

GIÁ TRỊ TIÊN LƯỢNG TỬ VONG CỦA NỒNG ĐỘ UCH-L1 HUYẾT THANH Ở BỆNH NHÂN CHẤN THƯƠNG SỌ NÃO NẶNG

*Nguyễn Quang Huy¹, Nguyễn Tùng Dương², Phan Ngọc Huy²
Ngô Trung Hiếu², Chu Minh Vương², Nguyễn Trung Kiên¹*

Tóm tắt

Mục tiêu: Đánh giá giá trị tiên lượng tử vong của nồng độ ubiquitin C-terminal hydrolase-L1 protein (UCH-L1) huyết thanh ở bệnh nhân (BN) chấn thương sọ não (CTSN) nặng. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu thuần tập, tiến cứu trên 39 BN được chẩn đoán CTSN nặng. BN được điều trị theo phác đồ chung, BN được lấy mẫu bệnh phẩm máu tại các thời điểm giờ thứ 6, 12, 24, 48, 72 sau nhập viện và đánh giá kết cục sau 28 ngày nhập viện. Mẫu được bảo quản lạnh sâu (-80°C) tới khi được sử dụng và phân tích nồng độ UCH-L1 bằng bộ kit ELISA (Hãng MyBiosource). Số liệu theo bệnh án nghiên cứu được mã hóa và xử lý theo các phương pháp thống kê. **Kết quả:** Nồng độ UCH-L1 huyết thanh tại các thời điểm đều có giá trị tốt trong tiên lượng tử vong. Tại thời điểm T₃, AUC (0,776) lớn nhất với độ nhạy 63,6% và độ đặc hiệu 88,5%; tiếp theo là thời điểm T₄ có AUC = 0,755 với độ nhạy 72,7% và độ đặc hiệu 80,8%; thấp nhất tại thời điểm T₂, AUC = 0,643 với độ nhạy 45,5% và độ đặc hiệu 92,3%. **Kết luận:** Nồng độ UCH-L1 huyết thanh tại các thời điểm đều có AUC tốt trong tiên lượng tử vong. Tuy nhiên, thời điểm T₃ có AUC lớn nhất (0,776), điểm cut-off 26,6 ng/mL với độ nhạy 63,6% và độ đặc hiệu 88,5%.

* Từ khoá: Chấn thương sọ não nặng; Dấu ấn sinh học; UCH-L1.

MORTALITY PROGNOSIS VALUE OF THE SERUM UCH-L1 CONCENTRATION IN SEVERE TRAUMATIC BRAIN INJURY PATIENTS

Summary

Objectives: To determine the mortality prognosis of serum UCH-L1 concentration in severe traumatic brain injury (TBI) patients. **Subjects and methods:** A prospective, cohort study on 39 patients diagnosed with severe TBI.

¹Bệnh viện Quân y 103

²Học viện Quân y

Người phản hồi: Nguyễn Trung Kiên (drkien103@gmail.com)

Ngày nhận bài: 02/6/2022

Ngày được chấp nhận đăng: 22/6/2022

<http://doi.org/10.56535/jmpm.V20220515>

Patients were treated by a hospital's protocol, blood samples were taken at 6th, 12th, 24th, 48th, 72th hour after admission, respectively, and assessed the outcome after 28 days of admission. Blood samples were stored cryopreserved until used, and analysis of UCH-L1 concentrations was performed by using the MyBiosource ELISA kit. Data according to research medical records are coded and processed according to statistical methods. **Results:** UCH-L1 serum concentration at timepoints had good value in mortality prognosis. At T₃, AUC was the greatest (0.776) with Se 63.6% và Sp 88.5%; the next was T₄, AUC = 0.755 with Se 72.7% and Sp 80.8%, and the smallest AUC (0.643) at T₂ with Se 45.5% and Sp 92.3%. **Conclusion:** UCH-L1 serum concentration at timepoints had good AUC in mortality prognosis. However, AUC was the greatest value at T₃ with the cut-off of 26.6 ng/mL, Se 63.6%, and Sp 88.5%.

