

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

Hoàng Trọng Hanh¹, Nguyễn Hân¹, Trần Duy Hòa¹, Nguyễn Cửu Lợi¹,
Lê Thị Phương Anh¹, Hoàng Khánh²

(1) Bệnh viện TW Huế

(2) Bộ môn Nội, Trường Đại học Y Dược Huế

Tóm tắt

Mục tiêu: Khảo sát nồng độ S100 và NSE huyết thanh ở bệnh nhân nhồi máu não (NMN) giai đoạn cấp. Tìm hiểu mối liên quan giữa nồng độ S100 và NSE máu với một số yếu tố nguy cơ khác như tuổi, giới, thang điểm Glasgow, thể tích tổn thương trên chụp cắt lớp vi tính. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu 56 bệnh nhân nhồi máu não nhập viện tại khoa HSCC Bệnh viện TW Huế. Thu thập số liệu qua hồ sơ, bệnh án của bệnh nhân NMN. Nghiên cứu mô tả cắt ngang. Xử lý số liệu bằng phương pháp thống kê y học, với phần mềm SPSS 16.0. **Kết quả:** Tuổi đa số từ 61 đến 80 tuổi (42,86%) là đối tượng bệnh nhân hưu trí già cả. Giá trị trung bình của S100 và NSE không có sự khác biệt giữa 3 nhóm tuổi và giới ($p>0,05$). Liên quan của S100 và NSE với thang điểm Glasgow thì S100 và NSE tăng cao ở thang điểm Glasgow từ 10-12 điểm. Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p>0,05$). Thể tích tổn thương càng lớn thì nồng độ S100B và NSE càng cao, có mối tương quan thuận giữa S100 và NSE với thể tích tổn thương, phương trình tương quan lần lượt là: $y = 0,0226x + 1,0299$ ($n=56$, $r = 0,339$, $p < 0,05$). $y = 0,0139x + 45,71$ ($n=56$, $r = 0,38$, $p < 0,01$). Giá trị điểm cắt để tiên đoán khả năng sống còn của S100 và NSE trong nghiên cứu này lần lượt là 1,24 mcg/l và 23,59ng/ml. Giá trị tiên đoán khả năng sống còn (tử vong) của S100 cao hơn so với NSE. **Kết luận:** Giá trị tiên đoán khả năng sống còn của S100 cao hơn so với NSE. Có mối tương quan thuận giữa NSE và S100 với thể tích tổn thương. NSE và S100 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, thang điểm Glasgow, S100B, NSE.

Abstract

STUDY ON SERUM S100 AND NSE CONCENTRATION IN PATIENTS WITH ACUTE CEREBRAL INFARCTION IN HUE CENTRAL HOSPITAL

Hoang Trong Hanh¹, Nguyen Han¹, Tran Duy Hoa¹,
Nguyen Cuu Loi¹, Le Thi Phuong Anh¹, Hoang Khanh²

(1) Hue Central Hospital

(2) Dept. Internal Medicine, Hue University of Medicine and Pharmacy

Objective: To survey serum concentrations of S100 and NSE in patients with acute cerebral infarction. To understand the relationship between serum levels of S100 and NSE with other risk factors such as age, sex, Glasgow Coma Scale, the volume of lesions on computerized tomography. **Subjects and Methods:** Study of 56 admissions with acute cerebral infarction in the department of intensive care unit at Hue central hospital. Data was collected through charts and medical records of patients with acute cerebral infarction. The study used a cross-sectional descriptive method. Data was processed by medical statistical method using SPSS 16.0 software. **Results:** A majority of participants were aged from 61 to 80 years (42.86%) and were retired. Mean values of S100 and NSE were not significantly different among groups categorized according to age and sex ($p > 0.05$). S100B and NSE was elevated in those

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

- Ngày nhận bài: 17/4/2013 * Ngày đồng ý đăng: 03/5/2013 * Ngày đăng bài 17/5/2013

with a Glasgow coma scale from 10-12 points but the difference was not statistically significant ($p > 0.05$). The higher the volume of lesions, the greater was the concentration of S100 and NSE. There was a significantly positive correlation between the S100 and NSE and lesion volume, with the correlation equations: $y = 0.0226x + 1.0299$ ($n=56$, $r = 0.339$, $p < 0.05$). $y = 0.0139x + 45.71$ ($n=56$, $r = 0.38$, $p < 0.01$), respectively. Cut-off values used to predict the survival of S100 and NSE patients in this study were 1.24 mcg/l and 23.59ng/ml, respectively. The predictive value of survival (death) of S100 patients was higher than for NSE. **Conclusion:** The survival rate of S100 patients was higher than that of NSE patients. There was a positive correlation between NSE and S100 with lesion volume. S100 and NSE can be used to predict and monitor disease progression and the volume of brain lesions.

