến huyết khối bao gồm: D-dimer, Fibrinogen, glycoprotein hòa tan, chất ức chế hoạt hóa plasminogen mô (PAI-1).

D-dimer: Nhiều nghiên cứu cho thấy rằng nồng độ cao trong máu của các chất chỉ điểm viêm và cầm máu liên quan với sự tăng các yếu tố nguy cơ tim mạch ở những người khỏe mạnh và ở những bệnh nhân bị bệnh mạch vành và nhồi máu não. Sự kích hoạt hình thành fibrin và các sản phẩm thoái giáng fibrin bao gồm D-dimer xảy ra trong pha cấp của nhồi máu não. D-dimer là một sản phẩm thoái giáng fibrin, là một mảnh protein nhỏ hiện diện trong máu sau khi một cục máu đông bị thoái biến bởi sự tiêu fibrin. Nó chứa hai mảnh D của fibrinogen. D-dimer phản ánh nồng độ của các sản phẩm fibrin trong lòng mạch mà không liên quan đến fibrinogen và những sản phẩm thoái hóa fibrin hòa tan và khẳng định rằng sự hình thành thrombin và plasmin đã xảy ra. D-dimer đã được sử dụng rộng rãi trên lâm sàng như một chỉ số để phát hiện sự hình thành fibrin trong điều kiện có huyết khối. Trên thế giới đã có nhiều nghiên cứu về nồng độ D-dimer ở những khía cạnh khác nhau trong tai biến mạch máu não, đặc biệt là trong nhồi máu não, nhận thấy D-dimer là một xét nghiệm đáng tin cậy để chẩn đoán đột quỵ, xác định loại nhồi máu não, độ trầm trọng, tiên lượng và nguy cơ tái phát của nhồi máu não. Vài nghiên cứu trước đây đã đồng nhất D-dimer như một dự báo độc lập của đột quỵ trong tương lai ở những người khỏe mạnh. D-dimer có thể dự đoán tiến triển của đột quỵ, tử vong và là một nguy cơ cao của đột quỵ tái phát. Nồng độ D-dimer tăng có thể phản ánh sự phản ứng trong pha cấp, hoạt hóa sự đông máu thứ phát từ sự phá hủy mô hoặc là biến chứng của đột quỵ (nhiễm trùng hoặc huyết khối tĩnh mạch). Trong nghiên cứu của Hồ Thị Thúy Hằng, Hoàng Khánh, Phan Thị Phương [2] trên 42 bệnh nhân nhồi máu não thấy có mối tương quan chặt chẽ giữa nồng độ D-dimer và diện tích tổn thương NMN trên CTscan sọ não, $r = 0,777$, $p < 0,01$; có mối tương quan nghịch giữa thang điểm Glasgow và nồng độ D-dimer với $r = -0,564$; $p < 0,01$. Theo Kang và cộng sự, D-dimer liên quan đáng kể với thể tích NMN ($r = 0,27$; $p < 0,001$). Trong nghiên cứu của Toghi, nồng độ của các chất chỉ điểm cầm máu trong giai đoạn cấp NMN được so sánh giữa những bệnh nhân với kích thước vùng nhồi máu nhỏ hơn 10 cm^2 và lớn hơn 10 cm^2 . Kết quả của họ cho thấy rằng kích thước vùng nhồi máu liên

quan đáng kể đến nồng độ fibrinogen và plasmin-a2 plasmin chất ức chế phức tạp trong các giai đoạn của huyết khối não và D-dimer trong giai đoạn mạn.

