

NGHIÊN CỨU NỒNG ĐỘ OSTEOPONTIN HUYẾT TƯƠNG Ở BỆNH NHÂN ĐỘT QUỴ NHỒI MÁU NÃO KHÔNG DO NGUYÊN NHÂN TỪ TIM TRONG 7 NGÀY ĐẦU

Nguyễn Văn Quốc¹, Dương Văn Duy¹

Nguyễn Trung Kiên¹, Trương Xuân Dương¹

Nguyễn Quang Huy¹, Nguyễn Thái Sơn¹, Đặng Phúc Đức²

TÓM TẮT

Mục tiêu: Khảo sát nồng độ sOPN (serum osteopontin) ở bệnh nhân (BN) đột quỵ nhồi máu não (ĐQNMN) không do nguyên nhân từ tim trong 7 ngày đầu. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang trên 159 BN ĐQNMN không do nguyên nhân từ tim được điều trị tại Khoa Đột quỵ, Bệnh viện Quân y 103 từ 6/2020 - 01/2021, thời gian nhập viện < 7 ngày tính từ khi khởi phát và 49 người khỏe mạnh là nhóm chứng. **Kết quả:** Nồng độ sOPN trung bình của nhóm BN ĐQNMN là $63,34 \pm 32,07$ ng/ml cao hơn so với nhóm chứng là $44,45 \pm 22,75$ ng/ml ($p < 0,001$). Phân tích hồi quy logistic cho thấy có mối tương quan giữa nồng độ sOPN với xác suất dự báo BN ĐQNMN ($p < 0,001$), tỷ lệ dự báo đúng là 79,3%. BN ĐQNMN có nồng độ sOPN $39,24$ ng/ml cao gấp 4,5 (2,3 - 8,9) lần so với nhóm chứng. Ở BN ĐQNMN, giá trị trung bình nồng độ sOPN ở nhóm có mức độ lâm sàng nhẹ (NIHSS < 5) lúc nhập viện, mức độ hồi phục tốt khi ra viện (mRS ≤ 2) và ổ tổn thương trên CT, MRI nhỏ (ASPECT > 7) thấp hơn ở nhóm mức độ lâm sàng trung bình và nặng (NIHSS ≥ 5), mức độ hồi phục xấu khi ra viện (mRS > 2) và ổ tổn thương lớn (ASPECT ≤ 7) có ý nghĩa thống kê với giá trị $p = 0,033, 0,001$ và < 0,001. Tuy nhiên, khi phân tích logistic thì nồng độ sOPN chỉ có giá trị dự báo đối với mức độ hồi phục khi ra viện theo thang điểm mRS và mức độ tổn thương trên CT, MRI theo thang điểm ASPECT với giá trị p lần lượt là 0,008 và < 0,001, tỷ lệ dự báo đúng là 70,4% và 73,0%, tỷ suất chênh lần lượt là 1,014 (1,004 - 1,025) và 1,025 (1,013 - 1,037). **Kết luận:** Nồng độ sOPN của BN ĐQNMN cao hơn nhóm chứng. Ở BN ĐQNMN nồng độ sOPN ở BN có điểm NIHSS ≥ 5 , mRS > 2 và ASPECT ≤ 7 cao hơn.

* Từ khóa: Đột quỵ nhồi máu não; Osteopontin.

A Study of Serum Osteopontin concentration in Patients with a Non-Cardiac Ischemic Stroke in the First 7 Days

Summary

Objectives: To investigate sOPN concentration in patients with non-cardiogenic ischemic stroke during the first 7 days. **Subjects and methods:** A cross-sectional descriptive study on 159 non-cardiac ischemic stroke patients were treated at the Stroke Department, Military Hospital 103 from June 2020 to January 2021, hospitalization time was less than

¹Học viện Quân y

²Bệnh viện Quân y 103, Học viện Quân y

Người phản hồi: Nguyễn Văn Quốc (bs.vanquoc@gmail.com)

