

NGHIÊN CỨU SỰ BIẾN ĐỔI NỒNG ĐỘ INTERLEUKIN-6, CORTISOL TRONG HUYẾT TƯƠNG BỆNH NHÂN BỊ TAI BIẾN MẠCH MÁU NÃO GIAI ĐOẠN CẤP

Nguyễn Viết Quang¹; Hoàng Khánh²

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Khi bị tai biến mạch máu não có thể xem như cơ thể đáp ứng với stress làm thay đổi nồng độ IL-6 và cortisol. Mục đích nghiên cứu nhằm xác định nồng độ IL-6 và cortisol huyết tương các bệnh nhân bị tai biến mạch máu não trong 7 ngày đầu. *Đối tượng và phương pháp:* Nhóm nghiên cứu gồm 74 bệnh nhân (37 nam và 37 nữ), tuổi trung bình $65,12 \pm 15,30$. Nhóm chứng gồm 30 người khỏe mạnh (14 nam, 16 nữ), tuổi trung bình $64,16 \pm 14,41$. Tai biến mạch máu não được xác định bởi chụp cắt lớp sọ não. *Kết quả:* Nồng độ trung bình của IL-6 và cortisol huyết tương ở người khỏe mạnh thấp hơn hẳn so với bệnh nhân bị tai biến mạch máu não ($5,21 \pm 3,04 \text{pg/ml}$ và $406,63 \pm 181,72 \text{nmol/L}$ so với $148,92 \pm 252,58 \text{pg/ml}$ và $556,49 \pm 382,14 \text{nmol/L}$, $p < 0,001$) và các bệnh nhân tử vong do tai biến mạch máu não ($5,21 \pm 3,04 \text{pg/ml}$ và $406,63 \pm 181,72 \text{nmol/L}$ so với $264,67 \pm 324,26 \text{pg/ml}$ và $1235,34 \pm 340,14 \text{nmol/L}$, $p < 0,001$). *Kết luận:* Tai biến mạch máu não giai đoạn cấp có liên quan đến sự gia tăng nồng độ IL-6 và cortisol huyết tương. Chúng xem như những chất chỉ điểm quan trọng liên quan đến hậu quả của tai biến mạch máu não giai đoạn cấp.

SUMMARY

STUDY OF PLASMA INTERLEUKIN-6 AND CORTISOL CONCENTRATION IN ACUTE STROKE

Nguyen Viet Quang¹, Hoang Khanh²

Background: The period following stroke can be considered as a reaction to a stressful event. Changes in Interleukin-6 (IL-6) and Cortisol secretion are indicators of stress reaction. The aim of the study was to determine plasma level of IL-6 and Cortisol in stroke patients within 7 days of stroke onset. *Material and method:* Study included 74 patients (37 males and 37 females), mean age $65,12 \pm 15,30$ and 30 healthy people (14 males and 16 females), mean age $64,16 \pm 14,41$. Stroke was determined by computed tomography of the brain. *Result:* The mean level of plasma IL-6 and cortisol in healthy people were much lower than in stroke patients ($5,21 \pm 3,04 \text{pg/ml}$

1. Khoa Gây mê hồi sức – Bệnh viện Trung ương Huế

2. Đại học Y Dược Huế

and $406,63 \pm 181,72 \text{ nmol/L}$ versus $148,92 \pm 252,58 \text{ pg/ml}$ and $556,49 \text{ nmol/L}$, $p < 0,001$) and in died-from-stroke patients ($5,21 \pm 3,04 \text{ pg/ml}$ and $406,63 \pm 181,72 \text{ nmol/L}$ versus $264,67 \pm 324,26 \text{ pg/ml}$ and $1235,34 \pm 340,14 \text{ nmol/L}$, $P < 0,001$). Conclusions: Acute stroke was related to increase plasma IL-6 and cortisol. IL-6 and cortisol seem to be a robust early marker for outcome in acute stroke.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Tai biến mạch máu não (TBMMN) có tỉ lệ tử vong đứng thứ 3 sau bệnh tim và ung thư. Hiện nay chẩn đoán TBMMN không khó (CT, MRI) nhưng điều trị và tiên lượng rất khó khăn. Bên cạnh các yếu tố tiên lượng kinh điển (tuổi, bệnh kèm, tăng fibrinogen, tăng CRP...), Interleukin-6 (IL-6) và cortisol huyết tương được xem là yếu tố tiên lượng rất quan trọng ở các bệnh nhân TBMMN giai đoạn cấp.