4. Brain Natriuretic Peptide (BNP):

BNP huyết thanh thường kết hợp độc lập với rung nhĩ, suy tim, suy thận mạn. Ngoài ra, rung nhĩ, BNP huyết thanh và đường kính nhĩ trái gia tăng là các yếu tố tiên đoán độc lập có ý nghĩa của nhồi máu não do lấp mạch từ tim (Yukiiri và cộng sự 2008). Tác giả Joan Montaner trong một nghiên cứu kết hợp hai chất dấu ấn sinh học là BNP và D-dimer để chẩn đoán nhồi máu não do lấp mạch từ tim cho thấy BNP và D-dimer tăng rất cao trong nhóm bệnh nhân nhồi máu não do nguyên nhân tim mạch và tác giả cũng ghi nhận giá trị chẩn đoán dương tính cao khi phối hợp cả hai yếu tố với độ nhạy và độ đặc hiệu lần lượt là 66,5% và 91,3% [12]. Trong nghiên cứu của Trần Thị Phước Yên, Hoàng Khánh năm 2011 [7] đánh giá mức độ nặng của tai biến mạch máu não thấy nồng độ NT-proBNP huyết thanh trung bình cao nhất ở nhóm bệnh nhân có thang điểm NIHSS > 20 là $818,45 \pm 1297,50 \text{ pg/ml}$, tiếp đến ở nhóm bệnh nhân có NIHSS 14 - 20 điểm là $729,24 \pm 779,24 \text{ pg/ml}$, và nhóm thấp nhất ở nhóm có NIHSS 5 - 14 điểm là $333,47 \pm 255,73 \text{ pg/ml}$. Như vậy có thể nhận thấy nồng độ NT-proBNP huyết thanh tăng dần theo mức độ nặng của TBMMN đánh giá theo thang điểm NIHSS. Chúng tôi nhận thấy có mối tương quan thuận giữa nồng độ NT-proBNP huyết thanh với mức độ nặng của tai biến mạch máu não đánh giá theo thang điểm NIHSS, với hệ số tương quan $r = 0,3368$, $p < 0,05$ và phương trình tương quan là $y = -152,0496 + 48,613x$.

5. Vai trò của đa dấu ấn sinh học

Hiện nay chưa có một dấu ấn sinh học nào được biết để có thể sử dụng thường xuyên trong thiết lập chẩn đoán tai biến mạch máu não cấp tính, để phân biệt thể tai biến, hoặc dự đoán nguy cơ. Các bảng đa chỉ điểm đã được phát triển và điều tra nhằm nỗ lực để cải thiện độ nhạy và độ đặc hiệu chẩn đoán của các dấu ấn sinh học. Đối với một bảng đa chỉ điểm để thành công, nó phải cung cấp thông tin giúp chẩn đoán lâm sàng và mang lại kết quả nhanh chóng, và thiết bị đo đạc cần được dễ dàng sử dụng và chi phí hiệu quả. Reynolds và cộng sự [13] sàng lọc ở một nghiên cứu thuần tập

223 bệnh nhân tai biến mạch máu não bằng cách sử dụng các chỉ điểm bao gồm S100B, yếu tố dinh dưỡng thần kinh tủy B, yếu tố tăng trưởng, yếu tố von Willebrand, MMP-9, và protein hướng tế bào đơn nhân -1. Tác giả cũng khảo sát 214 người bình thường và đo 50 dấu ấn sinh học huyết thanh. Kết hợp 5 dấu hiệu mang lại độ nhạy (91%) và độ đặc hiệu (97%) để chẩn đoán thiếu máu cục bộ não cấp vòng 12 giờ sau khi khởi phát triệu chứng, so với cách sử dụng đơn chỉ điểm. Một nghiên cứu thứ hai khảo sát 26 chỉ điểm ở 65 bị nghi ngờ bệnh nhân tai biến mạch máu não thiếu máu cục bộ và 157 người chứng, dự đoán tai biến mạch máu não khi kết hợp S100B, MMP-9, phân tử kết dính tế bào mạch máu, và yếu tố von Willebrand với độ nhạy và độ đặc hiệu chẩn đoán 90%. Laskowitz và cộng sự khảo sát các chỉ điểm bao gồm D-dimer, CRP, BNP, MMP-9, và S100B ở 130 bệnh nhân, được điều trị trong vòng 6 giờ sau khởi phát các triệu chứng và bao gồm các bệnh nhân bị tai biến mạch máu não cấp tính nghi ngờ và bất chước tai biến mạch máu não. Thấy độ nhạy cảm (81%) và độ đặc hiệu (70%) thấp hơn so với báo cáo dự đoán và chẩn đoán tai biến mạch máu não thiếu máu cục bộ của 2 nghiên cứu trước đây bằng cách sử dụng bảng điều khiển của các dấu hiệu này. Các nhóm cùng tiến hành một thử nghiệm, đa tiềm năng đánh giá khả năng chẩn đoán của đa chỉ điểm tương tự ngoại trừ CRP, bằng cách sử dụng bảng sàng lọc đột quỵ não trên 1100 bệnh nhân nghi ngờ bị tai biến mạch máu não [11]. Thời gian từ khi khởi phát các triệu chứng đến khi xét nghiệm là <24 giờ, cho thấy độ nhạy (86%) và độ đặc hiệu (37%)