Ngày nhận bài: 22/3/2021

Ngày bài báo được đăng: 24/5/2021

7 days since onset, and 49 control groups were healthy individuals. **Results:** The average sOPN concentration of the ischemic stroke patient group was 63.34 ± 32.07 ng/mL, which was higher than that of the control group at 44.45 ± 22.75 ng/mL ($p < 0.001$); logistic regression analysis showed that there was a logistic correlation between the sOPN concentration and the probability of predicting the patient ischemic stroke with $p < 0.001$, the correct prediction rate was 79.3%. The sOPN concentration of ischemic stroke patients was 39.24 ng/mL, which was 4.5 (2.3 - 8.9) times higher than those in the control group. In ischemic stroke patients, the average sOPN concentration of patients with mild clinical picture (NIHSS < 5) at admission, good outcomes at discharge (mRS ≤ 2), and small lesions on CT scan, MRI (ASPECT > 7) was lower than those with moderate and severe clinical degree (NIHSS ≥ 5), poor outcome discharge (mRS > 2), and large lesions (ASPECT ≤ 7), which had significance with $p = 0.033$, 0.001 and < 0.001 . However, when using logistic analysis, the sOPN concentration only had predictive value for the degree of the outcome at discharge according to the mRS scale and the level of injury on CT scan, MRI according to the ASPECT scale with p-value respectively 0.008 and < 0.001 , the correct prediction rate was 70.4% and 73.0%, the odds ratio was 1.014 (1.004 - 1.025) and 1.025 (1.013 - 1.037). **Conclusion:** The sOPN concentration of ischemic stroke patients was higher than that of the control group who was healthy. Ischemic stroke patients with NIHSS ≥ 5 , mRS > 2 , and ASPECT ≤ 7 had higher sOPN concentration.

* *Keywords:* Ischemic stroke; Osteopontin.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Đột quỵ là nguyên nhân hàng đầu dẫn đến tàn tật và tử vong trên toàn thế giới. Cho đến nay, ĐQNMN là phổ biến nhất, chiếm 85% trong tất cả các cơn đột quỵ, trong đó do chảy máu não chiếm 15% [1]. Khi xảy ra ĐQNMN, ổ tổn thương sẽ tạo nên 3 vùng: vùng lõi hay trung tâm là ổ nhồi máu (infarction), vùng nửa tối nửa sáng (penumbra) và vùng xung quanh (surrounding). Tại vùng lõi, các tế bào chết theo 3 cách: Theo chương trình (apoptosis), hoại tử (necrosis) và thực bào (autophagy). Sau đó các tế bào thần kinh đệm bắt đầu một phản ứng chữa lành vết thương. Quá trình này liên quan đến sự biến đổi của tế bào hình sao (astrocytes) và tiểu thần kinh đệm (microglia) không hoạt động sang trạng thái kích hoạt của chúng trong vùng penumbra và surrounding [2]. Các nghiên cứu gần đây chứng minh OPN có vai trò

trong quá trình sửa chữa hoại tử của tế bào hình sao và sự phục hồi những tế bào thần kinh [3].

OPN là một protein chất nền ngoại bào, hoạt động như một chất ức chế mạnh mẽ quá trình khoáng hóa mô mềm và do đó, nó có thể ngăn chặn vôi hóa lạc chỗ của hệ mạch ở in vivo. OPN cũng là một cytokine hòa tan liên quan đến viêm và tái tạo mô. Trong các phản ứng viêm cấp tính và mạn tính, OPN xuất hiện cao ở cả đại thực bào và tế bào lympho CD4+ và đóng vai trò chức năng trong phản ứng Th1 sớm. Do tất cả các đặc tính này, OPN được cho là làm trầm trọng thêm tình trạng viêm trong một số bệnh mạn tính, bao gồm cả xơ vữa động mạch. Thực tế, OPN đã được quan sát thấy trong các tế bào cơ trơn trong các tổn thương xơ vữa động mạch của con người, cũng như trong các tế bào nội mô mạch máu và đại thực bào. Gần đây, mức độ OPN mắng

bám động mạch cảnh đã được tìm thấy là một yếu tố dự báo cho các bệnh lý tim mạch ở người nói chung và ĐQNMN nói riêng [3, 4]. Do đó chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm: *Khảo sát nồng độ sOPN ở BN ĐQNMN không do nguyên nhân từ tim trong 7 ngày đầu.*

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

159 BN ĐQNMN không do nguyên nhân từ tim được điều trị tại Khoa Đột quy, Bệnh viện Quân y 103 từ 6/2020 - 01/2021.

* *Tiêu chuẩn lựa chọn:*

Tiêu chuẩn chẩn đoán đột quy dựa vào định nghĩa của WHO (1970), có đầy đủ 4 tiêu chuẩn: Bệnh xảy ra đột ngột, có tổn thương chức năng của não, triệu chứng tồn tại > 24 giờ hoặc tử vong, không do nguyên nhân nào khác ngoài nguyên nhân mạch máu. Tiêu chuẩn chẩn đoán cận lâm sàng ĐQNMN, tất cả các BN được chụp CT và/hoặc MRI để loại trừ chảy máu não và chẩn đoán xác định ĐQNMN. Tiêu chuẩn về thời gian: BN được lấy mẫu bệnh phẩm sOPN < 7 ngày tính từ khi khởi phát.

