

TƯƠNG QUAN GIỮA NỒNG ĐỘ C-REACTIVE PROTEIN HUYẾT TƯƠNG VỚI ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG VÀ CẬN LÂM SÀNG CỦA ĐỘT QUY NÃO

Trần Nguyễn Hồng*; Nguyễn Văn Chương*

TÓM TẮT

Đột quy não (ĐQN) là một cấp cứu nội khoa thường gặp trong lâm sàng với tỷ lệ tử vong cao và di chứng nặng nề. Nhiều công trình nghiên cứu cho thấy có sự liên quan giữa protein phản ứng C (CRP - một protein viêm) với ĐQN. Nghiên cứu trên 85 bệnh nhân (BN) ĐQN thấy: nồng độ CRP của BN ĐQN tăng cao (16,57 mg/l), nhóm nhồi máu não (NMN) (19,89 mg/l) cao hơn so với nhóm chảy máu não (CMN) (11,08 mg/l), không có sự khác biệt giữa 2 giới. Nồng độ CRP huyết tương tăng cao hơn ở BN có rối loạn ý thức, liệt nặng hơn, nhiều ổ tổn thương (≥ 2 ổ) và có di chứng vừa, nặng. Nồng độ CRP tương quan thuận với số lượng bạch cầu, nồng độ glucose, cholesterol, triglyceride máu.

* Từ khóa: Đột quy não; Chảy máu não; Nhồi máu não; C-reactive protein.

CORRELATION BETWEEN CONCENTRATION OF C-REACTIVE PROTEIN AND CEREBRAL STROKE

SUMMARY

Cerebral stroke is a common medical emergency in the clinical with high mortality and severe sequelae. Many studies showed an association between C-reactive protein (CRP - a protein inflammation) with stroke. Data from 85 patients with cerebral stroke showed the increase of CRP levels (16.57 mg/l). The cerebral infarction group had higher CRP concentration (19.89 mg/l) compared to the brain hemorrhage group (11.08 mg/l), there were no differences between two genders. CRP plasma concentration was higher in patients with disorders of consciousness, more severe paralysis, more lesion niches (≥ 2) and worse sequelae. There was a positive correlation between CRP levels and the number of leukocytes as well as levels of glucose, cholesterol and triglycerides in blood of these patients.

* Key words: Stroke; Cerebral hemorrhage; Cerebral infarction; C-reactive protein.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Đột quy não là một cấp cứu nội khoa thường gặp trong lâm sàng, do giảm đột ngột hoặc ngừng hoàn toàn cung cấp máu đến não, gây tổn thương các tế bào thần kinh và có thể không hoạt động được trong

thời gian dài. ĐQN thường để lại các di chứng nặng nề cho người bệnh và xã hội. Nhiều công trình nghiên cứu cho thấy viêm có vai trò quan trọng trong sự khởi đầu cũng như diễn tiến của mảng xơ vữa, như vậy, có sự liên quan giữa các dấu ấn viêm với bệnh lý xơ vữa động mạch và ĐQN.

* Bệnh viện 103

Phản biện khoa học: PGS. TS. Nguyễn Minh Hiện

Protein phản ứng C (C-reactive protein: CRP) là một protein viêm trong giai đoạn cấp được tổng hợp ở gan. Có 2 loại CRP, CRP chuẩn (standard CRP) thường liên quan tới viêm mãn tính, nhiễm trùng mới. CRP độ nhạy cao (high-sensitivity; hs-CRP) được coi là dấu ấn của viêm thành mạch mức độ thấp, yếu tố chìa khóa trong phát triển và vỡ của các mảng vữa xơ ở thành mạch [8]. Một số nghiên cứu trên thế giới cho thấy nồng độ CRP liên quan tới mức độ tổn thương và có giá trị tiên đoán biến chứng sau đột quy. Việt Nam, sự liên quan này còn ít được nghiên cứu. Vì vậy, chúng tôi tiến hành đề tài này nhằm: *Tìm hiểu mối tương quan giữa CPR huyết tương với đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng ĐQN.*

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu.