Key words: Stroke, acute cerebral infarction, Glasgow coma scale, S100, NSE.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Tai biến mạch máu não (TBMMN) là một bệnh lý do nhiều nguyên nhân khác nhau gây nên, tần suất mắc bệnh trong cộng đồng cao và ngày càng có xu hướng gia tăng trên thế giới cũng như ở Việt Nam. Ngày nay, khi xã hội phát triển, tuổi thọ trung bình của con người ngày càng tăng, sự gia tăng của các bệnh tăng huyết áp, rối loạn chuyển hóa những yếu tố nguy cơ của bệnh nên tai biến mạch máu não trở thành một vấn đề quan trọng của y học và xã hội. 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. Hiện nay, tai biến mạch máu não là nguyên nhân gây tử vong đứng hàng thứ ba trên thế giới sau các bệnh tim mạch và ung thư [1], [2], [3].

Trong những năm gần đây những kỹ thuật chẩn đoán thần kinh học hiện đại như CT, MRI sọ não đã giúp các thầy thuốc lâm sàng xác định vị trí, thể tích của NMN và lập kế hoạch điều trị. Tuy nhiên, chẩn đoán hình ảnh lặp đi lặp lại hằng ngày là điều không thực tiễn. Gần đây các tác giả nước ngoài đã chú ý đến một yếu tố giúp tiên lượng theo dõi và chẩn đoán sớm NMN trong khi chưa thấy tổn thương trên chụp cắt lớp vi tính, đó là S100B protein và neuron specific enolase (NSE) trong máu [5], [6], [9], [11]. S100 là một calcium acid gắn protein được tìm thấy ở nồng độ cao trong tế bào thần kinh đệm và tế bào Schwann. 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. S100B được chuyển hoá ở thận và bài tiết ra nước tiểu, có thời gian bán

hủy sinh học là khoảng 2 giờ. Có nhiều loại protein S100, chúng tôi chỉ nghiên cứu protein S100B [9], [10], [11], [12].

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 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. NSE là hữu ích như một yếu tố tiên lượng đơn độc và chất chỉ điểm trong theo dõi điều trị. Có mối tương quan chặt giữa giá trị NSE và giai đoạn bệnh. Có sự tương quan nghịch với tỉ lệ sống sót [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 S100B protein và NSE huyết thanh trong NMN giai đoạn cấp tại Khoa Hồi sức cấp cứu, bệnh viện TW Huế nơi tiếp nhận đa số bệnh nặng và nguy kịch với mục tiêu:

1. Khảo sát nồng độ S100B protein và NSE huyết thanh ở bệnh nhân nhồi máu não cấp.

2. Tìm hiểu mối liên quan giữa nồng độ S100B, NSE với tuổi, giới, thang điểm Glasgow, thể tích tổn thương não, tiên lượng sống còn.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

56 bệnh nhân được chẩn đoán NMN bằng chụp CT scan hoặc MRI sọ não, nhập viện điều trị tại Khoa Hồi sức cấp cứu (HSCC) Bệnh viện TW Huế từ tháng 4 năm 2011 đến tháng 2 năm 2013.

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

Phương pháp thu thập số liệu: chọn 56 bệnh nhân NMN nhập viện tại khoa HSCC, bệnh viện TW Huế. Thu thập số liệu qua hồ sơ, bệnh án của bệnh nhân NMN.

- Định lượng 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 TW Huế

- Đánh giá nồng độ S100 trong máu: Giá trị bình thường: 0,046-0,105microgram/L [9].

Nồng độ NSE trong máu: Giá trị bình thường: 15,7 – 17,0 ng/mL[9].

- Công thức tính thể tích nhồi máu não: $v = axbxc/2$, trong đó a và b là 2 đường kính lớn nhất và vuông góc nhau, còn c là độ dài số lớp cắt của tổn thương.