Tiêu chuẩn chọn nhóm chứng: Những người được thăm khám xác định là khỏe mạnh có cùng độ tuổi và giới tính với nhóm bệnh.

* *Tiêu chuẩn loại trừ:* BN bệnh lý tim mạch, các bệnh lý rối loạn đông chảy máu, mắc các bệnh ác tính, tiền sử bị đột quy não hoặc các bệnh thần kinh trung ương khác và những BN không đồng ý tham gia nghiên cứu.

2. Phương pháp nghiên cứu

* *Thiết kế nghiên cứu:* Mô tả cắt ngang, so sánh giữa 2 nhóm nghiên cứu.

* *Cỡ mẫu nghiên cứu:* 159 BN ĐQNMN và nhóm chứng 49 người khỏe mạnh có tuổi và giới tương đương với nhóm bệnh.

- Khám lâm sàng tại thời điểm BN vào viện đánh giá các yếu tố nguy cơ, đánh giá ý thức bằng thang điểm GCS, đánh giá mức độ lâm sàng bằng thang điểm NIHSS. Thời điểm BN ra viện đánh giá mức độ hồi phục bằng thang điểm mRS.

- Hình ảnh học: Đánh giá đặc điểm tổn thương nhu mô não sớm bằng thang điểm ASPECTS trên phim CT và/hoặc MRI sọ não.

- Xét nghiệm OPN bằng máy ELISA Model Multiskan FC (hãng Thermo Scientific/Thermo Fisher Scientific, Seri No 357-910681T) tại Khoa Y học Quân binh chủng, Học viện Quân y với kit xét nghiệm là R&D systems, Minneapolis, MN.

3. Xử lý số liệu

Đối với các biến định tính, tính tần số và tỷ lệ phần trăm. Đối với các biến định lượng, tính giá trị trung bình (mean), độ lệch chuẩn (SD). Kiểm định so sánh giữa các tỷ lệ bằng test Chi bình phương (χ^2), so sánh 2 giá trị trung bình giữa các biến độc lập bằng test phi tham số Mann-Whitney. Xây dựng đường cong ROC để tính AUC, điểm cut-off, Se và Sp. Phân tích hồi quy logistic để xác định xác suất dự báo và tỷ lệ dự báo đúng. Giá trị $p < 0,05$ được coi có ý nghĩa thống kê. Xử lý số liệu bằng phần mềm SPSS 22.0.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Kết quả nghiên cứu về tuổi, giới của 159 BN ĐQNMN so với 49 người nhóm chứng. Tuổi trung bình của nhóm bệnh là $66,04 \pm 12,849$, nhóm chứng là $64,94 \pm 12,522$; không có sự khác biệt về tuổi giữa hai nhóm nghiên cứu ($p = 0,530$). Nhóm bệnh nam giới chiếm 64,8%, nữ chiếm 35,2%, nhóm chứng nam chiếm 61,2%, tỷ lệ giới tính giữa 2 nhóm nghiên cứu là như nhau với $p = 0,734$.

1. Đặc điểm của bệnh nhân đột quy nhồi máu não

Bảng 1: Đặc điểm đột quy nhồi máu não.

Đặc điểm		Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)	
Các yếu tố nguy cơ	Tuổi ≥ 70	63	39,6	
	Nam giới	103	64,8	
	Tăng huyết áp	82	51,6	
	Đái tháo đường	19	11,9	
	Rối loạn lipid	42	26,4	
	Béo phì	25	15,7	
	Hút thuốc lá	47	29,6	
	Uống rượu bia	54	34,0	
Các thang điểm	GCS	≥ 15	118	74,2
		< 15	41	25,8
	NIHSS	< 5	63	39,6
		≥ 15	96	60,4
	mRS	≤ 2	115	72,3
		> 2	44	27,7
	ASPECT	> 7	114	71,7
		≤ 7	45	28,3

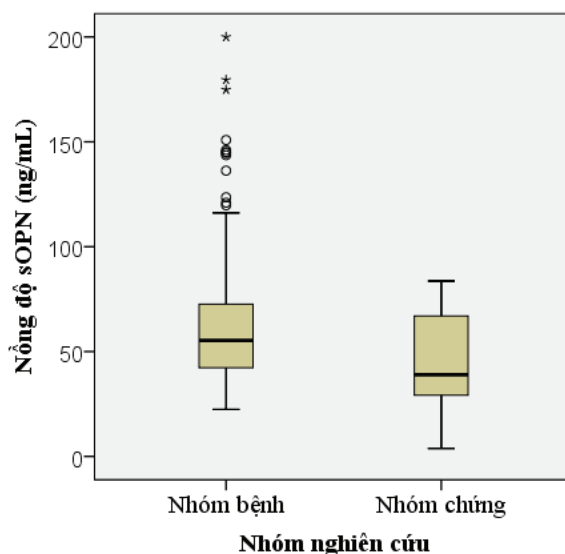
Tuổi BN ĐQNMN: < 45 tuổi (7,5%), < 70 tuổi (60,4%); tỷ lệ nam/nữ là 1,84/1.