* *Keywords: Severe traumatic brain injury; Biomarker; UCH-L1.*

ĐẶT VẤN ĐỀ

Sau CTSN nặng, đánh giá chính xác mức độ tổn thương não rất quan trọng để tiên lượng về thần kinh cũng như cân bằng giữa nguy cơ và lợi ích trong điều trị. Tiên lượng kết cục vẫn còn khó khăn do đánh giá thần kinh thường bị ảnh hưởng bởi sử dụng thuốc an thần, giảm đau, giãn cơ. Tuy nhiên, chẩn đoán hình ảnh thần kinh không bị ảnh hưởng bởi các yếu tố trên. Marshall đưa ra một cách phân loại dựa vào tổn thương trên hình ảnh chụp cắt lớp vi tính sọ não (có hay không tổn thương dạng khối và các tổn thương lan toả khác với các dấu hiệu tăng áp lực nội sọ) [1]. Tuy nhiên, phân loại của Marshall có nhiều hạn chế như không chính xác với các BN có tổn thương sợi trục lan toả, tăng áp lực nội sọ khi có tổn thương khối,

không sử dụng đầy đủ nội dung các thông tin tiên lượng. Hơn nữa, chụp cắt lớp vi tính không thực sự dự đoán được kết cục. Các dấu ấn sinh học có thể phản ánh mức độ rộng của tổn thương não và các quá trình sinh lý bệnh vi thể, dễ dàng tính toán. UCH-L1 xuất hiện nhiều, đặc hiệu trong các tế bào thần kinh, liên quan đến tăng hoặc chuyển ubiquitin từ các protein bất thường, bao gồm các protein lệch tâm, các protein bị tổn thương do oxy hoá hoặc biến chất do các điều kiện khác. Nhiều nghiên cứu cho thấy nồng độ UCH-L1 tăng cao trong dịch não tủy và huyết thanh ở BN CTSN nặng [2]. Tuy nhiên, ở Việt Nam chưa có nghiên cứu nào về UCH-L1 ở BN CTSN. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu nhằm: *Đánh giá giá trị tiên lượng tử vong của nồng độ UCH-L1 huyết thanh ở BN CTSN nặng.*

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

Nghiên cứu 39 BN được chẩn đoán CTSN nặng điều trị tại Khoa Hồi sức ngoại, Trung tâm Hồi sức cấp cứu - Chống độc, Bệnh viện Quân y 103 giai đoạn từ tháng 01/2021 - 3/2022.

* *Tiêu chuẩn lựa chọn:*

- BN \geq 16 tuổi.
- BN bị CTSN nặng (điểm Glasgow nhập viện \leq 8).

- Vào viện trong vòng 6 giờ sau chấn thương.

- Gia đình hoặc người đại diện hợp pháp đồng ý tham gia nghiên cứu.

* *Tiêu chuẩn loại trừ:*

- BN được chẩn đoán thiếu máu hoặc chảy máu dưới nhện hoặc CTSN, phẫu thuật sọ não trước đó 1 tháng.

- Mắc bệnh lý thoái hóa thần kinh như Alzheimer, Parkinson, rối loạn tâm thần, teo não tuổi già trước đó...

- Mắc các bệnh đột biến gen gây tổn thương hệ thần kinh trung ương.

- CTSN trong bệnh cảnh đa chấn thương. BN không duy trì được huyết động sau cấp cứu ban đầu (huyết áp tâm thu $<$ 90 mmHg).

2. Phương pháp nghiên cứu

* *Thiết kế nghiên cứu và cỡ mẫu:*

Nghiên cứu thuần tập, tiến cứu
Cỡ mẫu thuận tiện.

* *Các mốc thời gian nghiên cứu:*

- T₀: Thời điểm nhập Khoa Hồi sức ngoại.

- T₁: Giờ thứ 6 sau vào viện.

- T₂: Giờ thứ 12 sau vào viện.

- T₃: Giờ thứ 24 sau vào viện.

- T₄: Giờ thứ 48 sau vào viện.