- Xử lý số liệu bằng phương pháp thống kê y học, với phần mềm SPSS 16.0. Sử dụng test t để so sánh giá trị trung bình của 2 tập số liệu.

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm chung

Bảng 1. Đặc điểm chung

Đặc điểm	Tần suất (n)	Tỉ lệ (%)	p
Giới			<0,01
Nam	38	67,85	
Nữ	18	32,15	
Tuổi			> 0,05
≤ 60	19	33,92	
61-80	24	42,86	
> 80	13	23,21	
Trung bình: 67 ± 13	Min:32 ; Max: 90		
Nghề nghiệp			<0,01
Cán bộ viên chức	1	1,78	
Buôn bán	1	1,78	
Hưu trí -Già cả	34	60,71	
Nội trợ	4	7,14	
Nghề khác	16	28,57	
Địa dư			> 0,05
Thành phố	23	41,07	
Nông thôn	33	58,93	
Thang điểm Glassgow			<0,05
≤ 9 điểm	32	57,13	
≥10 điểm	24	42,87	

Trong nghiên cứu của chúng tôi tỷ lệ nam cao hơn nữ. Tuổi đa số từ 61 đến 80 tuổi (42,86%) là đối tượng bệnh nhân hưu trí già cả. Tuổi trung bình là 67 ± 13. Có rối loạn ý thức nhiều hơn không rối loạn ý thức với $p < 0,05$.

Bảng 2. Liên quan điểm Glassgow với giới

Giới	Nam		Nữ		p
	n	%	n	%	
≤ 9 điểm	20	52,63	12	66,67	<0,05
≥10 điểm	18	47,37	6	33,33	

Rối loạn ý thức cả hai giới đều nhiều hơn không rối loạn ý thức với sự khác biệt có ý nghĩa $< 0,05$

3.2. Khảo sát nồng độ S100 và NSE huyết tương

Bảng 3. Liên quan giữa S100 và NSE với giới

Giới	Nam (n=38)	Nữ (n=18)	p	Chung
Nồng độ TB				
S100(microgram/L)	1,44±2,88	2,16 ± 2,96	>0,05	1,68±2,9
NSE(ng/ml)	4,41±30,81	5,04±31,84	>0,05	4,61±31

Liên quan giữa S100 và NSE với giới thì nữ cao hơn nam nhưng $p > 0,05$.

Bảng 4. Liên quan giữa S100- NSE và nhóm tuổi

	Nhóm tuổi			p	Chung
	<60 tuổi (n=19)	61-80 tuổi (n=24)	>80 tuổi (n=13)		
NSE(ng/ml)	4,97±35,74	4,78±31,78	4,61±31,0	>0,05	4,61±31
S100(microgram/L)	0,93±2,21	2,07±3,46	1,68±2,9	>0,05	1,68±2,9

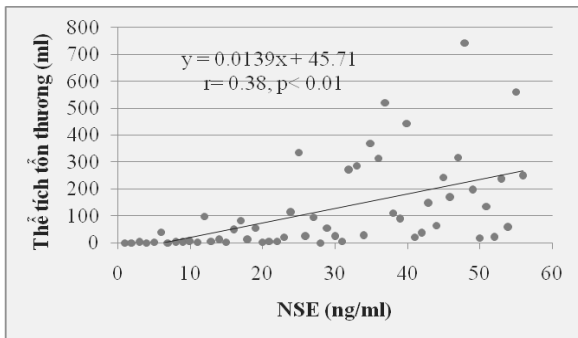
Giá trị trung bình S100 và NSE không có sự khác biệt giữa 3 nhóm tuổi ($p > 0,05$).

Bảng 5. Liên quan giữa S100 và NSE với nhóm sống và tử vong

Sống/Tử vong	Sống	Tử vong	P
Nồng độ	(n=29)	(n=27)	
S100 (microgram/L)	0,76±1,28	2,66±3,75	<0,05
NSE (ng/ml)	4,05±25,82	5,21±35,25	>0,05

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

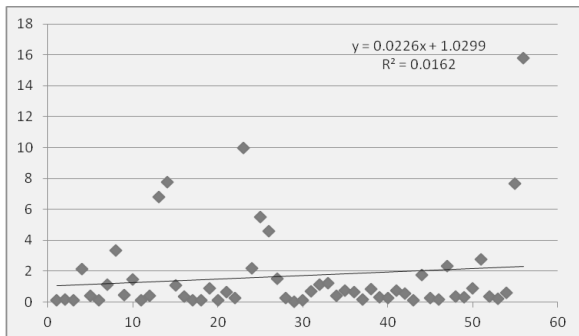
Tương quan giữa S100-NSE với thể tích tổn thương