Trong các yếu tố nguy cơ, tăng huyết áp thường gặp nhất (51,6%).

Lúc nhập viện giá trị trung bình của các thang điểm: GCS là $14,41 \pm 1,308$ điểm, NIHSS là $7,47 \pm 5,797$ điểm và ASPECT là $8,05 \pm 1,395$ điểm. Lúc ra viện, giá trị trung bình của thang điểm mRS là $2,19 \pm 1,338$ điểm.

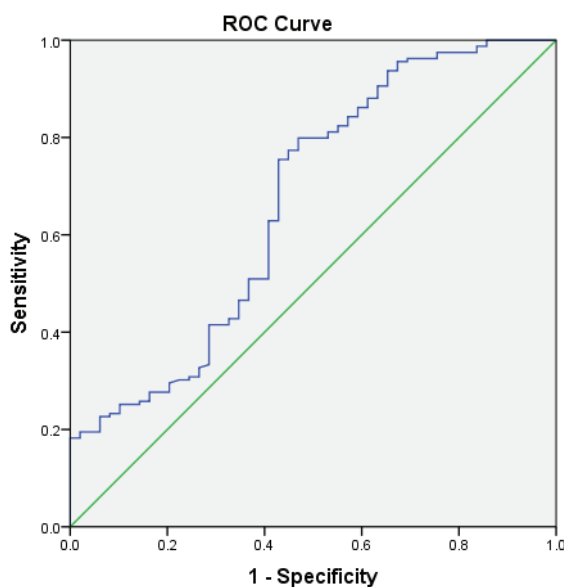
2. Nồng độ sOPN giữa 2 nhóm nghiên cứu

Nồng độ sOPN trung bình của nhóm BN ĐQNMN là $63,34 \pm 32,07$ ng/ml, của nhóm chứng là $44,45 \pm 22,75$ ng/ml ($p < 0,001$).



Biểu đồ 1: Phân bố nồng độ sOPN giữa 2 nhóm nghiên cứu.

Phân tích hồi quy logistic cho thấy có mối tương quan giữa nồng độ sOPN với xác suất dự báo BN ĐQNMN có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$), tỷ lệ dự báo đúng là 79,3%. Tỷ suất chênh giữa BN ĐQNMN so với nhóm chứng khi nồng độ sOPN tăng lên 1 ng/ml là $OR = 1,031$; 95%CI: 1,014 - 1,049.

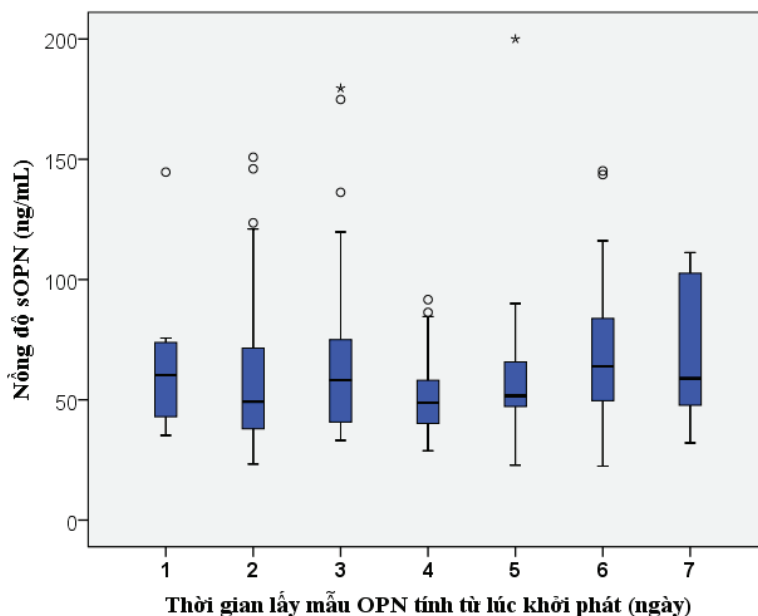


Biểu đồ 2: Đường cong ROC của sOPN giữa 2 nhóm nghiên cứu.

