

NGHIÊN CỨU SỰ THAY ĐỔI CỦA BETA AMYLOID TRONG DỊCH NÃO TỦY CỦA BỆNH NHÂN MẮC BỆNH ALZHEIMER

TRẦN VIẾT LỰC - Đại học Y Hà Nội

TÓM TẮT:

Mục đích: nghiên cứu sự thay đổi của nồng độ beta amyloid 1-40 và beta amyloid 1-42 trong dịch não tủy của bệnh nhân mắc bệnh Alzheimer. **Đối tượng và phương pháp:** Nhóm bệnh: 81 bệnh nhân mắc bệnh Alzheimer, được chẩn đoán theo tiêu chuẩn DSM-IV TR. Nhóm chứng: 81 bệnh nhân. Tất cả các đối tượng nghiên cứu đều được khám lâm sàng, làm các trắc

nghiệm thần kinh tâm lý cần thiết và chọc dò thất lưng lấy dịch não tủy. Các mẫu bệnh phẩm dịch não tủy được phân tích tại Viện Karolinska, Thụy Điển. **Kết quả:** Nồng độ beta amyloid 1-40 và beta amyloid 1-42 giữa nhóm bệnh và nhóm chứng khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$). Nồng độ beta amyloid 1-42 giữa các giai đoạn bệnh cũng khác biệt rõ ràng ($p < 0,001$). Có sự khác biệt về tỷ số beta amyloid 1-42 / beta amyloid 1-40 giữa

hai nhóm nghiên cứu và giữa các giai đoạn của bệnh ($p < 0,001$). **Kết luận:** biến đổi thành phần beta amyloid trong dịch não tủy (nhất là phân đoạn β A1-40 và β A1-42) rất có giá trị trong chẩn đoán sớm và theo dõi tiến triển bệnh Alzheimer.

Từ khóa: Alzheimer, dịch não tủy, beta amyloid

SUMMARY:

To study the variation of beta amyloid levels in cerebrospinal fluid (CSF) of patients suffering from Alzheimer disease.

Objective: to study the variation of beta amyloid 1-40 and beta amyloid 1-42 in CSF of patients suffering from Alzheimer disease. **Patients and method:** the study was conducted following the design of case-control study. **Patients group:** 81, diagnosed as Alzheimer disease according to DSM IV TR criteria. **Control group:** 81. All the studied subjects were taken CSF which was sent to Karolinska Institute for analysis. **Results:** the levels of beta amyloid 1-40 and beta amyloid 1-42 is statistically different between two groups and between stages of the course of disease. The ratio β A1-42/ β A1-40 is also statistically different between two groups. This ratio tends to reduce along the evolution of disease. **Conclusion:** assessment of β A1-42/ β A1-40 in CSF is of particular use in early detection as well as in follow-up of the patients suffering from Alzheimer disease.

Keywords: Alzheimer, cerebrospinal fluid

ĐẶT VẤN ĐỀ

Hai đặc trưng giải phẫu bệnh chính của bệnh Alzheimer là sự hiện diện của các mảng lão hóa và đám rối tơ thần kinh. Gắn liền với quá trình hình thành của hai loại tổn thương này là sự bất thường trong sản xuất các phân tử beta amyloid (nhất là phân đoạn β amyloid 1-40, β amyloid 1-42) từ protein tiền chất APP và sự phosphoryl hóa quá mức protein Tau (nhất là thành phần pTau – 181). Tuy nhiên, vai trò cụ thể của từng loại marker sinh học vẫn chưa được hiểu biết thấu đáo, nhất là mối liên quan của các marker này với việc xuất hiện các dấu hiệu sa sút trí tuệ trên lâm sàng cũng như với tình trạng suy giảm nhận thức nhẹ (MCI). Để hỗ trợ cho quá trình chẩn đoán, theo dõi sự tiến triển của bệnh, tạo điều kiện thuận lợi cho việc phát triển các loại thuốc tối ưu trong điều trị, người ta ngày càng quan tâm nhiều đến những thay đổi của các marker sinh học trong dịch não tủy và huyết thanh ở bệnh nhân mắc bệnh Alzheimer [1], [3], [4]. Trên thế giới đã có nhiều tác giả nghiên cứu về vấn đề này như Yasuji Matsuoka và cs (2009), K Blennow và cs (2009), Alex E H và cs (2010). Kết quả của các nghiên cứu này cho thấy các marker sinh học, nhất là nồng độ β amyloid 1-40, β amyloid 1-42, pTau – 181 có vai trò quan trọng trong sự hình thành và phát triển của bệnh Alzheimer [1], [3], [4], [9]. Hơn nữa, thay đổi của tỷ số β amyloid 1-42 / β amyloid 1-40 còn có giá trị dự báo sự xuất hiện bệnh cảnh sa sút trí tuệ trên lâm sàng hoặc sự chuyển sang giai đoạn sa sút trí tuệ từ giai đoạn suy giảm nhận thức nhẹ [1],[4],[5].

