

MỐI TƯƠNG QUAN GIỮA NỒNG ĐỘ GFAP HUYẾT THANH
VỚI NỒNG ĐỘ LACTATE, GLUCOSE MÁU THỜI ĐIỂM NHẬP VIỆN
VÀ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ Ở BỆNH NHÂN CHẤN THƯƠNG SỌ NÃO NẶNG

*Nguyễn Trung Kiên¹, Lê Đăng Mạnh¹, Nguyễn Thanh Nga¹
Phạm Văn Công¹, Nguyễn Chí Tuệ¹
Nguyễn Quang Huy¹, Nguyễn Chí Tâm¹*

TÓM TẮT

Mục tiêu: Xác định mối tương quan giữa nồng độ GFAP huyết thanh với nồng độ lactate và glucose máu lúc nhập viện cũng như kết quả điều trị ở bệnh nhân (BN) chấn thương sọ não (CTSN) nặng. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu mô tả, tiến cứu, theo dõi dọc trên BN CTSN nặng nhập viện Khoa Hồi sức ngoại, Bệnh viện Quân y 103. BN được lấy số liệu sinh hóa máu ở các thời điểm T0 (nhập Khoa Hồi sức ngoại), thời điểm T1, T2, T3, T4, T5 lần lượt là giờ thứ 6, 12, 24, 48, 72 sau nhập viện và đánh giá kết quả sau 28 ngày nhập viện. **Kết quả:** Nồng độ GFAP huyết thanh ở ngày thứ 2 và thứ 3 có tương quan thuận mức độ vừa với nồng độ lactate máu lúc nhập viện ($r = 0,387$; $p < 0,05$ và $r = 0,554$; $p < 0,001$). Nồng độ GFAP huyết thanh ở thời điểm T2, T3, T5 có tương quan thuận mức độ vừa với nồng độ glucose lúc nhập viện ($p < 0,05$; r tương ứng là 0,374; 0,369 và 0,405). Ngoài ra, nồng độ GFAP huyết thanh thời điểm T2, T4, T5 có giá trị tiên lượng tử vong (AUC lần lượt là 0,81; 0,82 và 0,84). **Kết luận:** Nồng độ GFAP huyết thanh ở ngày thứ 2 và thứ 3 có mối tương quan thuận, mức độ vừa với nồng độ lactate máu lúc nhập viện. Nồng độ glucose thời điểm nhập viện có tương quan thuận mức độ vừa với nồng độ GFAP huyết thanh ở thời điểm T2, T3, T5. Ngoài ra, nồng độ GFAP huyết thanh thời điểm T2, T4, T5 có giá trị tiên lượng tử vong.

* *Từ khóa:* Chấn thương sọ não; Nồng độ GFAP huyết thanh; Lactate; Glucose.

¹Bệnh viện Quân y 103, Học viện Quân y

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

Ngày nhận bài: 11/4/2022

Ngày được chấp nhận đăng: 29/4/2022

CORRELATION BETWEEN SERUM GFAP LEVELS AND LACTATE, GLYCEMIA LEVELS AT ADMISSION AND THE TREATMENT OUTCOME IN SEVERE TRAUMATIC BRAIN INJURY PATIENTS

Summary

Objectives: To determine the correlation between serum GFAP levels and lactate and glycemia levels at admission as well as treatment outcomes in patients with severe traumatic brain injury (TBI). **Methods:** A prospective, descriptive study, longitudinal follow-up in patients with severe TBI admitted to the surgery ICU, Military Hospital 103. The patients were taken for blood biochemical data at different timepoints: T0 (admission to the ICU), T1, T2, T3, T4, T5 at the 6th, 12th, 24th, 48th, 72nd hour, after admission, respectively and assessed the outcome after 28 days of admission. **Results:** Serum GFAP concentration on day 2 and day 3 were moderately positively correlated with lactate levels at admission ($r = 0.387$; $p < 0.05$ and $r = 0.554$; $p < 0.001$). Serum GFAP levels at T2, T3, T5 had a moderate positive correlation with glucose levels at admission ($p < 0.05$; $r = 0.374, 0.369$ and 0.405 , respectively). In addition, serum GFAP levels at T2, T4, and T5 had a predictive value for mortality (AUC = 0.81, 0.82 and 0.84, respectively). **Conclusion:** Serum GFAP concentration on day 2 and day 3 had a positive and moderate correlation with blood lactate concentration at hospital admission. The glucose concentration at admission had a moderate positive correlation with the serum GFAP concentration at T2, T3, and T5. In addition, serum GFAP levels at T2, T4, and T5 had predictive value for mortality.