trong chẩn đoán phân biệt giữa bất chước tai biến mạch máu não và tai biến mạch máu não, như vậy rõ ràng không thể cho phép can thiệp lâm sàng sớm. Lỗi nghiên cứu phổ biến ghi nhận trong tổng quan bao gồm kích thước nghiên cứu nhỏ, sự lựa chọn nghèo của tiêu chuẩn tham khảo cũng như cách thức lựa chọn nhóm chứng, điểm cắt chẩn đoán không rõ ràng, và thiếu tổng thể của các đặc tính phân tích và xác nhận lâm sàng của các dấu ấn sinh học đề xuất. Không có các nghiên cứu đa chỉ điểm cung cấp các phương trình hồi quy để xác định xác suất tai biến mạch máu não, và điểm cắt khác nhau cho một dấu ấn sinh học cùng được sử dụng. Ngoài ra, số liệu thu thập thường nằm ngoài cửa sổ cơ hội điều trị.

Kết luận: Một số dấu ấn sinh học có tiềm năng sử dụng trong phân tầng nguy cơ, dự đoán, và chẩn đoán tai biến mạch máu não. Các dấu ấn sinh học mới có ảnh hưởng lớn đến điều trị và quản lý tai biến mạch máu não. Bất kỳ một dấu ấn sinh học mới phải được đánh giá thông qua việc phối hợp các đặc điểm lâm sàng và hình ảnh học sọ não. Nghiên cứu trong tương lai phải trả lời được câu hỏi đầu là thiếu máu cục bộ não đầu là xuất huyết não, có thể giúp bổ sung điều trị tiêu huyết khối; cho biết bệnh nhân có nguy cơ bị tai biến mạch máu não hoặc tái diễn các biến cố tim mạch hay không. Chẩn đoán tai biến mạch máu não vẫn phụ thuộc phân tích đặc điểm lâm sàng, hình ảnh học và tiếp tục nỗ lực nghiên cứu tiếp nhằm phát hiện ra dấu ấn sinh học trong tai biến mạch máu não hy vọng có khả năng cải thiện đáng kể kết cục bệnh nhân và nâng cao chất lượng chăm sóc bệnh nhân đột quỵ não.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Hoàng Trọng Hanh, Nguyễn Hân, Nguyễn Cửu Lợi, Hoàng Khánh (2012): Nghiên cứu S100B ở bệnh nhân nhồi máu não giai đoạn cấp tại Bệnh viện Trung Ương Huế. Tạp chí Y học thực hành số 811-812, Bộ Y tế xuất bản. Tr.218-223.
2. Hồ Thị Thúy Hằng, Hoàng Khánh, Phan Thị Phương, Tôn Thất Trí Dũng (2012): Nghiên cứu nồng độ D-Dimer huyết tương ở bệnh nhân nhồi máu não giai đoạn cấp. Tạp chí Y học thực hành số 811-812, Bộ Y tế xuất bản. Tr.100-104.
3. Phan Thị Phương, Tôn Thất Trí Dũng, Phạm Quang Tuấn (2012): Nghiên cứu nồng độ myeloperoxidase huyết tương ở bệnh nhân nhồi máu não cấp. Tạp chí Y học thực hành số 811-812, Bộ Y tế xuất bản. Tr.149-156.
4. Nguyễn Viết Quang, Phan Thị Phương, Hoàng Khánh (2012): Nghiên cứu mối liên quan giữa quay mắt đầu và nồng độ interleukin-6 huyết tương ở bệnh nhân tai biến mạch máu não giai đoạn cấp. Tạp chí Y học thực hành số 811-812, Bộ Y tế xuất bản. Tr.115-120.
5. Lê Văn Tâm, Hoàng Khánh, Lê Thị Yên, Nguyễn Duy Thăng (2012): Nghiên cứu nồng độ Lp-PLA2 ở bệnh nhân nhồi máu não cấp. Tạp chí Y học thực hành số 811-812, Bộ Y tế xuất bản. Tr.157-162.
6. Trần Thị Phước Yên, Hoàng Khánh (2012): Nghiên