Ở Việt Nam, nghiên cứu sự thay đổi của các marker sinh học trong dịch não tủy hoặc trong huyết thanh của bệnh nhân Alzheimer còn ít được đề cập. Tìm hiểu vấn đề này sẽ đóng góp vào việc xây dựng chiến lược phòng ngừa và điều trị bệnh Alzheimer, một nguyên

nhân gây sa sút trí tuệ đang ngày càng được quan tâm ở Việt Nam. Xuất phát từ lý do nêu trên, chúng tôi tiến hành nghiên cứu: **"Nghiên cứu sự thay đổi của nồng độ beta amyloid trong dịch não tủy của bệnh nhân mắc bệnh Alzheimer"** với mục đích: Đánh giá sự biến đổi của nồng độ β amyloid 1-40, β amyloid 1-42 trong dịch não tủy ở bệnh nhân mắc bệnh Alzheimer.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

- Nhóm bệnh: 81 bệnh nhân được chẩn đoán mắc bệnh Alzheimer theo DSM-IV-TR.

- Nhóm chứng: 81 bệnh nhân không bị bệnh Alzheimer (thoát vị đĩa đệm cột sống thắt lưng, migraine, hội chứng tiền đình, thoát vị đĩa đệm cột sống cổ hoặc bị chèn ép tủy cổ, bệnh đa rễ và dây thần kinh) có cùng lớp tuổi, cùng giới, cùng trình độ học vấn với nhóm bệnh. Những bệnh nhân bị các bệnh cấp tính làm rối loạn ý thức như tai biến mạch máu não giai đoạn cấp cứu, viêm não, áp xe não, viêm màng não cấp, rối loạn chuyển hóa, chấn thương sọ não giai đoạn cấp cứu sẽ không được đưa vào nghiên cứu. Các bệnh nhân tham gia nghiên cứu không bị các tật giác quan và không mù chữ.

- Tất cả các đối tượng trong nghiên cứu đều tự nguyện ký giấy đồng ý tham gia. Quy trình nghiên cứu của đề tài đã được Hội đồng Y đức của bệnh viện thông qua.

2. Phương pháp nghiên cứu: Phương pháp nghiên cứu Bệnh – Chứng

- Tất cả các đối tượng nghiên cứu được khám lâm sàng tỉ mỉ về thần kinh, tâm thần và nội khoa, làm các trắc nghiệm thần kinh tâm lý cần thiết để chẩn đoán.

- Tất cả bệnh nhân trong nghiên cứu đều được chọc dò thắt lưng lấy dịch não tủy, lưu trữ ở nhiệt độ -80 độ sau đó gửi sang viện Karolinska, Stockholm, Thụy Điển phân tích

- Xử lý số liệu bằng chương trình Epi. Info 6.0 và SPSS phiên bản 15.0.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

1 Đặc điểm chung

- Tỷ lệ nam nữ trong nhóm nghiên cứu: Nhóm bệnh: Nam/ Nữ = 31/50; Nhóm chứng: Nam/ Nữ = 44/43.

- Phân bố tuổi của các đối tượng nghiên cứu: Nhóm bệnh: trên 65 tuổi: 50, dưới 65 tuổi: 31; Nhóm bệnh : trên 65 tuổi: 44, dưới 65 tuổi: 37.