* *Keywords:* Traumatic brain injury; Serum GFAP level; Lactate; Glucose.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Chấn thương sọ não là cấp cứu ngoại khoa thường gặp. Đây là một trong những nguyên nhân chính gây ra bệnh tật và tử vong ở Việt Nam và các nước trên thế giới. Một hướng đi mới trong theo dõi, tiên lượng BN CTSN nặng hiện nay là xét nghiệm nồng độ các dấu ấn sinh học đặc hiệu với các tế

bào hệ thần kinh trung ương, một trong số đó là GFAP (Glial fibrillary acid protein). GFAP và các dấu ấn sinh học khác có thể cải thiện dự đoán về kết cục thần kinh và tỷ lệ tử vong ở BN CTSN vừa và nặng [1]. Mặt khác, ở BN CTSN nặng tình trạng tăng đường huyết và lactate máu được ghi nhận thường xuyên [2]. Tuy nhiên, mối quan

hệ giữa nồng độ GFAP với nồng độ lactate và glucose máu ở BN CTSN nặng còn chưa được nghiên cứu. Vì vậy, chúng tôi thực hiện nghiên cứu này nhằm: *Xác định mối tương quan giữa nồng độ GFAP huyết thanh với nồng độ lactate và glucose máu lúc nhập viện cũng như kết quả điều trị ở BN CTSN nặng.*

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

* *Tiêu chuẩn chọn BN:*

- Nghiên cứu lựa chọn 39 BN CTSN nặng (điểm Glasgow sau cấp cứu ban đầu ≤ 8), tuổi ≥ 16 , điều trị tại Khoa Hồi sức ngoại, Bệnh viện Quân y 103 từ tháng 01/2021 - 3/2022.

- BN nhập viện trong vòng 6 giờ sau tai nạn.

* *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 các bệnh lý thoái hóa thần kinh, bệnh lý tâm thần đang điều trị.

- BN nhập viện trong bệnh cảnh đa chấn thương.

- BN tử vong trước khi lấy đủ bệnh phẩm.

- BN hoặc thân nhân không đồng ý tham gia nghiên cứu.

2. Phương pháp nghiên cứu

* *Thiết kế nghiên cứu:* Nghiên cứu mô tả, tiền cứu, theo dõi dọc.

* *Cỡ mẫu:* 39 BN CTSN nặng.

* *Tiêu chuẩn dừng trong nghiên cứu:*

- BN được đánh giá ý thức lúc nhập viện theo thang điểm Glasgow, đánh giá tổn thương sọ não trên phim chụp cắt lớp vi tính (CLVT). Mỗi BN có một bệnh án nghiên cứu thu thập số liệu.

- BN được lấy máu xét nghiệm nồng độ GFAP huyết thanh ở 6 thời điểm: T₀ (thời điểm nhập viện), 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). Nghiên cứu sử dụng bộ kit ELISA (Hãng MybioSource, San Diego, California, Hoa Kỳ) để định lượng GFAP, sau đó sử dụng quang phổ kế chuẩn độ vi thể để đọc kết quả. Độ nhạy giới hạn dưới của xét nghiệm là 9,38 pg/mL. Phạm vi phát hiện của kit là từ 15,63 - 1.000 pg/mL.

- BN được điều trị theo các phác đồ hồi sức chung thống nhất theo khuyến cáo, được làm đầy đủ xét nghiệm trong 3 ngày đầu nhập viện.

+ BN được thở máy theo chế độ thông khí kiểm soát thể tích (Vt = 8 mL/kg, tần số 16 - 20 lần/phút, tỷ lệ I/E là 1/2, FiO₂ từ 30 - 40%). Mục tiêu: Duy trì thông khí phổi bình thường (SpO₂ > 95% hoặc PaO₂ > 90 mmHg, PaCO₂: 35 - 45 mmHg).

+ Truyền dịch, dùng vận mạch khi có chỉ định, mục tiêu huyết áp trung bình ≥ 90 mmHg.

+ Dự phòng động kinh, điều chỉnh đường máu, công thức máu, điện giải đồ, duy trì thân nhiệt theo khuyến cáo.

+ Kiểm soát áp lực nội sọ: Mục tiêu duy trì áp lực nội sọ < 20 mmHg, sử dụng đa phương thức: Phẫu thuật giải quyết thương tổn, duy trì tư thế đầu cao $30 - 45^\circ$, liệu pháp tăng áp lực thẩm thấu, an thần, chống đau, liệu pháp tăng thông khí.

+ Dinh dưỡng: Nuôi dưỡng sớm qua đường tiêu hóa ngay từ ngày thứ 2

sau chấn thương nếu không có chống chỉ định.