- T₅: Giờ thứ 72 sau vào viện.

- T₆: Ngày thứ 28 sau vào viện.

* *Các nội dung nghiên cứu:*

- Tuổi: Phân chia theo các lứa tuổi:
 \leq 20, 21 - 40, 41 - 60, $>$ 60.

- Giới tính: Khảo sát tỷ lệ nam, nữ.

- Nguyên nhân CTSN: Tai nạn giao thông, ngã, các nguyên nhân khác.

- Tử vong trong 28 ngày.

- Xét nghiệm UCH-L1:

+ UCH-L1 là một protein có nhiều ở trong não. Đáng chú ý, ước tính UCH-L1 chiếm khoảng 1 - 5% toàn bộ protein trong tế bào thần kinh. UCH-L1 duy trì một hồ chứa ubiquitin trong nội bào, chất chủ yếu trong việc duy trì cân bằng chức năng tiêu hủy protein. UCH-L1 có thể điều chỉnh bể chứa ubiquitin liên quan đến sự trao đổi trong tiêu thể, đồng thời là phần cấu thành sự đáp ứng để tồn tại của tế bào hoặc có vai trò trực tiếp trong diễn biến của bệnh [2].

+ Mỗi thời điểm làm xét nghiệm lấy 2 mL máu tĩnh mạch của BN gửi về Khoa Huyết học - Truyền máu trong vòng 30 phút.

+ Mẫu máu được ly tâm trong ống nghiệm 1.000 vòng/phút trong 15 phút ở nhiệt độ 4°C, sau đó tách lấy huyết thanh.

+ Huyết thanh nếu chưa được sử dụng làm xét nghiệm ngay sẽ bảo quản ở -80°C ở tủ âm sâu. Thời gian bảo quản các mẫu < 3 tháng.

+ Mẫu huyết thanh dùng để xét nghiệm sử dụng phương pháp ELISA với bộ kit của hãng MyBioSource, sau đó sử dụng quang phổ kế chuẩn độ vi thể để đọc kết quả [3].

+ Máy đọc kết quả ELISA UCH-L1 tại Khoa Sinh lý bệnh, Học viện Quân y.

+ Nồng độ UCH-L1 ở người khỏe mạnh 0,02 - 0,13 ng/mL.

* Các bước nghiên cứu:

- BN CTSN đủ tiêu chuẩn đưa vào nghiên cứu.

- BN được điều trị theo phác đồ hồi sức tích cực CTSN nặng của Khoa Hồi sức ngoại, Bệnh viện quân y 103.

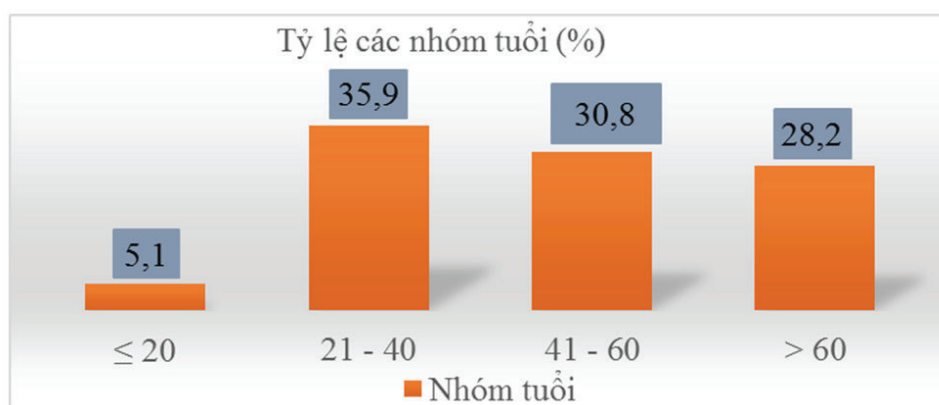
- Xác định tuổi, giới tính, nguyên nhân CTSN theo bệnh án.

- Xét nghiệm nồng độ UCH-L1 huyết thanh các thời điểm T₀, T₁, T₂, T₃, T₄, T₅.