2 Các marker sinh học.

2.1 Nồng độ β amyloid 1-42 trong dịch não tủy ở các đối tượng nghiên cứu

Nồng độ β Amyloid	Nhóm bệnh (X±SD)	Nhóm chứng (X±SD)	p
A β 1-42	28,84 ± 7,60	45,31 ± 17,90	0,000002
A β 1-40	31,48 ± 10,83	47,31 ± 19,80	0,000001

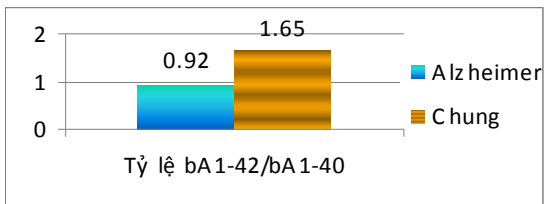
Nhận xét: nồng độ A β 1-42 và A β 1-40 khác biệt rất rõ giữa nhóm bệnh và nhóm chứng.

2.2 Nồng độ beta amyloid trong dịch não tủy theo từng giai đoạn bệnh:

Giai đoạn Nồng độ β amyloid	Nhẹ (1) (X±SD)	Trung bình (2) (X±SD)	Nặng (3) (X±SD)	p
Nồng độ β A1-42	41,34 ± 9,11	30,21 ± 2,67	24,97 ± 4,78	P[1,2]:0,0005 p[2,3]:0,0007 p[1,3]:0,0001
Nồng độ β A1-40	44,15 ± 11,78	31,95 ± 5,39	27,03 ± 9,41	P[1,2]:0,0002 p[2,3]:0,0005 p[1,3]:0,0001

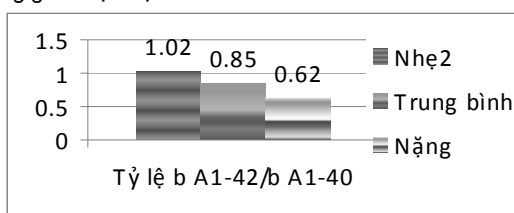
Nhận xét: nồng độ của hai loại beta amyloid giảm dần theo sự tiến triển bệnh. Tuy nhiên, nồng độ β A1-42 giảm rõ rệt và nhanh hơn.

2.3 Sự thay đổi của chỉ số: β A1-42/ β A1-40 giữa hai nhóm nghiên cứu



Nhận xét: sự khác biệt của chỉ số β A1-42/ β A1-40 có ý nghĩa thống kê ($p < 0.05$).

3.4 Sự thay đổi của chỉ số β A1-42/ β A1-40 theo từng giai đoạn bệnh:



Nhận xét: chỉ số β A1-42/ β A1-40 giảm dần khi bệnh tiến triển nặng lên.

BÀN LUẬN

Nghiên cứu này tập trung chủ yếu phân tích sự thay đổi của thành phần amyloid trong dịch não tủy của các bệnh nhân mắc bệnh Alzheimer và nhóm đối chứng, đặc biệt là nồng độ của hai phân đoạn beta amyloid 1-40 và beta amyloid 1-42. Kết quả nghiên cứu cho thấy nồng độ hai phân đoạn amyloid nêu trên giảm ở những bệnh nhân bị Alzheimer. Theo tác giả Lejla [7], nồng độ beta amyloid 1-42 giảm thấp ngay từ giai đoạn tiền lâm sàng không phụ thuộc vào tuổi, thời gian mắc bệnh, trình độ học vấn. Do vậy, tác giả khẳng định định lượng các marker sinh học rất có giá trị trong chẩn đoán thể không điển hình của bệnh Alzheimer khởi phát sớm. Định lượng beta amyloid càng có giá trị hơn nếu kết hợp với hình ảnh teo mất trong thùy thái dương trên phim cộng hưởng từ và tăng nồng độ homocystein trong huyết thanh [3]. Nồng độ beta amyloid 1-42 giảm thấp trong bệnh Alzheimer được cho là do phân đoạn amyloid này bị tăng lắng đọng vào các mảng lão hóa nằm bên ngoài tế bào, một đặc trưng chính trên giải phẫu bệnh lý của bệnh Alzheimer. Bên cạnh nồng độ của các amyloid, tỷ lệ β A1-42/ β A1-40 cũng là một thông số được nói đến trong nhiều nghiên cứu về bệnh Alzheimer [1], [3], [4]. Tỷ lệ này giảm thấp ở nhóm bị bệnh, không phụ thuộc vào tuổi, giới. Nghiên cứu tỷ lệ này ở các bệnh nhân Alzheimer giai đoạn tiền lâm sàng hoặc những bệnh nhân mới bị suy giảm nhận thức nhẹ, người ta có thể dự báo trước được khả năng biểu hiện sa sút trí tuệ trên lâm sàng một khoảng thời gian 3-4 năm [1], [4], [6]. Điều này rất quan trọng đối với việc phát triển các thuốc có