85 BN ĐQN (53 BN NMN, 32 BN CMN), vào viện sớm (trong vòng 5 ngày), được điều trị tại Khoa A14, Bệnh viện 103.

2. Phương pháp nghiên cứu.

Nghiên cứu tiến cứu, mô tả.

BN ĐQN được khám bệnh, theo dõi theo một mẫu bệnh án nghiên cứu thống nhất. Đánh giá tình trạng ý thức theo thang điểm Glasgow, phân loại thành các mức độ bình thường (15 điểm) và rối loạn ý thức (RLYT) (< 15 điểm), đánh giá mức độ liệt theo thang điểm của Henry G và CS.

Xác định số lượng bạch cầu (BC) và nồng độ glucose, cholesterol, triglyceride máu theo phương pháp thường quy. Định lượng nồng độ hs-CRP huyết tương bằng phương pháp miễn dịch hóa màu độ nhạy cao trên máy Olympus 640 (Nhật Bản), nồng độ CRP ≥ 6 mg/l được coi là tăng CRP huyết tương. Chụp cắt lớp vi tính (CT) sọ não tại Khoa Chẩn đoán Hình ảnh, Bệnh viện 103.

* Thời gian nghiên cứu: từ tháng 01 - 2009 đến 08 - 2010.

* Xử lý số liệu: theo phương pháp thống kê y sinh học bằng phần mềm SPSS for Window 10.5.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU VÀ BÀN LUẬN

Bảng 1: Nồng độ CRP huyết tương ở BN ĐQN theo nhóm bệnh và giới tính.

GIỚI TÍNH							p
	n	X \pm SD	n	X \pm SD	n	X \pm SD	
Nam (A)	34	17,58 \pm 3,85	25	10,00 \pm 2,49	59	14,37 \pm 2,49	< 0,001
Nữ (B)	19	24,02 \pm 8,02	7	14,94 \pm 9,62	26	21,58 \pm 6,36	< 0,001
(A) + (B)	53	19,89 \pm 3,77	32	11,08 \pm 2,79	85	16,57 \pm 2,60	< 0,001
p _{A-B}		< 0,001		< 0,05		< 0,001	

Nồng độ CRP khi vào viện của BN ĐQN là 16,57 mg/l, cao hơn giới hạn cho phép, ở nhóm BN NMN cao hơn so với nhóm CMN.

Kết quả nghiên cứu này phù hợp với một số tác giả trên thế giới: CRP tăng cao ở BN đột quy (tim mạch và não). Nghiên cứu của Zhou W. J. và CS [10] thấy: nồng độ hs-CRP ở nhóm BN đột quy cao hơn so với các đối tượng khỏe mạnh ($p < 0,01$). Eikelboom J. W và CS [4] thấy nồng độ CRP máu xét nghiệm trong thời gian 7 ngày kể từ khi đột quy cao hơn đáng kể so với nhóm chứng, nồng độ CRP tiếp tục tăng trong 3 - 6 tháng tiếp theo, mặc dù đã giảm hơn đáng kể so với 7 ngày đầu tiên, nồng độ CRP ở nhóm NMN cao hơn so với nhóm CMN do CRP chủ yếu liên quan với bệnh lý xơ vữa động mạch. Theo Seyed Ali Roubary và CS (2011),

chỉ số hs-CRP có thể là một tiêu chuẩn hỗ trợ chẩn đoán phân biệt ĐQN do NMN và CMN [8]. Tuy vậy, ở nhóm CMN, nồng độ CRP cũng tăng. Theo Dziedzic T (2008) [3], sự biến đổi các protein giai đoạn cấp cũng liên quan tới tình trạng CMN, nồng độ IL-6 và CRP huyết tương tăng cao trong ngày đầu sau CMN và liên quan đến kích thước khối máu tụ, nồng độ fibrinogen và là yếu tố tiên lượng cho tổn thương thần kinh khu trú ở BN CMN.