IL-6 là 1 cytokin đa chức năng có 3 hoạt tính sinh học chủ yếu: chống virus, hỗ trợ tế bào B biệt hoá, kích thích sự phát triển các u tương bào.

IL-6 xúc tiến quá trình viêm thông qua sự hoạt hoá tế bào T, B và cảm ứng tế bào gan, làm tiết các cytokin tiền viêm và các chất đối kháng với các ổ cảm thụ IL-1, TNF- α . Do vậy IL-6 vừa là một chất tiền viêm vừa là một chất kháng viêm.

Khi cơ thể bị thương tổn hoặc nhiễm trùng, sự hoạt động phối hợp giữa gan, hệ miễn dịch và hệ nội tiết sẽ kích thích tăng tiết IL-6. Tiết quá mức IL-6 dẫn đến sự thoái hoá thần kinh, hoạt hoá tế bào vi thần kinh đệm, phá vỡ tính nguyên vẹn của hàng rào máu não. IL-6 còn gây nên sự kém đáp ứng về viêm của não và làm nặng hơn một số bệnh thần kinh (Eugster, Penkowa). IL-6 hoạt hoá các phân tử kết dính $\rightarrow$ tăng kết dính bạch cầu $\rightarrow$ gây tắc vi tuần hoàn, tăng thâm nhập BC vào tổ chức não gây thương tổn não.

IL-6 còn làm tăng tiết ACTH và glucocorticoid (Ruzek 1997), kích thích gan sản xuất fibrinogen, CRP và Serum Amiloid A; tham gia điều hoà thân nhiệt, gây sốt; tăng sinh

các ổ cảm thụ kết dính bạch cầu như ổ cảm thụ CD-18, ICAM-1.

TBMMN tương tự như một stress dẫn đến tăng Cortisol huyết tương. Sau TBMMN có sự phân ly giữa Cortisol và ACTH. Nồng độ cortisol tăng cao và nồng độ ACTH giảm trong một vài ngày. Nguyên nhân sự rối loạn còn do các cytokins, đặc biệt là IL-6 và TNF- α . IL-6 và TNF- α tác động lên trục hạ đồi - tuyến yên - tuyến thượng thận gây tăng tiết Cortisol.

Tăng nồng độ Cortisol có ảnh hưởng đến kết quả điều trị và sự sống của bệnh nhân. Nồng độ cortisol tăng, kéo theo glucose huyết tương tăng làm tế bào não thương tổn nặng hơn. Mục tiêu của đề tài là:

1. Khảo sát nồng độ của Interleukin-6 và Cortisol huyết tương ở bệnh nhân TBMMN giai đoạn cấp.

2. Tìm mối liên quan giữa Interleukin-6 và Cortisol huyết tương với các yếu tố tiên lượng như glucose huyết tương, huyết áp và Glasgow

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

2.1.1. Nhóm bệnh

Gồm 74 bệnh nhân điều trị tại các khoa của BVTW Huế.

2.1.2. Nhóm chứng

Gồm 37 người tự nguyện tham gia nghiên cứu, khỏe mạnh

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Bệnh chứng

- 74 bệnh nhân sau khi nhập viện được

Bệnh viện Trung ương Huế

chụp cắt lớp vi tính sọ não để xác định bị TBMMN (chảy máu não, nhồi máu não)

- Lấy máu bệnh nhân (lúc 7 giờ sáng) để định lượng IL-6 và Cortisol.
- Xét nghiệm IL-6 và Cortisol được làm tại khoa Hoá - Sinh Bệnh viện TW Huế.
- Xử lý số liệu theo chương trình SPSS 15.0.