Dựa vào biểu đồ ROC của nồng độ sOPN giữa 2 nhóm nghiên cứu xác định $AUC = 66,7\%$ ($p < 0,001$). Với điểm $MaxJ = 0,329$, xác định được điểm cut-off của nồng độ sOPN là 39,24 ng/ml, tại đây $Se = 79,9\%$, $Sp = 53,1\%$. Từ điểm cut-off,

tính được tỷ suất chênh của nồng độ sOPN giữa 2 nhóm nghiên cứu là OR (95%CI) = 4,5 (2,3 - 8,9) ($p < 0,001$); như vậy ở nhóm BN ĐQNMN có nồng độ sOPN 39,24 ng/ml cao gấp 4,5 lần so với nhóm chứng.

3. Mối liên quan giữa nồng độ sOPN với thời gian lấy mẫu



Biểu đồ 3: Phân bố nồng độ sOPN theo thời gian lấy mẫu.

Phân tích Anova nhận thấy không có mối liên quan giữa nồng độ sOPN với thời gian lấy mẫu ($p > 0,05$). Tiến hành chia 2 nhóm: Nhóm lấy mẫu từ ngày thứ 1 - 5 và nhóm lấy mẫu từ ngày thứ 6 - 7. Kết quả giá trị trung bình nồng độ sOPN ở nhóm 1 - 5 ngày là $61,74 \pm 32,05$ ng/ml, ở nhóm 6 - 7 ngày là $70,51 \pm 32,54$ ng/ml, giá trị $p = 0,094$ không có ý nghĩa thống kê.

4. Mối liên quan giữa nồng độ sOPN với đặc điểm đột quy nhồi máu não

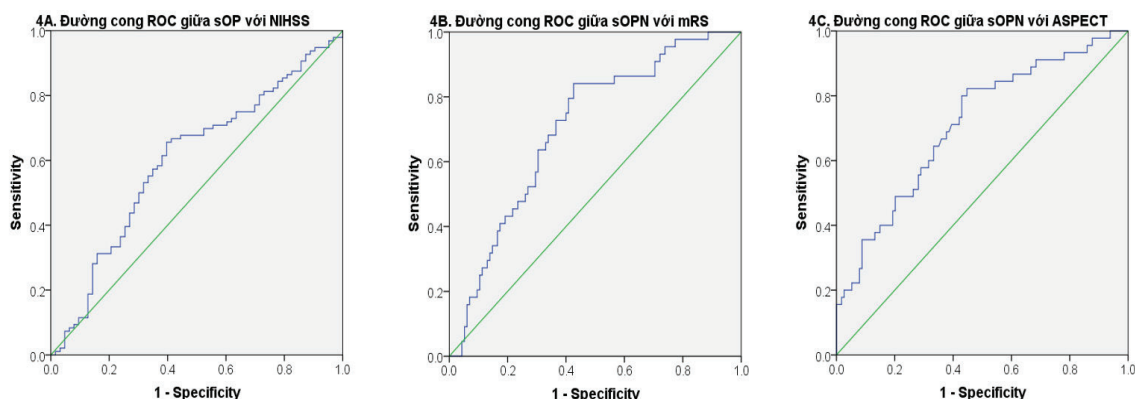
Bảng 2: Mối liên quan giữa sOPN với đặc điểm ĐQNMN.

Đặc điểm		Nồng độ sOPN		p
		n	$\bar{X} \pm SD$	
Tuổi	≥ 70	63	$68,19 \pm 34,64$	0,062
	< 70	96	$60,16 \pm 30,32$	
Giới	Nam	103	$60,37 \pm 28,14$	0,320
	Nữ	56	$68,80 \pm 38,33$	
Tăng huyết áp	Có	82	$65,01 \pm 35,48$	0,793
	Không	77	$61,56 \pm 28,50$	

Đặc điểm		Nồng độ sOPN		p
		n	$\bar{X} \pm SD$	
Đái tháo đường	Có	19	66,50 ± 34,67	0,970
	Không	140	62,91 ± 32,00	
Rối loạn lipid	Có	42	59,46 ± 26,92	0,551
	Không	117	64,73 ± 33,94	
Béo phì	Có	25	55,10 ± 35,09	0,020
	Không	134	64,88 ± 31,58	
Hút thuốc lá	Có	47	60,84 ± 27,63	0,709
	Không	112	64,39 ± 34,04	
Uống bia rượu	Có	54	66,83 ± 33,93	0,336
	Không	104	61,83 ± 31,35	
GCS	≥ 15	118	62,58 ± 32,68	0,493
	< 15	41	65,52 ± 31,22	
NIHSS	< 5	63	59,42 ± 33,83	0,033
	≥ 5	96	65,91 ± 31,05	
mRS	≤ 2	115	58,98 ± 32,26	0,001
	> 2	44	74,73 ± 29,59	
ASPECT	> 7	114	56,06 ± 23,94	< 0,001
	≤ 7	45	81,78 ± 42,12	