Nồng độ CRP ở BN nữ cao hơn so với nam. Kết quả này hơi khác so với nghiên cứu của Seyed Ali Roubary và CS (2011) [8]: nồng độ CRP không khác biệt giữa 2 nhóm.

Bảng 2: Liên quan giữa mức độ tổn thương và nồng độ CRP huyết tương khi vào viện.

CHỈ TIÊU	MỨC ĐỘ	n	±	
RLYT	Có (Glasgow < 15) (A)	31	27,19 ± 4,10	p < 0,001
	Không (Glasgow = 15) (B)	54	16,22 ± 3,38	
Liệt	Liệt độ I, II (Henry ≥ 3) (A)	35	13,76 ± 3,26	p < 0,01
	Liệt độ III - V (Henry < 3) (B)	50	18,54 ± 7,9	
Số ổ tổn thương	Ít (< 2 ổ) (A)	68	11,96 ± 1,91	p < 0,001
	Nhiều (≥ 2 ổ) (B)	17	35,01 ± 9,52	
Phục hồi	Phục hồi và di chứng nhẹ (A)	45	14,79 ± 2,96	p < 0,01
	Di chứng vừa đến rất nặng (B)	40	18,58 ± 4,44	

Nồng độ CRP huyết tương ở BN đột quy tổn thương nặng hơn (có RLYT, liệt nặng hơn, nhiều ổ tổn thương hơn và di chứng nặng hơn), cao hơn rõ rệt với nhóm BN có tổn thương nhẹ hơn.

Nhiều nghiên cứu trên thế giới cho rằng có sự liên quan giữa nồng độ CRP huyết tương với tình trạng bệnh ở BN ĐQN, nồng

độ CRP cao vừa là yếu tố nguy cơ vừa liên quan mức độ tổn thương và khả năng phục hồi của BN. Kuhlmann C R và CS [7] cho rằng: tăng tỷ lệ tử vong sau ĐQN luôn gắn liền với phù não và nồng độ CRP, trên chuột lang, nồng độ CRP tăng cao gây tổn thương hàng rào máu não và dẫn đến phù não. Nghiên cứu của Lê Chuyển [1] cũng

thấy có sự tương quan nghịch giữa nồng độ CRP và điểm Glasgow lúc vào viện

Eikelboom J. W và CS [4] phát hiện tương quan giữa nồng độ CRP trong 7 ngày đầu tiên với mức độ đột quy, được đo bằng điểm liệt Oxford và chỉ số Barthel, cho rằng có mối liên quan giữa CRP máu và đột quy thiếu máu cục bộ, phù hợp với giả thuyết dấu ấn viêm CRP là một dấu hiệu của mức độ tổn thương não. Diedler J và CS (2009) [3] nghiên cứu CMN tầng trên lều thấy có mối tương quan giữa liệt theo thang điểm Henry với nồng độ CRP tối đa. Guo Y và CS [2], Arévalo Lorigo J. C. và CS [5] gặp mức độ liệt nặng hơn ở nhóm có nồng độ CRP cao.

Nồng độ CRP ở nhóm có ít ổ tổn thương (1 - 2 ổ) thấp hơn so với nhóm BN có > 2 ổ tổn thương. Lê Chuyển [1] thấy nồng độ CRP huyết tương khi vào viện thay đổi tùy theo kích thước tổn thương NMN, đường kính nhồi máu càng lớn, nồng độ CRP huyết tương càng cao. Theo Kuhlmann C. R và CS [7]: nồng độ CRP tăng làm tăng tỷ lệ tử vong sau ĐQN.

Bảng 3: Liên quan giữa một số chỉ tiêu cận lâm sàng và nồng độ CRP huyết tương.