- cứu nồng độ NT-ProBNP huyết thanh ở bệnh nhân nhồi máu não cấp. Tạp chí Y học thực hành số 811-812, Bộ Y tế xuất bản.Tr.177-188.
7. Allard L, Burkhard PR, Lescuyer P, Burgess JA, Walter N, Hochstrasser DF, Sanchez JC. PARK7 and nucleoside diphosphate kinase A as plasma markers for the early diagnosis of stroke. Clin Chem 2005;51:2043-2051.
 8. Cojocaru IM, Cojocaru M, Iliescu I, Botnaru L, Gurban CV, Sfrijan F, Tănăsescu R (2010), "Plasma Myeloperoxidase Levels in Patients with Acute Ischemic Stroke", *rom j intern med*, 48(1), pp.101-104.
 9. Davidson MH, Corson MA, Alberts MJ, Anderson JL, Gorelick PB, Jones PH, et al. Consensus panel recommendation for incorporating lipoprotein-associated phospholipase A2 testing into cardiovascular disease risk assessment guidelines. Am J Cardiol 2008;101:51F-57F.
 10. Foerch C, Singer OC, Neumann-Haefelin T, du Mesnil de Rochemont R, Steinmetz H, Sitzler M. Evaluation of serum S100B as a surrogate marker for long-term outcome and infarct volume in acute middle cerebral artery infarction. Arch Neurol 2005;62:1130-1134.
 11. Laskowitz DT, Kasner SE, Saver J, Remmel KS, Jauch EC, Group BS. Clinical usefulness of a biomarker-based diagnostic test for acute stroke: the biomarker rapid assessment in ischemic injury (BRAIN) study. Stroke 2009;40:77-85.
 12. Montaner J, Perea-Gainza M, Delgado P, Ribó M, Chacón P, Rosell A, et al. Etiologic diagnosis of ischemic stroke subtypes with plasma biomarkers. Stroke 2008;39:2280-2287.
 13. Reynolds MA, Kirchick HJ, Dahlen JR, Anderberg JM, McPherson PH, Nakamura KK, et al. Early biomarkers of stroke. Clin Chem 2003;49:1733-1739.
 14. Unden J, Strandberg K, Malm J, Campbell E, Rosengren L, Stenflo J, et al. Explorative investigation of biomarkers of brain damage and coagulation system activation in clinical stroke differentiation. J Neurol 2009;256:72-77.
 15. Whiteley W, Chong WL, Sengupta A, Sandercock P. Blood markers for the prognosis of ischemic stroke: a systematic review. Stroke 2009;40:e380-e389.