thể làm chậm sự tiến triển của bệnh (như liệu pháp tiêm vaccine để tạo miễn dịch chủ động hoặc thụ động đối với bệnh sa sút trí tuệ, các chất ức chế men gamma secretase hoặc alpha secretase) [2]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ β A1-42/ β A1-40 còn có xu hướng giảm khi bệnh tiến triển nặng lên. Do vậy, theo dõi tỷ lệ này cũng cho chúng ta thêm một bằng chứng khách quan về sự tiến triển nặng lên của bệnh bên cạnh các triệu chứng lâm sàng. Tuy rất có giá trị nhưng việc đánh giá nồng độ các amyloid trong dịch não tủy thường gặp khó khăn trong khâu lấy bệnh phẩm. Chính vì vậy, hiện nay, ở các nước phát triển, người ta đang có xu hướng định lượng và theo dõi sự biến đổi các marker sinh học của sa sút trí tuệ trong huyết thanh. Một số công trình đã cho những kết quả ban đầu rất khả quan [1], [3], [4]. Các công trình nghiên cứu này cho thấy có mối tương quan khá mật thiết trong sự thay đổi của nồng độ các marker sinh học (ví dụ: β A1-42) trong máu ngoại vi và trong dịch não tủy. Đây là một hướng nghiên cứu khả thi cần tiếp tục nghiên cứu trong tương lai đối với các bệnh nhân bị Alzheimer hoặc có nguy cơ cao bị mắc loại bệnh lý này.

KẾT LUẬN:

Phân tích sự biến đổi của thành phần beta amyloid trong dịch não tủy (nhất là phân đoạn β A1-40 và β A1-42) có giá trị rất lớn trong việc chẩn đoán sớm bệnh Alzheimer và theo dõi tiến triển bệnh.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Blennow K. et al (2009), Evolution of A β 42 and A β 40 levels and A β 42/A β 40 ratio in plasma during progression of Alzheimer's Disease: A multicenter assessment, The Journal of Nutrition, Health and aging, Volume 13, number3: 205-208
2. Boche D. et al (2010), Neuropathology after active Ab42 immunotherapy: implications for Alzheimer's disease pathogenesis, Acta Neuropathol, 120: 369-384
3. Blasko I. et al (2008), Conversion from cognitive health to mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: Prediction by plasma amyloid beta 42, medial temporal lobe atrophy and homocysteine, Neurobiology of aging, 29: 1-11.
4. Hansson O. et al (2010), Evaluation of plasma A-40 and A-42 as predictors of conversion to Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment, Neurobiology of aging, 31: 357-367
5. Hashimoto M. et al (2010), Analysis of microdissected human neurons by a sensitive ELISA reveals a correlation between elevated intracellular concentrations of Ab42 and Alzheimer's disease neuropathology, Acta Neuropathol, 119: 543-554
6. Lewczuk P. et al (2008), Multiplexed quantification of dementia biomarkers in the CSF of patients with early dementias and MCI: A multicenter study, Neurobiology of aging, 29: 812-818
7. Lejla K. et al (2010), Could Clinical Profile Influence CSF Biomarkers in Early-onset Alzheimer Disease? Alzheimer Dis Assoc Disord;24:278-283