III. KẾT QUẢ & BÀN LUẬN

3.1. Đặc điểm chung

Bảng 1. Phân bố tuổi và giới

		Nhóm bệnh	Nhóm chứng	p
Tuổi		65,12±15,30	64,16±14,41	>0,05
Giới	Nam	45/74(60,81%)	22/37(59,45%)	<0,01
	Nữ	29/74(39,19%)	15/37(40,54%)	<0,01

- Bệnh nhân ở khoa HSCC: 32 (43,24%)
- Bệnh nhân ngoài khoa HSCC: 42 (56,76%)

3.2. Nồng độ IL-6

Bảng 2. Nồng độ trung bình IL-6 của 2 nhóm

Thể TBMMN	Nhóm bệnh	Nhóm chứng	p
Nhồi máu não	154,83±279,91	5,21±3,04	<0,001
Chảy máu não	143,01±225,05	5,21±3,04	<0,001

Nhận xét: IL-6 tăng trong TBMMN. Kết quả này tương tự với Waije-Andreassen, Fassbender, Kim (1996), Tarkowski (1995), Suzuki (1999), Klimkowicz (2003)

Bảng 3. Nồng độ trung bình IL-6 theo từng nhóm tuổi theo giới

Nhóm tuổi		<50 n=12	50-69 n=26	≥70 n=36
Nam	Nhóm chứng	3,25±1,77	6,25±4,16	5,89±2,85
	Nhóm bệnh	263,42±322,53	81,09±154,19	153,55±256,54
Nữ	Nhóm chứng	4,20±0,14	4,02±1,64	4,53±1,93
	Nhóm bệnh	124,67±3,58	273,61±413,76	123,68±194,15
Chung	Nhóm chứng	3,73±1,16	5,28±3,60	5,53±2,65
	Nhóm bệnh	188,73±306,78	140,33±268,91	138,51±224,73
P (nam, nữ)		<0,05	<0,05	<0,05

Nhận xét: Dưới 50 tuổi và trên 70 tuổi IL-6 ở nam > nữ; Từ 50-69 thì ngược lại

Bảng 4. Nồng độ trung bình IL-6 theo thể TBMMN

Giới \ Thể	Nhồi máu não (IL-6 pg/ml)	Chảy máu não (IL-6 pg/ml)	p
Nam	170,89 ± 99,63	123,25 ± 178,08	<0,05
Nữ	131,27 ± 256,51	175,47 ± 219,13	<0,05
Chung	154,63 ± 279,91	143,01 ± 225,05	<0,05
P (nam,nữ)	<0,001	<0,001	

Nhận xét: IL-6 nam NMN > CMN, ở nữ IL-6 NMN < CMN

Nhìn chung IL-6 NMN > CMN

Bảng 5. Nồng độ IL-6 theo thể của các nhóm tuổi

Tuổi \ Thể lâm sàng	Nhồi máu não	Chảy máu não	p
<50	332,84 ± 418,60	102,94 ± 173,31	<0,01
50-69	151,41 ± 309,69	132,20 ± 245,88	<0,01
≥70	114,24 ± 219,92	172,51 ± 234,62	<0,01

Dưới 69 tuổi nồng độ IL-6 ở NMN > CMN, từ ≥70 tuổi thì ngược lại

Nồng độ IL-6 của các bệnh nhân ở khoa HSCC (227,54 ± 317,26), cao hơn hẳn các bệnh nhân ở khoa khác (61,30 ± 95,74), có ý nghĩa thống kê, p < 0,001.

Nồng độ IL-6 bệnh nhân tử vong ngày đầu (269,68 ± 340,52) cao hơn bệnh nhân tử vong tuần đầu (264,67 ± 324,26) và bệnh nhân sống sót (88,02 ± 174,40), p < 0,001.