Như vậy, giá trị trung bình nồng độ sOPN ở nhóm có mức độ lâm sàng nhẹ (NIHSS < 5) lúc nhập viện, mức độ hồi phục tốt khi ra viện (mRS ≤ 2) và ổ tổn thương trên CT, MRI nhỏ (ASPECT > 7) thấp hơn ở nhóm mức độ lâm sàng trung bình và nặng (NIHSS ≥ 5), mức độ hồi phục xấu khi ra viện (mRS > 2) và ổ tổn thương lớn (ASPECT ≤ 7) (p < 0,05). Ở người béo phì, nồng độ sOPN cũng thấp hơn người có cân nặng bình thường.

Tuy nhiên, khi phân tích logistic thì nồng độ sOPN chỉ có giá trị dự báo đối với mức độ hồi phục khi ra viện theo thang điểm mRS và mức độ tổn thương trên CT, MRI theo thang điểm ASPECT với giá trị p lần lượt là 0,008 và < 0,001, tỷ lệ dự báo đúng là 70,4% và 73,0%, tỷ suất chênh lần lượt là 1,014 (1,004 - 1,025) và 1,025 (1,013 - 1,037).



Biểu đồ 4: Đường cong ROC giữa sOPN với các thang điểm đột quy.

Dựa vào đường cong ROC của nồng độ sOPN với thang điểm NIHSS ở BN ĐQNMN thấy, AUC = 60,0% ($p = 0,033$). Với chỉ số MaxJ = 0,259, xác định được điểm cut-off của nồng độ sOPN là 49,64 ng/ml, tại đây Se = 65,6%, Sp = 60,3% và nồng độ sOPN $\geq 49,64$ ng/ml ở nhóm BN ĐQNMN có mức độ lâm sàng vừa và nặng (NIHSS ≥ 5) cao gấp 2,9 (1,5 - 5,6) lần ở nhóm mức độ lâm sàng nhẹ (NIHSS < 5) ($p = 0,002$).

Biểu đồ 4B biểu diễn đường cong ROC của nồng độ sOPN theo thang điểm mRS cho kết quả AUC = 70,4%, $p < 0,001$; với MaxJ = 0,415, xác định được điểm cut-off của nồng độ sOPN là 50,10 ng/ml, Se = 84,1%, Sp = 57,4% và ở những BN ra viện hồi phục tốt (mRS ≤ 2) thì nồng độ sOPN $\geq 50,10$ ng/ml cao gấp 7,1 (2,9 - 17,3) lần so với BN ra viện hồi phục xấu (mRS > 2) với $p < 0,001$.

So với thang điểm ASPECT, đường cong ROC của nồng độ sOPN (biểu đồ 4C) cho kết quả AUC = 71,1 ($p < 0,001$); với MaxJ = 0,375 xác định được điểm cut-off của nồng độ sOPN là 49,64 ng/ml, Se = 82,2%, Sp = 55,3% và ở những BN có tổn thương trên phim CT, MRI sọ não mức độ nhỏ (ASPECT > 7) thì nồng độ sOPN $\geq 49,64$ ng/ml cao gấp 5,7 (2,4 - 13,4) lần so với BN mức độ tổn thương lớn (ASPECT ≤ 7) ($p < 0,001$).

BÀN LUẬN

OPN là một loại protein thể dịch, biểu hiện nhiều chức năng và ngày càng thu hút sự chú ý vì vai trò của nó trong sinh lý bệnh của một số bệnh viêm, thoái hóa, tự miễn dịch và ung thư. Một số nghiên cứu đã chỉ ra OPN góp phần làm tổn thương

mô bằng cách thu nạp các tế bào viêm có hại vào vị trí tổn thương và làm tăng khả năng sống sót của chúng. Những phát hiện gần đây cho thấy OPN không chỉ tham gia vào việc thúc đẩy tổn thương mô mà còn trong các cơ chế sửa chữa/tái tạo, chủ yếu được kích hoạt bởi phản ứng viêm. Hai vai trò rõ ràng trái ngược nhau này một phần liên quan đến sự biểu hiện của các vùng chức năng khác nhau trong phân tử OPN [5].