- Xác định tử vong trong 28 ngày.

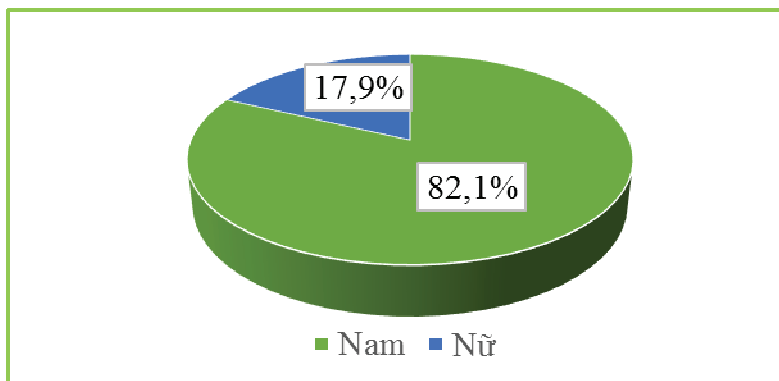
KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

1. Đặc điểm chung



Hình 1: Phân bố theo tuổi.

Phần lớn BN trong nghiên cứu ở độ tuổi 21 - 40 (35,9%).



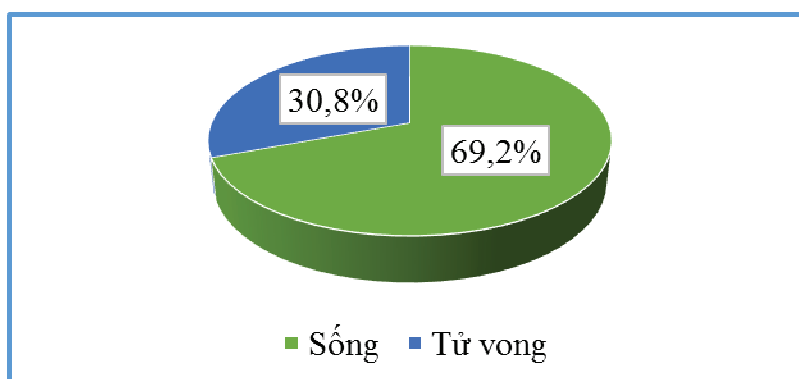
Hình 2: Tỷ lệ nam, nữ.

Nam giới chiếm tỷ lệ cao (82,1%) trong các BN nghiên cứu.

Bảng 1: Các nguyên nhân CTSN.

Nguyên nhân \ Giá trị	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
Tai nạn giao thông	25	64,1
Ngã	11	28,2
Nguyên nhân khác	3	7,7
Tổng	39	100

Tai nạn giao thông chiếm tỷ lệ cao nhất (64,1%), tiếp đến là ngã (28,2%).



Hình 3: Tỷ lệ tử vong.