3.3. Tỷ lệ tăng IL-6 theo điểm cắt giới hạn

Bảng 6. Tỷ lệ tăng theo điểm cắt giới hạn

Điểm cắt	Tỷ lệ % tăng IL-6			
	Nhóm chứng	Chảy máu não	Nhồi máu não	TBMMN
>X+SD (8,25)	13,15	81,08	75,68	78,36
>10,00	8,10	75,68	67,57	71,62
>X+2SD (11,29)	2,70	72,97	63,48	70,27
p	<0,001	<0,05	<0,05	<0,05

Chúng tôi chọn 3 điểm cắt giới hạn (>X+SD, >10, >X+2SD). Tỷ lệ tăng IL-6 theo điểm cắt giới hạn khác nhau có ý nghĩa thống kê, p < 0,05.

3.4. Nồng độ trung bình cortisol huyết tương ở bệnh nhân TBMMN

Bảng 7. Nồng độ Cortisol theo thể

Nhóm	Nồng độ trung bình	p
Nhồi máu não	556,49±382,14	<0,01
Chảy máu não	742,86±382,63	<0,01
Nhóm chứng	406,63±181,72	

Các bệnh nhân TBMMN nồng độ tăng cao so với nhóm người khoẻ mạnh ($p<0,001$), tương tự kết quả của các tác giả Johansson(2000), Schimer, Parker, Marklun.N, Ibrahimagic, Hanne Christine.

Bảng 8. Nồng độ trung bình Cortisol theo giới và độ tuổi

		<50	50-69	≥70
Nam X+SD	Nhóm chứng	429,50±102,53	325,07±144,45	433,55±137,15
	Nhóm bệnh	697,33±279,61	719,67±462,63	615,00±415,25
Nữ X+SD	Nhóm chứng	420,00±93,34	317,85±200,44	470,25±179,77
	Nhóm bệnh	484,00±90,97	504,50±451,59	682,67±353,96
Chung X+SD	Nhóm chứng	424,75±145,45	321,46±169,53	450,67±143,22
	Nhóm bệnh	644,12±26,17	653,46±461,41	648,83±381,32
P (nam/nữ)		<0,01	<0,05	<0,01

Nồng độ Cortisol huyết tương ở nam và nữ bệnh nhân đều rất tăng so với nhóm chứng ở các độ tuổi, $p<0,01$.

Bảng 9. Nồng độ cortisol theo giới và thể TBMMN

Thể lâm sàng Giới	Nhồi máu não (nmol/L)	Chảy máu não (nmol/L)	p
Nam	542,55 ± 342,18	798,43 ± 431,99	<0,01
Nữ	576,93 ± 446,23	651,57 ± 274,17	<0,05
Chung	556,49 ± 382,14	742,86 ± 382,63	<0,01

Nhận xét: Nồng độ Cortisol huyết tương ở nam và nữ bệnh nhân bị chảy máu não tăng cao hơn nhồi máu não, $p<0,01$.

Bảng 10. Nồng độ Cortisol theo thể TBMMN từng nhóm tuổi

Nhóm tuổi Thể	Nhồi máu não	Chảy máu não	p
<50	587,86 ± 207,54	684,14 ± 301,33	<0,05
50-69	558,09 ± 434,03	723,40 ± 482,94	<0,01
≥70	548,19 ± 399,67	789,73 ± 315,91	<0,01

Nhận xét: Nồng độ Cortisol huyết tương của bệnh nhân chảy máu não > nhồi máu não ở tất cả các độ tuổi, $p<0,05$.

Bảng 11: Nồng độ cortisol của nhóm bệnh theo tình trạng và khoa điều trị

	X±SD	n	p
Khoa HSCC	816,87±430,78	32	<0,001
Khoa khác	463,37±230,94	42	
Chết/24 giờ	1235,34±340,14	08	<0,001
Chết/ 7ngày	807,15±408,28	20	
Sống sót	479,33±241,14	46	

Nồng độ Cortisol huyết tương bệnh nhân khoa HSCC cao hơn hẳn các khoa khác, rất có ý nghĩa thống kê, $p < 0,001$. Nồng độ Cortisol ở bệnh nhân tử vong trong ngày đầu > tuần đầu > bệnh nhân sống sót. Kết quả này tương tự với Hanne và Johansson. Nồng độ Cortisol máu càng cao thì tiên lượng càng nặng.