Ở BN tổn thương não do ĐQNMN cũng liên quan đến tăng biểu hiện OPN, được quan sát chủ yếu ở thực bào trung tính và đại thực bào được tìm thấy trong vùng nhồi máu và quanh tổn thương. Sự biểu hiện của OPN song song với quá trình thời gian thâm nhập của đại thực bào vào vùng nhồi máu và sự biểu hiện của CD44 (một thụ thể OPN). Ngoài ra, các mẫu biểu hiện tế bào hình sao của một thụ thể khác đối với OPN, Integrarin $\alpha V\beta 3$, song song với quá trình điều hòa OPN theo thời gian trong ĐQNMN. Ellison và CS khẳng định OPN là một chất hóa trị có tác dụng thu nhận các tế bào vi mô, đại thực bào và tế bào hình sao để hỗ trợ hình thành sẹo thần kinh đệm sau tổn thương do ĐQNMN [6].

So sánh giá trị trung bình nồng độ sOPN giữa 2 nhóm nghiên cứu cho thấy nhóm BN ĐQNMN có nồng độ trung bình cao hơn nhóm chứng. Phân tích hồi quy logistic cũng cho kết quả tương tự có ý nghĩa thống kê. Nghiên cứu của Jing và CS (2013) ở 377 BN ĐQNMN cấp trong vòng 24 giờ đầu và 551 người thuộc nhóm chứng, tiến hành đo nồng độ huyết thanh của OPN toàn chuỗi (full length OPN) và OPN phân cắt thrombin

(thrombin-cleaved OPN) ở 2 nhóm ELISA với kit Calbiochem cho kết quả không có sự khác biệt về giá trị trung bình nồng độ OPN toàn chuỗi giữa 2 nhóm ($78,9 \pm 12,5$ ng/ml với $75,7 \pm 12,7$ ng/ml, $p = 0,745$), tuy nhiên trung bình nồng độ thrombin-cleaved OPN ở nhóm ĐQTMT cao hơn so với nhóm chứng có ý nghĩa thống kê ($176,7 \pm 54,1$ ng/ml với $135,2 \pm 67,8$ ng/ml, $p = 0,003$) [7]. Augello và CS (2018) tiến hành đo nồng độ sOPN bằng kỹ thuật Luminex MagPix ở 24 BN ĐQNMN (thời gian lấy máu ngoại vi là $22,9 \pm 4,5$ giờ tính từ lúc khởi phát) và nhóm chứng là 26 người khỏe mạnh, kết quả cho thấy nồng độ sOPN ở BN ĐQNMN cao hơn nhóm chứng có ý nghĩa thống kê với $p = 0,02$ ($69,31$ ($27,68 - 108,27$) pg/ml so với $43,16$ ($20,37 - 58,67$) pg/ml). Phân tích đường cong ROC tại điểm cut-off nồng độ sOPN là $75,99$ pg/ml cho $AUC = 69,07\%$, $Se = 50\%$, $Sp = 96,15\%$ [8]. Như vậy, giá trị trung bình nồng độ sOPN ở nghiên cứu của chúng tôi so với các tác giả trên là khác nhau, có sự khác biệt này là do kỹ thuật đo và bộ kit xét nghiệm cũng như đối tượng nghiên cứu khác nhau. Tuy nhiên, nghiên cứu của chúng tôi cho kết quả tương tự nghiên cứu của các tác giả trên ở nhóm BN ĐQNMN có nồng độ sOPN cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng là những người khỏe mạnh.

Nghiên cứu của Carbone và CS (2015) theo dõi 90 BN ĐQNMN lần đầu, lấy máu xét nghiệm tại thời điểm nhập viện và ngày thứ 1, 7 và 90 kể từ khi khởi phát. Kết quả cho thấy nồng độ OPN tăng cao ở ngày thứ 7 có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$) [9]. Tuy nhiên, nghiên cứu của

chúng tôi cho thấy không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa giá trị trung bình nồng độ sOPN giữa các ngày lấy bệnh phẩm, mặc dù ghi nhận ở ngày thứ 6 nồng độ sOPN cao hơn so với các ngày trước đó. Có sự khác biệt này là do nghiên cứu của Carbone là nghiên cứu theo dõi dọc, các mẫu bệnh phẩm được thu thập ở các thời điểm khác nhau trên cùng 1 BN, còn nghiên cứu của chúng tôi là nghiên cứu cắt ngang, mỗi BN chỉ lấy mẫu bệnh phẩm 1 lần, hơn nữa cỡ mẫu cũng là một hạn chế khi chia ra so sánh trong 7 ngày.