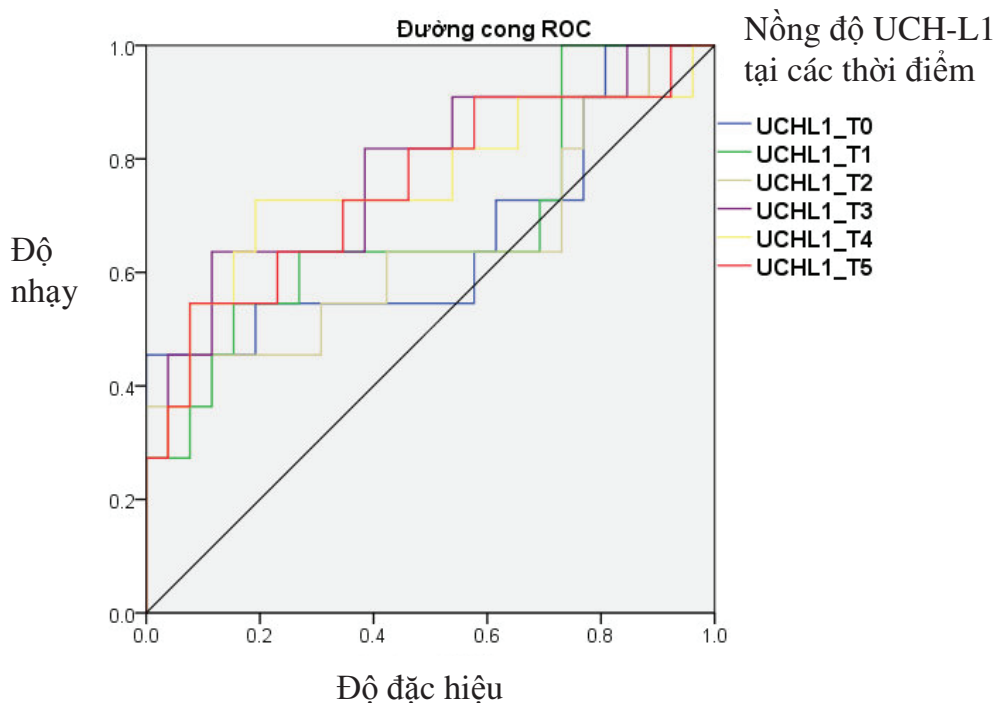
Tử vong do CTSN nặng chiếm tỷ lệ 30,8%.

2. Giá trị tiên lượng tử vong của nồng độ UCH-L1 huyết thanh

Bảng 2: Nồng độ UCH-L1 giữa nhóm sống và nhóm tử vong.

Thời điểm (n ₁ ; n ₂)	Giá trị trung vị (Khoảng tứ phân vị) (ng/mL)		p
	Nhóm sống	Nhóm tử vong	
T ₀ (27; 12)	8,65 (2,44 - 13,08)	15,07 (2,65 - 55,76)	> 0,05
T ₁ (27; 12)	10,47 (2,31 - 20,47)	46,76 (4,94 - 69,10)	> 0,05
T ₂ (27; 12)	16,13 (8,02 - 28,37)	23,02 (8,66 - 69,57)	> 0,05
T ₃ (27; 11)	9,30 (5,57 - 21,76)	31,07 (11,17 - 67,72)	< 0,05
T ₄ (27; 12)	8,52 (4,55 - 11,56)	23,15 (9,16 - 48,41)	< 0,05
T ₅ (26; 12)	6,22 (4,08 - 10,90)	17,86 (7,27 - 50,77)	< 0,05

Nồng độ UCH-L1 huyết thanh ở nhóm tử vong cao hơn nhóm sống ở các thời điểm; tuy nhiên, tại thời điểm T₃, T₄, T₅ khác biệt có ý nghĩa thống kê (p < 0,05).



Hình 4: Đường cong ROC tiên lượng tử vong nồng độ UCH-L1.

Bảng 3: Giá trị AUC tiên lượng tử vong.

Các chỉ số	AUC	Điểm cắt (ng/mL)	Độ nhạy (%)	Độ đặc hiệu (%)
UCH-L1 T ₀	0,661	34,2	45,5	100
UCH-L1 T ₁	0,682	45,7	54,5	84,6
UCH-L1 T ₂	0,643	41,0	45,5	92,3
UCH-L1 T ₃	0,776	26,6	63,6	88,5
UCH-L1 T ₄	0,755	13,3	72,7	80,8
UCH-L1 T ₅	0,752	20,3	54,5	92,3

Nồng độ huyết thanh UCH-L1 tại các thời điểm có giá trị tốt trong tiên lượng tử vong. Tại thời điểm T₃, AUC (0,776) lớn nhất, tiếp theo là thời điểm T₄ với AUC = 0,755, thấp nhất tại thời điểm T₂ với AUC = 0,643.