3.5. Tỷ lệ tăng cortisol theo điểm cắt giới hạn hai nhóm bệnh chứng

Bảng 12: Tỷ lệ tăng cortisol theo điểm cắt

Điểm cắt	Nhóm chứng	Chảy máu não	Nhồi máu não	TBMMN	p
>X+SD (588,35)	13,51%	54,05%	37,84%	49,95%	< 0,01
> 679,00	5,41%	35,14%	24,32%	29,37%	< 0,01
>X+2SD (770,07)	2,70%	35,14%	24,32%	29,37%	< 0,01

Nhận xét: Chúng tôi lấy 3 điểm cắt giới hạn (<X+SD, >679, >X+2SD). Với điểm cắt giới hạn >679,00 nmol/L nghiên cứu chúng tôi có 29,37% TBMMN. Kết quả này gần tương đương với nghiên cứu của Ibrahimagic (Bosnia) : Theo tác giả này 32% tăng cortisol.

IV. KẾT LUẬN

- IL-6 và cortisol tăng nhiều ở bệnh nhân tai biến mạch máu não giai đoạn cấp.

- Khi nồng độ IL-6 và/hoặc cortisol càng cao thì tiên lượng bệnh càng nặng.

Do vậy, nếu ngăn chặn được sự gia tăng IL-6 và cortisol huyết tương bệnh nhân thì điều trị tai biến mạch máu não giai đoạn cấp sẽ hiệu quả hơn.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Adam Steensberg, Christian P Fischer. *IL-6 enhances plasma IL-1ra, IL-10, and cortisol in human*. The Copenhagen Muscle Research Centre and the Department of

Infection Diseases, Rigshospitalet, University of Copenhagen, DK-2100 Copenhagen, Denmark. 2003.13

2. Andrei I. Monldoveanu. *Exercise elevate plasma levels but not gene expression of IL-1 β , IL-6 and TNF- α in blood mononuclear cells*. Journal of applied physiology, vol. 89, Issue 4, 1949-1504, October 2000.

3. Baird.A.E, *Asymetries of cerebral perfusion in a stroke-age population*. Journal of clinical neuroscience 1999.

4. Bruce Ladenheim, Irina N, *Methamphetamine- Induced Neurotoxicity is attenuated in transgenic mice with a null mutation for IL-6*. Molecular pharmacology. Vol 58, Issue 6, 1247-1256, December 2000.

5. Carlson NG, Wieggl WA, Chen J, Bacchi A, *Inflammatory cytokines IL-1 alpha, IL-1 beta, IL-6, and TNF-alpha impart neuroprotection to an excitotoxin through distinct pathways*, J. Immunol 163(7): 3963-8, 1999.

6. Carl J. Vauhan, MD Norman Delanty, *Neuroprotective properties of statins in cerebral ischemia and stroke*. Stroke, Circulation, New weekly section in 2006, Stroke, 1999, 30, 1969-1973. 1999 American Heart Association, Inc.

7. Claiborne Johnston. S, Hui Zhang, *Chlamydia pneumoniae Burden in Carotid Arteries is Associated with Upregulation of*

Plaque IL-6 and elevated C- Reactive Protein in Serum. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology, International Stroke Conference, 2005, 25,2648. American Heart Association, Inc.

8. Craig J Smith, Hedley CA Emsley, *Peak plasma interleukin-6 and other peripheral marker of inflammation in the first week of ischemic stroke correlate with brain infarct volume*, stroke severity and long term outcome BMC neurology 2004.

9. Emsley.H.C.A, Smith.C.J, *Interleukin-6 and acute ischaemic stroke* Acta Neurol scand 2005 112: 273- 274 DOI; 10. 1111/j