Nghiên cứu của Mendioroz và CS (2011) tiến hành đo nồng độ sOPN ở 178 BN bị tắc động mạch não giữa nhập viện trong vòng 3 giờ đầu sau khởi phát, thời điểm lấy máu trước khi điều trị rtPA và so sánh nhóm chứng là 40 người khỏe mạnh. Kết quả, mức OPN ở BN đột quỵ không khác với mức OPN của nhóm chứng ($16,65$ ng/ml so với $17,83$ ng/ml, $p = 0,404$). Tuy nhiên, mức OPN đã tăng lên ở những BN có tiên lượng xấu hơn sau 3 tháng ($19,96$ ng/ml so với $15,48$ ng/ml, $p = 0,040$). Trong mô hình hồi quy logistic, mức OPN $> 27,22$ ng/ml được tìm thấy là một yếu tố độc lập cho kết quả xấu ($OR = 5,01$; $95\%CI: 1,60 - 15,72$, $p = 0,006$) sau khi điều chỉnh các yếu tố gây nhiễu tiềm năng. BN có mức OPN cao hơn trước khi dùng rtPA cho thấy tiên lượng xấu hơn so với BN có mức OPN thấp hơn [4]. Nghiên cứu của Carbone và CS (2015) cho thấy có mối tương quan thuận giữa nồng độ sOPN ở ngày thứ 7 với thể tích ổ tổn thương trên CT tại thời điểm ngày thứ 7 và ngày thứ 90 với p lần lượt là $0,008$ và $0,020$ [9].

KẾT LUẬN

Giá trị trung bình nồng độ sOPN ở BN ĐQNMN cao hơn ở người khỏe mạnh ($63,34 \pm 32,07$ ng/ml so với $44,45 \pm 22,75$ ng/ml) với $p < 0,001$. Phân tích hồi quy logistic cho kết quả nồng độ sOPN có giá trị dự báo ở BN ĐQNMN với $p < 0,001$, tỷ lệ dự báo đúng 79,3%.

Giá trị trung bình nồng độ sOPN ở nhóm lúc nhập viện cao có mức độ lâm sàng nặng NIHSS ≥ 5 cao hơn lâm sàng nhẹ NIHSS < 5 ($65,91 \pm 31,05$ ng/ml so với $59,42 \pm 33,83$ ng/ml) với $p = 0,033$; khi ra viện mức độ hồi phục xấu mRS > 2 cao hơn hồi phục tốt mRS ≤ 2 ($74,73 \pm 29,59$ ng/ml so với $58,98 \pm 32,26$ ng/ml) với $p = 0,001$ và ổ tổn thương trên CT, MRI lớn ASPEC ≤ 7 cao hơn tổn thương nhỏ ASPECT > 7 ($81,78 \pm 42,12$ ng/ml so với $56,06 \pm 23,94$ ng/ml) với $p < 0,001$. Tuy nhiên, khi phân tích logistic thấy nồng độ sOPN chỉ có giá trị dự báo đối với thang điểm mRS và ASPECT với lần lượt $p = 0,008$ và $< 0,001$, tỷ lệ dự báo đúng 70,4% và 73,0%.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Lindsay MP, Norrving B, Sacco RL, et al. World Stroke Organization (WSO): Global stroke fact sheet 2019. *Int J Stroke* 2019; 14(8):806-817.

2. Grotta JC, et al. *Stroke: Pathophysiology, diagnosis, and management*. Elsevier. Philadelphia. PA 2016.

3. Lok Zoe Shin Yee and Lyle Alicia N. Osteopontin in vascular disease. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 2019; 39(4):613-622.

4. Mendioroz M, Fernández-Cadenas I, Rosell A, et al. Osteopontin predicts long-term functional outcome among ischemic stroke patients. *J Neurol* 2011; 258(3):486-493.

5. Cappellano G, Vecchio D, Magistrelli L, et al. The Yin-Yang of osteopontin in nervous system diseases: Damage versus repair. *Neural Regen Res* 2021; 16(6):1131-1137.

6. Ellison JA, Barone FC, and Feuerstein GZ. Matrix remodeling after stroke. De novo expression of matrix proteins and integrin receptors. *Ann N Y Acad Sci* 1999; 890:204-222.

7. Jing M, Li B, Hou X, et al. OPN gene polymorphism and the serum OPN levels confer the susceptibility and prognosis of ischemic stroke in Chinese patients. *Cell Physiol Biochem* 2013; 32(6):1798-1807.

8. Augello CJ, Noll JM, Distel TJ, et al. Identification of novel blood biomarker panels to detect ischemic stroke in patients and their responsiveness to therapeutic intervention. *Brain Res* 2018; 1698:161-169.

9. Carbone F, Vuilleumier N, Burger F, et al. Serum osteopontin levels are upregulated and predict disability after an ischaemic stroke. *Eur J Clin Invest* 2015; 45(6):579-586.