BÀN LUẬN

1. Đặc điểm chung

Nguyễn Thanh Hải nghiên cứu 188 BN CTSN tại Bệnh viện Việt Đức thấy 12,5% BN ở mức độ nặng, 75% BN trong độ tuổi 21 - 60, nam giới chiếm 77,1%, nữ giới chiếm 22,9% [4]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, nam giới chiếm 82%, đa số trong độ tuổi lao động, tuổi 21 - 40 chiếm phần lớn. Kết quả này phù hợp với các nghiên cứu trên. Như vậy, BN CTSN nặng đa phần là nam giới, tuổi trẻ, có thể do đặc thù công việc, tỷ lệ nam giới uống rượu bia, các chất kích thích khi tham gia giao thông nhiều, việc thiếu tuân thủ luật an toàn giao thông (không đội mũ bảo hiểm, đi quá tốc độ) gặp ở nam giới nhiều hơn nữ giới nên tỷ lệ nam

giới trong các nghiên cứu luôn cao hơn nữ giới.

Theo nghiên cứu của chúng tôi, nguyên nhân CTSN nặng chủ yếu là tai nạn giao thông (64,1%), sau đó là ngã (28,2%), các nguyên nhân khác ít gặp (bị đánh, bị cây đổ đập vào đầu, tai nạn thể thao...). Kết quả này phù hợp với nghiên cứu của nhiều tác giả như nghiên cứu của Nguyễn Đình Hưng (2018) với nguyên nhân tai nạn giao thông chiếm 77,27%, sau đó đến tai nạn sinh hoạt (19,7%) [5].

Tỷ lệ tử vong của BN CTSN nặng tại Khoa Điều trị tích cực, Bệnh viện Đại học Alexandria của Taysser Zaytoun (2017) là 18,3% [6]. Tỷ lệ này trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn. Điều này có thể do Zaytoun chỉ

lấy các BN có điểm Glasgow từ 5 - 7, trong khi BN của chúng tôi ở mức độ nặng hơn, có BN Glasgow 4 điểm. Hơn nữa, nghiên cứu của chúng tôi có 28,2% BN > 60 tuổi, trong khi đó BN trong nghiên cứu của Zaytoun có tuổi dao động từ 30 - 43.

2. Giá trị tiên lượng tử vong của nồng độ UCH-L1 huyết thanh

Nồng độ UCH-L1 huyết thanh ở nhóm tử vong cao hơn nhóm sống ở tất cả thời điểm. Tuy nhiên, chỉ có ở thời điểm T₃, T₄, T₅ sự khác biệt có ý nghĩa. Modello cũng thấy nồng độ huyết thanh trung bình của UCH-L1 cao hơn ở nhóm tử vong so với nhóm sống sót ($1,6 \pm 0,22$ ng/mL so với $0,65 \pm 0,07$ ng/mL; $p = 0,01$) [7]. Thời điểm xét nghiệm UCH-L1 của chúng tôi khác so với của Modello nên các thời điểm có sự khác nhau. Hơn nữa, có thể liên quan đến thời gian bán hủy, con đường thải trừ của UCH-L1, điều này cần thêm các nghiên cứu khác. Takala nghiên cứu trên 324 BN CTSN để xác định giá trị tiên lượng của nồng độ UCH-L1 huyết thanh rút ra kết luận: Nồng độ UCH-L1 huyết thanh ngày 1 và ngày 3 cao hơn có ý nghĩa thống kê ở nhóm tử vong so với nhóm sống sót [8]. Như vậy, kết quả của chúng tôi tương đồng với kết quả của Takala.

Jae Yoon Lee nghiên cứu nồng độ UCH-L1 ở BN CTSN thấy nồng độ

UCH-L1 có khả năng tiên lượng tử vong với AUC = 0,88; điểm cut-off 0,96 ng/mL có độ nhạy 78% và độ đặc hiệu 96% [9]. Theo kết quả trong nghiên cứu, nồng độ UCH-L1 tại các thời điểm đều có AUC tốt trong tiên lượng tử vong. Tuy nhiên, thời điểm T₃ có AUC lớn nhất (0,776), điểm cut-off 26,6 với độ nhạy 63,6% và độ đặc hiệu 88,5%. Điểm cut-off tại các thời điểm của chúng tôi cao hơn do BN trong nghiên cứu là CTSN mức độ nặng, trong khi đó BN trong nghiên cứu của Jae Yoon Lee ở mức độ nặng và nhẹ.