- Kết quả: Được tính sau 28 ngày điều trị. BN tử vong gồm tử vong tại bệnh viện hoặc BN quá nặng (hấp hối) được gia đình xin ra viện (được kiểm tra và xác định tử vong).

* *Xử lý số liệu:* Phần mềm SPSS 20.0. Sử dụng kiểm định Chi bình phương để phân tích mối liên quan giữa các biến định tính, kiểm định Mann - Whitney để so sánh 2 biến định lượng với mẫu độc lập không phân phối chuẩn, kiểm định Wilcoxon để so sánh 2 biến định lượng cùng một mẫu không phân phối chuẩn, giá trị $p < 0,05$ được coi là có ý nghĩa thống kê.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 1: Đặc điểm chung của BN.

Đặc điểm		Kết quả (n = 39)
Tuổi (năm), $\bar{X} \pm SD$		47,9 \pm 19,3
Tuổi 20 - 40, n (%)		13 (33,3)
Giới tính (nam/nữ)		32/7
Nguyên nhân, n (%)	Tai nạn giao thông	25 (64,1)
	Ngã cao	11 (28,2)
	Khác	3 (7,7)
Điểm Glasgow khi nhập viện		6,5 \pm 1,3
Sống/tử vong		27/12

BN nam chiếm đa số, trong độ tuổi lao động. Nguyên nhân chính là TNGT (64,1%). Tỷ lệ tử vong của các BN cao, mức độ hồi phục trung bình kém.

Bảng 2: Biến đổi nồng độ lactate và glucose máu.

Thời điểm	T ₀	T ₃	T ₄	T ₅
Lactate	4,4 ± 2,4	2,6 ± 1,7	2,2 ± 1,3	1,9 ± 2,4
Glucose	9,2 ± 3,5	10,0 ± 4,8	9,2 ± 3,8	8,8 ± 3,9

Nồng độ lactate ở BN CTSN nặng có xu hướng giảm dần, trong khi nồng độ glucose máu dao động từ lúc vào viện, sau vào viện 1, 2, 3 ngày.

Bảng 3: So sánh nhóm BN sống và tử vong lúc vào viện.

Nhóm Chỉ số	Nhóm BN sống (n = 27)	Nhóm BN tử vong (n = 12)	p
Glucose T ₀	9,15 ± 2,5	12,41 ± 4,7	< 0,05
Lactate T ₀	3,9 ± 2,07	6,68 ± 1,61	

Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về nồng độ glucose và nồng độ lactate máu thời điểm T₀ giữa nhóm BN sống và nhóm BN tử vong.

Bảng 4: Tương quan giữa nồng độ GFAP với nồng độ lactate lúc nhập viện.

Thời điểm	r	p
T ₀	0,255	> 0,05
T ₃	0,387	< 0,05
T ₄	0,554	< 0,05
T ₅	0,218	> 0,05

Nồng độ GFAP huyết thanh ở ngày thứ 2 và thứ 3 có mối tương quan thuận, mức độ vừa với nồng độ lactate máu lúc nhập viện.

Bảng 5: Tương quan giữa GFAP huyết thanh với đường máu lúc nhập viện.

Thời điểm	r	p
T ₀	0,201	> 0,05
T ₁	0,257	> 0,05
T ₂	0,374	< 0,05
T ₃	0,369	< 0,05
T ₄	0,257	> 0,05
T ₅	0,405	< 0,05

Nồng độ glucose thời điểm nhập viện có mối tương quan thuận mức độ vừa với nồng độ GFAP huyết thanh ở thời điểm T₂, T₃, T₅ (p < 0,05).

Bảng 6: Mối liên quan giữa nồng độ GFAP huyết thanh, glucose và lactate máu lúc nhập viện với tỷ lệ tử vong.

Các chỉ số	Phân tích hồi quy đơn biến	
	OR	p
GFAP T ₀	1,002	> 0,05
GFAP T ₁	1,004	> 0,05
GFAP T ₂	1,021	< 0,05
GFAP T ₃	1,023	> 0,05
GFAP T ₄	1,007	< 0,05
GFAP T ₅	1,012	< 0,05
Glucose T ₀	1,397	< 0,05
Lactate cao nhất	2,134	< 0,05

Bảng 7: Giá trị tiên lượng tử vong của GFAP thời điểm T₂, T₄ và T₅.

Các chỉ số	AUC	Điểm cắt (pg/mL)	Độ nhạy (%)	Độ đặc hiệu (%)
GFAP T ₂	0,810	90,79	66,7	92
GFAP T ₄	0,820	91,07	75	84
GFAP T ₅	0,843	151,22	75	96

Phân tích hồi quy đơn biến các yếu tố tiên lượng cho thấy nồng độ GFAP huyết thanh thời điểm T₂, T₄ và T₅ có giá trị tiên lượng tử vong.