CHỈ TIÊU	PHÂN NHÓM	n	±	p
Số lượng bạch cầu	Không tăng (< 9 G/l) (A)	49	10,71 ± 2,43	p < 0,001
	Tăng (≥ 9 G/l) (B)	36	24,55 ± 4,92	
Glucose	Không tăng (A)	53	11,02 ± 1,52	p < 0,001
	Tăng (B)	32	25,77 ± 6,17	
Cholesterol	Không tăng (A)	40	5,35 ± 0,48	p < 0,001
	Tăng (B)	45	26,55 ± 4,41	
Triglycerid	Không tăng (A)	48	9,46 ± 1,74	p < 0,01
	Tăng (B)	37	25,80 ± 5,20	

Bảng 4: Hệ số tương quan Pearson của CRP với một số chỉ tiêu cận lâm sàng.

CHỈ SỐ	HỆ SỐ PEARSON	p
Số lượng bạch cầu	0,361	< 0,01
Glucose máu	0,374	< 0,01
Cholesterol	0,388	< 0,01
Triglycerid	0,457	< 0,01

Ở BN ĐQN, nồng độ CRP tương quan thuận với số lượng bạch cầu, nồng độ glucose, cholesterol, triglyceride máu, nhưng lại tăng cao hơn so với những BN có các chỉ số này bình thường.

Trong nghiên cứu này, nồng độ CRP huyết tương ở BN ĐQN tương quan thuận các chỉ tiêu cận lâm sàng khác. Nồng độ CRP ở nhóm có tăng số lượng BC cao hơn có ý nghĩa so với nhóm không tăng BC trong máu, chứng tỏ vai trò của phản ứng viêm trong ĐQN. Kết quả nghiên cứu của Suzuki S và CS [9] chỉ ra rõ mối tương quan thuận giữa kích thước ổ NMN và số lượng bạch cầu máu ngoại vi, đặc biệt là bạch cầu đa nhân trung tính, chứng tỏ có tổn thương mô não và phản ứng viêm thứ phát trong thiếu máu não cấp tính. Theo Guo Y và CS [5] phản ứng viêm đóng vai trò quan trọng trong đột quy và số lượng bạch cầu ở nhóm có nồng độ CPR tăng cao hơn nhóm có nồng độ CRP huyết tương bình thường.

Nồng độ CRP huyết tương còn liên quan với nồng độ glucose, cholesterol và triglyceride máu, phản ánh vai trò của CRP trong bệnh xơ vữa động mạch nói chung và ĐQN nói

riêng. Zhou W. J và CS [10] thấy nồng độ hs-CRP tương quan chặt chẽ với nồng độ glucose máu, cholesterol toàn phần, triglyceride, LDL-C và HDL-C, nồng độ hs-CRP tăng cao có liên quan chặt chẽ với đột quy cấp tính, huyết áp động mạch, glucose máu lúc đói và hàm lượng cholesterol. Arévalo Lorido J. C và CS [2] phát hiện mối liên quan giữa CRP và độ dày nội mạc động mạch cảnh, nồng độ CRP càng cao, độ dày nội mạc động mạch cảnh càng lớn và nguy cơ tai biến mạch máu càng tăng. Theo Kitagawa K (2009) [6] phản ứng viêm đóng vai trò quan trọng trong phát triển, tiến triển và vỡ của các mảng vữa xơ động mạch, hs-CRP có vai trò dự đoán NMN. Guo Y. và CS [5] cũng thấy nồng độ glucose máu tăng cao ở nhóm có nồng độ CPR huyết thanh tăng so với nhóm có nồng độ CRP huyết tương bình thường, tỷ lệ có mảng vữa xơ ở động mạch cảnh cũng cao hơn, các tác giả cho rằng CRP huyết tương là một dấu hiệu dự báo quan trọng cho mảng vữa xơ động mạch cảnh và đột quy.

Dziedzic T (2008) [3] cho rằng: IL-6 tăng cao ở BN đột quy thiếu máu não do tổng hợp protein trong giai đoạn cấp ở gan. Nồng độ IL-6 tăng cao liên quan đến ổ nhồi máu có kích thước lớn, tổn thương thần kinh khu trú nghiêm trọng cũng như nguy cơ tử vong và tàn tật. CRP là một protein viêm được tổng hợp ở gan, tăng cao trong giai đoạn viêm cấp và đạt nồng độ cao nhất sau 5 - 7 ngày ĐQN. Tăng nồng độ CRP có tiên lượng khó, tăng nguy cơ ĐQN tái diễn cũng như tăng các nguy cơ tim mạch. Tăng nồng độ fibrinogen và các protein trong giai đoạn cấp luôn gắn liền với tình trạng xấu đi của BN ĐQN.

KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu đặc điểm lâm sàng 85 BN ĐQN (53 BN NMN, 32 BN CMN), chúng tôi rút ra một số kết luận sau:

- Nồng độ CRP khi vào viện của BN ĐQN là 16,57 mg/l (nhóm NMN: 19,89 mg/l cao hơn so với nhóm CMN: 11,08 mg/l, $p < 0,05$), không có sự khác biệt giữa 2 giới.

- Nồng độ CRP huyết tương liên quan với mức độ tổn thương: nhóm có rối loạn ý thức, mức độ liệt nặng hơn, nhiều ổ tổn thương hơn (≥ 2 ổ) và di chứng vừa - nặng cao hơn so với nhóm không rối loạn ý thức, liệt nhẹ, ít ổ tổn thương và phục hồi tốt hơn.

- Nồng độ CRP tương quan thuận với số lượng bạch cầu, nồng độ glucose, cholesterol, triglyceride máu.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Lê Chuyển. Nghiên cứu sự biến đổi nồng độ protein phản ứng C (CRP) huyết thanh ở BN NMN. Luận án Tiến sỹ Y học. Đại học Y Dược Huế. 2008.

2. Arévalo Lorido JC, Carretero Gómez J. C-reactive protein and carotid intima-media thickness in atherothrombotic ischemic stroke. Med Clin (Barc). 2009, Oct 10, 133 (13), pp.496-500. [Article in Spanish].

3. Diedler J, Sykora M, Hahn P, Rupp A, Rocco A, Herweh C, Steiner T. C-reactive protein levels associated with infection predict short- and long-term outcome after supratentorial intracerebral hemorrhage. Cerebrovasc Dis. 2009, 27 (3), pp.272-279.

4. Eikelboom JW, Hankey GJ, Baker RI, McQuillan A, Thom J, Staton J, Cole V, Yi Q. C-reactive protein in ischemic stroke and its etiologic subtypes. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2003, Mar-Apr, 12 (2), pp.74-81.

5. Guo Y, Jiang X, Zhou Z, Chen S, Zhao H, Li F. Relationship between levels of serum C-reactive protein, leucocyte count and carotid plaque in patients with ischemic stroke. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci.* 2003, 23 (3), pp.263-265.

6. Kitagawa K. Cerebral vessel disease and inflammatory process. 2009, Sep, 61 (9), pp.1061-1068. [Article in Japanese].

7. Kuhlmann CR, Librizzi L, Closhen D, Pflanzner T, Lessmann V, Pietrzik CU, de Curtis M, Luhmann HJ. Mechanisms of C-reactive protein-induced blood-brain barrier disruption. *Stroke.* 2009, Apr, 40 (4), pp.1458-1466.

8. Seyed Ali Roudbary, Farshid Saadat, Kambiz Forghanparast, Reza Sohrabnejad. Serum C-reactive protein level as a biomarker for differentiation of ischemic from hemorrhagic stroke. *Acta Medica Iranica.* 2011, 49 (3), pp.149-152.

9. Suzuki S, Haga Y, Hashizume K, Murayama A, Ishikawa S, Takahashi A, Kanki H, Kume A, Kuwabara S. *Kyobu Geka.* C-reactive protein, while blood cell and body temperature following cardiovascular surgery, as predicity factors of potstoperative infection. 2006, Dec, 59 (13), pp.1146-53. [Article in Japanese].

10. Zhou WJ, Tong JJ, Ye J, Lu YM. Clinical study on the correlation between high sensitivity C-reactive protein and risk factors in cerebral vessel [corrected] disease]. *Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue.* 2007, Jun 19 (6), pp.325-328. [Article in Chinese].