Biểu đồ 1. Đường hồi quy biểu diễn tương quan thuận giữa nồng độ NSE và thể tích tổn thương $y = 0,0139x + 45,71$ ($n=56$, $r = 0,38$, $p < 0,01$)

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: $y = 0,0139x + 45,71$ ($n=56$, $r = 0,38$, $p < 0,01$)

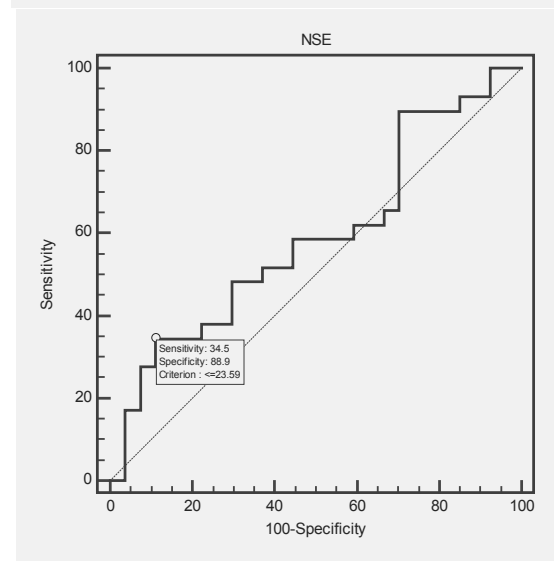
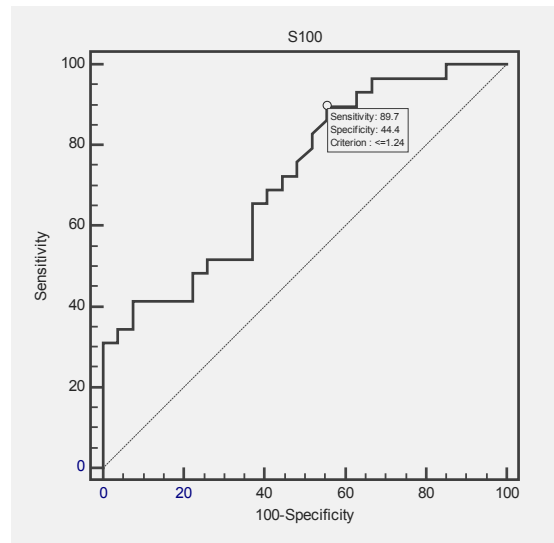
Thể tích tổn thương (ml)



Nồng độ S100 (mcg/L)

Biểu đồ 2. Đường hồi quy biểu diễn tương quan thuận giữa nồng độ S100 và thể tích tổn thương $y = 0,0226x + 1,0299$ ($n=56$, $r = 0,339$, $p < 0,05$)

Thể tích tổn thương càng lớn thì nồng độ S100 càng cao. Có mối tương quan thuận giữa S100 với thể tích tổn thương, phương trình tương quan: $y = 0,0226x + 1,0299$ ($n=56$, $r = 0,339$, $p < 0,05$)



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

Bảng 6. Độ nhạy, độ đặc hiệu của NSE, S100

Giá trị	AUC	Khoảng tin cậy 95%	Điểm cắt	Độ nhạy	Độ đặc hiệu
NSE (ng/ml)	0,59	0,451-0,72	$\leq 23,59$	34,5%	88,9%
S100 (mcg/L)	0,725	0,59-0,836	$\leq 1,24$	89,7%	44,4%

Diện tích dưới đường cong (AUC) của S100 là 72,5% cao hơn so với 59,0% của NSE, giá trị tiên đoán khả năng sống còn (tử vong) của S100 cao hơn so với NSE. Giá trị điểm cắt để tiên đoán khả năng sống còn của S100 và NSE lần lượt là 1,24 mcg/l và 23,59ng/ml.

4. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm chung

Trong nghiên cứu của chúng tôi tỷ lệ nam cao hơn nữ và nông thôn cao hơn thành phố sự khác nhau có ý nghĩa thống kê ($p < 0,01$). Tuổi đa số từ 61 đến 80 tuổi (42,86%) là đối tượng bệnh nhân hưu trí già cả. Tuổi trung bình là 67 ± 13 tương đương nghiên cứu 44 bệnh nhân nhồi máu não của Missler và cộng sự (Tuổi trung bình 65,1. Min: 32; Max: 87) [8]. Tỷ lệ có rối loạn ý thức đều cao có lẽ vì là những bệnh nặng mới vào khoa Hồi sức cấp cứu.

4.2. Khảo sát nồng độ S100 và NSE

Liên quan giữa S100 và NSE với giới thì nữ cao hơn nam nhưng không khác biệt giữa 2 giới ($p > 0,05$). Liên quan giữa S100 và NSE với nhóm tuổi: Giá trị trung bình S100 và NSE không có sự khác biệt giữa 3 nhóm tuổi ($p > 0,05$). Nồng độ trung bình chung tương ứng lần lượt là $1,68 \pm 2,9$ và $4,61 \pm 31$. Liên quan giữa S100 và NSE với thang điểm Glassgow thì cả hai đều tăng cao ở thang điểm Glassgow từ 10-12 điểm nhưng không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê. Nồng độ S100 và NSE ở nhóm tử vong cao hơn nhóm sống, đối với 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 S100 đặc hiệu hơn NSE như Martens P et al đã nghiên cứu 64 bệnh nhân NMN [7]. Tương quan giữa S100, NSE với thể tích tổn thương, thể tích tổn thương càng lớn thì nồng độ S100 càng cao. Có mối tương quan thuận giữa S100 với thể tích tổn thương, phương trình tương quan: $y = 0,0226x + 1,0299$ ($n=56$, $r = 0,339$, $p < 0,05$) tương tự kết quả của các tác giả nước ngoài, như Edward C.Jauch và cộng sự nghiên cứu 359 bệnh nhân bị nhồi máu não cho thấy nồng độ S100B 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 S100B 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: $y = 0,0139x + 45,71$ ($n=56$, $r = 0,38$, $p < 0,01$) 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]. Biểu đồ biểu diễn đường cong ROC của NSE và S100 theo khả năng sống còn cho thấy diện tích dưới đường cong (AUC) của S100 là 72,5% cao hơn so với 59,0% của NSE, giá trị tiên đoán khả năng sống còn (tử vong) của S100 cao hơn so với NSE. Giá trị điểm cắt để tiên đoán khả năng sống còn của S100 và NSE lần lượt là 1,24 mcg/l và 23,59 ng/ml.

5. KẾT LUẬN

Giá trị điểm cắt để tiên đoán khả năng sống còn của S100 và NSE trong nghiên cứu này lần lượt là 1,24 mcg/l và 23,59ng/ml. Giá trị tiên đoán khả năng sống còn (tử vong) của S100 cao hơn so với NSE.

Có mối tương quan thuận giữa NSE và S100 với thể tích tổn thương. 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 (2000), “Tai biến thiếu máu cục bộ não”, Tai biến mạch máu não, Nhà xuất bản Y học Hà Nội, Tr.76 – 122.
2. Hoàng Khánh (2010), Tai biến mạch máu não, Bài giảng Sau Đại học Thần kinh học, Nhà xuất bản Đại học Huế.
3. Hồ Hữu Lương (1998), Tai biến mạch máu não, Nhà xuất bản y học Hà Nội.
4. Cunningham RT, Young IS, Winder J, O’Kane MJ, McKinstry S, Johnston CF, Dolan OM, Hawkins SA, Buchanan KD (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, MHS; Scott E. Kasner, Jeffrey Saver 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, Christopher Lindsell, Joseph Broderick 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., Raabe A. and Johnsson P. (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, Wiesmann, Martin; Friedrich , Christine et al. (1997). S100 protein and neuron-specific enolase concentration in blood as indications of infarction volume and prognosis in acute ischemic stroke. *Stroke a Journal of cerebral circulation*. Volume 28. No10. pp 1956-1960.
 9. Nishant Anand, Latha G. Stead (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. YC Wu, YB Zhao, (2004), Correlation between serum level of neuron-specific enolase and long-term funtional outcome after acute cerebral infarction: prospective study, *Hong Kong Med J*, volume 10, No 4, pp 251- 254.