NGHIÊN CỨU NỒNG ĐỘ INTERLEUKIN-6 HUYẾT TƯƠNG Ở BỆNH NHÂN XƠ GAN

Dương Quang Huy[1], Nguyễn Đình Việt[1], Đào Đức Tiến[2]

TÓM TẮT

Mục tiêu: Xác định nồng độ interleukin-6 (IL-6) huyết tương ở bệnh nhân (BN) xơ gan và mối liên quan với mức độ suy gan. **Đối tượng và phương pháp**: Nghiên cứu tiến cứu, mô tả cắt ngang thực hiện trên 60 BN xơ gan và 30 người khỏe mạnh được xét nghiệm IL-6 máu lúc đói theo phương pháp hấp thụ miễn dịch gắn enzyme tại Khoa Nội Tiêu hóa, Bệnh viện Quân y 103. **Kết quả**: Trung vị nồng độ IL-6 huyết tương ở BN xơ gan là 7,79 pg/mL, cao hơn có ý nghĩa so với chỉ số tương ứng ở nhóm chứng 6,68 pg/mL, p < 0,001, IL-6 tăng cao hơn ở nhóm xơ gan Child-Pugh B/C so với nhóm xơ gan Child-Pugh A. Nồng độ IL-6 huyết tương ở BN xơ gan có mối tương quan thuận mức độ vừa với điểm Child-Pugh (hệ số tương quan r = 0,34, p = 0,009). **Kết luận**: IL-6 huyết tương tăng cao ở BN xơ gan, mức tăng liên quan đến mức độ suy gan theo thang điểm Child-Pugh.

* Từ khóa: Interleukin-6; Xơ gan; Child-Pugh.

Change of Serum Interleukin-6 Level in Patients with Cirrhosis

Summary

***Objectives**: To evaluate plasma Interleukin-6 (IL-6) level in cirrhotic patients and the relationship with the degree of cirrhosis. **Subjects and method**: A prospective, cross-sectional descriptive study was carried out on 60 patients with cirrhosis and 30 control subjects in Digestive Department, 103 Military Hospital. IL-6 concentration in plasma was determined by Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay (ELISA). **Results**: Median plasma IL-6 levels (7.79 pg/mL) in patients with cirrhosis was significantly higher than that in control group (6.68 pg/mL), p < 0.001 and the higher increase in serum IL-6 was found in Child-Pugh B/C patients compared with Child-Pugh A group. Serum IL-6 levels were significantly positive correlated to Child-Pugh score (correlation coefficient r = 0.34, p = 0.009). **Conclusion**: There is an increase in plasma IL-6 concentration in cirrhotic patients, the level of change is related with the degree of cirrhosis according to Child-Pugh classification.*

** Keywords: Interleukin-6; Cirrhosis; Child-Pugh.*

---

[1]Bệnh viện Quân y 103, **Học viện Quân y**

[2]Bệnh viện Quân y 175

Người phản hồi: Dương Quang Huy (huyduonghvqy@gmail.com)

Ngày nhận bài: 3/12/2020

Ngày bài báo được đăng: 20/3/2021

ĐẶT VẤN ĐỀ

Xơ gan là hậu quả cuối cùng của tổn thương gan mạn tính do nhiều nguyên nhân, bệnh lý được đặc trưng bởi sự hình thành tổ chức xơ và nốt tân tạo lan tỏa khắp các tiểu thùy gan, đảo lộn cấu trúc tiểu thùy và mạch máu gan [1]. Cơ chế bệnh sinh của những tổn thương này rất phức tạp, bao gồm tác động của yếu tố nguyên nhân, stress oxy hóa, thiếu hụt glutathione, trong đó nhiều nghiên cứu chỉ ra vai trò quan trọng của hoạt hóa đáp ứng miễn dịch bẩm sinh, tạo ra cytokines như interleukin (IL)-1α, yếu tố hoại tử u TNF... cùng với hệ bổ thể, lipopolysaccharide (LPS) là những yếu tố khởi phát tổn thương tế bào gan, kích thích sinh xơ, duy trì phản ứng viêm và từ đó thúc đẩy bệnh gan tiến triển. Bên cạnh đó, tế bào Kuffer và tế bào gan cũng sản xuất ra cytokines có tác dụng bảo vệ, kích thích tái tạo gan (IL-6, IL-22) cũng như cytokines chống viêm (IL-10, adiponectin) để hạn chế tổn thương gan [2].