Florian Ebner nghiên cứu giá trị tiên lượng kết cục xấu của nồng độ UCH-L1 huyết thanh thấy ở thời điểm 24 giờ (T₃) AUC = 0,85, điểm cut-off 0,994 ng/mL với độ nhạy 56% và độ đặc hiệu 95%; thời điểm 48 giờ (T₄) AUC = 0,87 điểm cut-off 0,739 ng/mL với độ nhạy 61% và độ đặc hiệu 95%; thời điểm 72 giờ (T₅), AUC = 0,86, điểm cut-off 0,59 ng/mL với độ nhạy 54% và độ đặc hiệu 95% [10]. Kết quả của Ebner tương tự nghiên cứu của chúng tôi: Nồng độ UCH-L1 tại thời điểm T₃, T₄, T₅ có giá trị AUC cao nhất, tiên lượng kết cục xấu nhưng điểm cut-off tại các thời điểm nhỏ hơn do đối tượng của Ebner là các BN sau ngừng tim nên mức độ tổn thương não nhẹ hơn. Ngoài ra, những BN này ít tổn thương hàng rào máu não hơn BN CTSN như trong nghiên cứu của chúng tôi.

KẾT LUẬN

Nồng độ UCH-L1 huyết thanh ở nhóm tử vong cao hơn nhóm sống ở tất cả thời điểm. Tuy nhiên, chỉ có thời điểm T₃, T₄, T₅ khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

Nồng độ UCH-L1 huyết thanh tại các thời điểm có AUC tốt trong tiên lượng tử vong. Tuy nhiên, thời điểm T₃ có AUC lớn nhất (0,776), điểm cut-off 26,6 ng/mL với độ nhạy 63,6% và độ đặc hiệu 88,5%.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Umamaheswara Rao G. (2018). Biomarkers and prognostication in traumatic brain injury. *Journal of Neuroanaesthesiology and Critical Care*; 4(04): S2-S5.
2. Bishop P., D. Rocca, J.M. Henley (2016). Ubiquitin C-terminal hydrolase L1 (UCH-L1): structure, distribution and roles in brain function and dysfunction. *Biochem J*; 473(16): 2453-2462.
3. Thermo Fisher. (2016). Human UCH-L1/PGP9.5 ELISA Kit, L.T. Corporation, Editor: USA. 5.
4. Nguyễn Thanh Hải. (2012). Nghiên cứu triệu chứng lâm sàng, hình ảnh chụp cắt lớp vi tính và thái độ xử trí CTSN nặng. *Tạp chí Y học Thực hành*; 813(3): 34-37.
5. Nguyễn Đình Hưng. (2018). Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cắt lớp vi tính và kết quả phẫu thuật điều trị CTSN nặng. *Ngoại Thần kinh và sọ não*. Học viện Quân y.
6. Zaytoun T. (2017). Role of transcranial Doppler ultrasound as a predictor of outcome in severe traumatic brain injury and its correlation with Glasgow Coma Scale and full outline of unresponsiveness score. *Journal of Medical Science and Clinical Research*; 5(4).
7. Mondello S., et al. (2011). Neuronal and glial markers are differently associated with computed tomography findings and outcome in patients with severe traumatic brain injury: a case control study. *Crit Care*; 15(3): R156.
8. Riikka S.K. Takala, J.P.P.M.P., Hilikka Runtti MSc. (2016). GFAP and UCHL1 as outcome predictors in traumatic brain injury. *World Neurosurgery*; 87: 30.
9. Lee J.Y., et al. (2015). A role of serum-based neuronal and glial markers as potential predictors for distinguishing severity and related outcomes in traumatic brain injury. *J Korean Neurosurg Soc*; 58(2): 93-100.
10. Florian Ebner, M.M.-K., Niklas Mattsson-Carlgrén (2020). Serum GFAP and UCH-L1 for the prediction of neurological outcome in comatose cardiac arrest patients. *European Resuscitation Council*; 154: 61-68.