IL-6 là một cytokine được sản xuất chính bởi tế bào gan và một số tế bào khác như lympho bào B, T hoạt hóa, đại thực bào, bạch cầu mono,…Tại gan, IL-6 gắn với thụ thể đặc hiệu trên màng tế bào gan, tế bào Kuffer,…từ đó kích hoạt con đường truyền tín hiệu JAK3/STAT3 để tạo đáp ứng sinh học tích cực giúp hạn chế tổn thương gan, tăng tái tạo tế bào gan, ngăn chặn chết tế bào theo chương trình và giảm xơ hóa gan. Nhiều nghiên cứu thực hiện trên BN bệnh gan mạn tính nói chung và xơ gan nói riêng đã ghi nhận nồng độ IL-6 huyết tương tăng cao là thể hiện đáp ứng của cơ thể đối với các tác nhân độc hại và là một trong những yếu tố giúp tiên lượng bệnh gan [3, 4]. Tuy nhiên, ở Việt Nam hiện nay chưa có nhiều nghiên cứu về vấn đề này. Vì vậy chúng tôi tiến hành đề tài với mục tiêu: *Xác định nồng độ IL-6 huyết tương và mối liên quan với mức độ suy gan ở BN xơ gan*.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

- Nhóm nghiên cứu: Gồm 60 BN xơ gan được điều trị nội trú tại Khoa Nội Tiêu hóa, Bệnh viện Quân y 103 từ tháng 6 - 2019 đến tháng 6 - 2020.

- Nhóm chứng: 30 người khỏe mạnh, không có bệnh lý gan mật, nội tiết, tim mạch... độ tuổi tương đương với nhóm bệnh.

** Tiêu chuẩn lựa chọn:* Chẩn đoán xơ gan khi lâm sàng và xét nghiệm có đầy đủ 2 hội chứng kinh điển là suy chức năng gan và tăng áp lực tĩnh mạch cửa (TALTMC) cùng với những thay đổi hình thái gan trên siêu âm gan [1].

** Tiêu chuẩn loại trừ:* BN xơ gan kèm theo ung thư biểu mô tế bào gan; đang có biến chứng nặng như xuất huyết tiêu hóa hoặc có các bệnh lý tim mạch, hô hấp, khớp, nội tiết kèm theo; đang sử dụng một số thuốc ảnh hưởng xét nghiệm nồng độ IL-6…

2. Phương pháp nghiên cứu

** Thiết kế nghiên cứu:* Mô tả cắt ngang có so sánh với nhóm chứng.

** Các bước nghiên cứu:*

- Tất cả BN chọn vào nghiên cứu được khám lâm sàng và chỉ định các xét nghiệm cận lâm sàng cần thiết để xác định hội chứng suy chức năng gan và TALTMC. Phân loại mức độ xơ gan theo thang điểm Child - Pugh (1973).

- Định lượng IL-6 huyết tương: BN nhịn ăn sáng, lấy 5 mL máu li tâm 6.000 vòng/phút trong 5 phút rồi tách lấy 3 ml huyết tương. Mỗi mẫu huyết tương có mã số riêng, lưu trữ trong tủ lạnh âm sâu -80^{0}C tại Trung tâm Nghiên cứu Y dược học Quân sự, Học viện Quân y. Khi đủ số lượng mẫu xét nghiệm, các mẫu sẽ được lấy khỏi tủ lạnh và rã đông trong vòng 2h. Tiến hành định lượng IL-6 dựa trên kỹ thuật xét nghiệm định lượng hấp thụ miễn dịch gắn enzyme kiểu sandwich trên máy ELISA Thermo scientific, sử dụng bộ kít Human IL-6 ELISA (Hãng Multisciences, Trung Quốc)

** Xử lý và phân tích số liệu:* Bằng phần mềm thống kê y học SPSS 20.0.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU VÀ BÀN LUẬN

Bảng 1: Đặc điểm tuổi, giới của nhóm nghiên cứu và nhóm chứng

Tuổi, giới		**Nhóm chứng (n = 30)**		**Nhóm nghiên cứu (n = 60)**		p
		n	Tỷ lệ %	n	Tỷ lệ %	
Giới	Nam	24	80,0	53	88,3	> 0,05
	Nữ	6	20,0	7	11,7	
Tuổi trung bình		49,5 ± 3,8		52,8 ± 10,4		> 0,05

88,3% BN xơ gan trong nghiên cứu là nam giới với tuổi trung bình 52,8 ± 10,4, điều này cho thấy xơ gan thường gặp ở lứa tuổi trung niên. Không có sự khác biệt về tuổi trung bình của nhóm BN nghiên cứu và nhóm chứng, p > 0,05.

Bảng 2: Đặc điểm mức độ suy gan ở nhóm BN xơ gan

Mức độ suy gan	**n**	**Tỷ lệ %**
Child-Pugh A	13	21,7
Child-Pugh B	28	46,7
Child-Pugh C	19	31,6
Điểm Child-Pugh trung bình	8,8 ± 2,4	

Mức độ suy chức năng gan chiếm đa số là Child - Pugh B và C (78,3%) với điểm Child-Pugh trung bình 8,8 ± 2,4, điều này cho thấy BN xơ gan nhập viện điều trị thường có biến chứng với suy giảm nặng chức năng gan [1].

Bảng 3: Biến đổi nồng độ IL-6 huyết tương ở BN xơ gan so với nhóm chứng.

IL-6 huyết tương (pg/ml)	**Nhóm chứng (n = 30)**	**Nhóm xơ gan (n = 60)**	**p**
Trung vị (Q1-Q3)	6,68 (6,39 - 7,00)	7,79 (7,11 - 8,83)	< 0,001

Trung vị nồng độ IL-6 huyết tương ở nhóm BN xơ gan trong nghiên cứu là 7,79 pg/ml, cao hơn nhiều so với trung vị nồng độ IL-6 ở nhóm chứng là 6,68 pg/ml, p < 0,001. Kết quả này phù hợp với hầu hết các kết quả nghiên cứu trước đây về nồng dộ IL-6 huyết tương ở BN xơ gan như nghiên cứu của Zuwała-Jagiełło J. và CS (2011) ghi nhận nồng độ IL-6 ở 30 người khỏe mạnh là 6,99 ± 0,98 pg/ml, thấp hơn so với nồng độ tương ứng ở nhóm xơ gan còn bù là 7,41 ± 1,04 pg/ml và nhóm xơ gan mất bù là 10,25 ± 1,25 pg/ml, p < 0,05 [5], hay một nghiên cứu năm 2019 của El-Atty E.A.A. và CS, nồng độ IL-6 ở nhóm xơ gan tăng rất cao 85,57 ± 54,24 so với 44,63 ± 43,08 pg/ml ở nhóm chứng (p < 0,001) [6]. Tăng nồng độ IL-6 huyết tương ở BN xơ gan là phản ánh đáp ứng của cơ thể nhằm bảo vệ tế bào gan tránh tổn thương trước tác động của các nguyên nhân và đáp ứng miễn dịch của cơ thể, đồng thời giúp hạn chế quá trình xơ hóa gan, giảm tiến triển bệnh gan [2, 4].

Bảng 4: Mối liên quan giữa nồng độ IL-6 huyết tương với mức độ suy gan theo thang điểm Child-Pugh.

Mức độ xơ gan	**Nồng độ IL-6 huyết tương (pg/mL) Trung vị (Q1-Q3)**	**p**
Child-Pugh A	6,93 (6,49 - 7,48)	$p_{a-b} < 0,001$ $p_{b-c} = 0,84$ $p_{c-a} < 0,001$
Child-Pugh B	8,22 (7,45 - 9,08)	
Child-Pugh C	8,16 (7,03 - 9,27)	

Trung vị nồng độ IL-6 huyết tương ở phân nhóm xơ gan Child-Pugh B/C cao hơn rõ rệt so với chỉ số tương ứng ở phân nhóm xơ gan Child-Pugh A (p < 0,001).

Bảng 5: Mối tương quan giữa nồng độ IL-6 huyết tương với một số thông số đánh giá chức năng gan và điểm Child-Pugh.

	Các biến tương quan	**Hệ số tương quan (r)**	**p**
Nồng độ IL-6 (pg/mL)	Albumin (g/L)	- 0,28	0,03
	Bilirubin TP (µmol/L)	0,32	0,01
	Tỷ lệ Prothrombin (%)	- 0,13	0,31
	Điểm Child-Pugh	0,34	0,009

Nồng độ IL-6 huyết tương có tương quan nghịch ít chặt chẽ với nồng độ albumin máu (r = - 0,28, p = 0,03), tương quan thuận mức đô vừa với bilirubin máu (r = 0,32, p = 0,01) và điểm Child-Pugh (r = 0,34, p = 0,009). Nghiên cứu của Prystupa A. và CS (2015) trên 60 BN xơ gan rượu cũng ghi nhận nồng độ IL-6 huyết tương tăng rõ rệt theo mức độ bệnh: Child-Pugh A là 24,45 ± 4,09; Child-Pugh B là 33,72 ±11,25 và Child-Pugh C là 60,34 ± 34,94 (pg/ml), đồng

thời, IL-6 có mối tương quan chặt với giai đoạn bệnh gan (r = 0,713, p < 0,001) [7]. Thực hiện nghiên cứu trên 59 BN xơ gan, Gudowska-Sawczuk M. và CS (2018) nhận thấy nồng độ IL-6 tương quan thuận mức độ vừa với bilirubin (r = 0,487; p = 0,005) và tương quan nghịch với albumin (r = - 0,187 nhưng không có ý nghĩa p = 0,315), mức độ bệnh càng nặng, nồng độ IL-6 càng tăng [8]. Mối liên quan có ý nghĩa giữa nồng độ IL-6 huyết tương với mức độ suy gan được nhiều tác giả giải thích là do giảm khả năng thanh thải của gan đối với IL-6 khi suy gan. Đồng thời, cùng với quá trình thoái triển gan, tình trạng viêm và xơ hóa có xu hướng ngày càng tăng là yếu tố kích thích tăng sản xuất IL-6 để giúp bảo vệ gan, ngặn chặn tiến triển xấu hơn này [2, 3, 7].

KẾT LUẬN

Nghiên cứu nồng độ IL-6 huyết tương ở 60 BN xơ gan có so sánh với nhóm 30 người khỏe mạnh cùng tuổi, chúng tôi nhận thấy:

- Trung vị nồng độ IL-6 huyết tương ở BN xơ gan là 7,79 pg/ml, cao hơn có ý nghĩa so với chỉ số tương ứng ở nhóm chứng 6,68 pg/ml, p < 0,001, mức tăng cao hơn thấy ở nhóm xơ gan Child-Pugh B/C so với nhóm xơ gan Child-Pugh A.

- Nồng độ IL-6 huyết tương ở BN xơ gan tương quan thuận mức độ vừa với điểm Child-Pugh (hệ số tương quan r = 0,34, p = 0,009).

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Đào Văn Long. Xơ gan, Bệnh học Nội khoa tập 2, Nhà xuất bản Y học 2012; 9-16.

2. Naseem S, Hussain T, Manzoor S. Interleukin-6: A promising cytokine to support liver regeneration and adaptive immunity in liver pathologies, Cytokine Growth Factor Rev 2018; 39:36-45.

3. Remmler J, Schneider C et al. Increased level of IL-6 associates with increased 90-day and 1-year mortality in patients with end-stage liver disease, Clin Gastroenterol Hepatol 2018; 16(5):730-737.

4. Labenz C, Toenges G et al. Raised serum IL-6 identifies patients with liver cirrhosis at high risk for overt hepatic encephalopathy Aliment Pharmacol Ther 2019; 50(10):1112-1119.

5. Zuwała-Jagiełło J, Pazgan-Simon M et al. Advanced oxidation protein products and inflammatory markers in liver cirrhosis: A comparison between alcohol-related and HCV-related cirrhosis, Acta Biochim Pol 2011; 58(1):59-65.

6. El-Atty E.A.A., El Shayeb E.I et al. Study of IL-6 and its role in hepatic encephalopathy in patients with liver cirrhosis, Menoufia Medical Journal 2019; 32 (3):906-909.

7. Prystupa A, Kiciński P et al. Proinflammatory Cytokines (IL-1α, IL-6) and Hepatocyte Growth Factor in Patients with Alcoholic Liver Cirrhosis. Gastroenterol Res Pract 2015 ID 532615.

8. Gudowska-Sawczuk M., Wrona A. et al. Serum level of IL-6 and N-terminal propeptide of procollagen type I (PINP) in patients with liver diseases Scand J Clin Lab Invest 2018; 78(1-2):125-130.