BÀN LUẬN

Đa số BN CTSN nặng nhập viện là nam giới, trong độ tuổi lao động. Nguyên nhân chính là TNGT (64,1%). Tỷ lệ tử vong của BN cao, mức độ hồi phục trung bình kém (*Bảng 1*). Nghiên cứu của Nguyễn Thanh Hải trên 188 BN tại Bệnh viện Việt Đức (2004) cho thấy có 12,5% BN CTSN nặng, 75% BN trong độ tuổi 21 - 60, BN nam chiếm 77,1%, nữ chiếm 22,9% [3].

Theo nghiên cứu của chúng tôi, nồng độ lactate ở BN CTSN nặng có xu hướng giảm dần, trong khi nồng độ glucose máu dao động từ lúc vào viện, sau vào viện 1, 2, 3 ngày (*Bảng 2*). Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về nồng độ glucose và nồng độ lactate máu thời điểm T0 giữa nhóm BN sống và nhóm BN tử vong (*Bảng 3*). Nghiên cứu của chúng tôi tương tự của Nguyễn Thanh Nga (2021). Tác giả cho rằng đường máu của BN CTSN nặng dao động mạnh và đường máu lúc vào viện có ý nghĩa tiên lượng kết cục của BN [4].

Wang K.K và CS (2018) cho rằng GFAP đang “nổi lên” như là dấu ấn sinh học mạnh nhất trong CTSN. Nồng độ GFAP tăng trong vòng 3 - 34 giờ trong dịch não tủy và huyết thanh/huyết tương sau CTSN nặng. GFAP ở dạng protein nguyên vẹn GFAP (50 kDa) hoặc dưới dạng các sản phẩm phân hủy (GFAP-BDPs; 44-38 kDa) chủ yếu được giải phóng từ

mô não bị tổn thương vào dịch não tủy và huyết thanh/huyết tương trong thời gian ngắn tiếp theo CTSN. Ngoài ra, GFAP tăng sau CTSN phụ thuộc vào mức độ nghiêm trọng của chấn thương. Cuối cùng, mức GFAP cũng có liên quan đến các thay đổi bệnh lý trên phim CLVT và kết cục của BN [5].

Theo Shi J. (2016), tăng đường huyết sau CTSN nặng xảy ra thường xuyên và có liên quan đến kết cục lâm sàng xấu và tăng tỷ lệ tử vong. Tăng stress và phản ứng viêm đường như là những nguyên nhân chính gây tăng đường huyết sau CTSN. Tăng đường huyết trước đây gần như không có vai trò quan trọng ở CTSN. Nghiên cứu cũng ghi nhận mối quan hệ giữa rối loạn chức năng tuyến yên và/hoặc vùng dưới đồi, các yếu tố gây thiếu máu với tăng đường huyết. Ngoài ra, trong giai đoạn đầu sau CTSN nặng, lưu lượng máu cục bộ giảm. Trong điều kiện thiếu máu cục bộ và thiếu oxy, tăng đường huyết ức chế chu trình acid tricarboxylic và thúc đẩy quá trình đường phân yếm khí, góp phần tích tụ acid lactic và rối loạn cân bằng nội môi pH. Chức năng bất lợi của acid lactic được phát hiện ở những BN CTSN nặng, tăng đường huyết có liên quan đến cả nhiễm toan nội bào và phá vỡ hàng rào máu não, cuối cùng dẫn đến thiếu máu cục bộ, phù nề và hoại tử. Ngoài ra, các tế bào thần kinh tổn thương không thể chuyển hóa lượng glucose dư thừa bằng cách sử dụng con

đường trao đổi chất hiếu khí của ty thể, gây ra giảm sử dụng glucose nói chung. Cuối cùng, CTSN nghiêm trọng làm giảm cung cấp máu dẫn đến tăng chuyển hóa của các mô não cục bộ, kích thích quá trình đường phân. Các con đường trên thúc đẩy sự tích tụ acid lactic và góp phần làm rối loạn chức năng chuyển hóa năng lượng trong các tế bào thần kinh [2].

Theo nghiên cứu của chúng tôi, nồng độ GFAP huyết thanh có mối tương quan thuận, mức độ vừa với nồng độ lactate máu ở ngày thứ 2 và thứ 3 của bệnh (Bảng 4). Nồng độ glucose thời điểm nhập viện có mối tương quan thuận mức độ vừa với nồng độ GFAP huyết thanh ở thời điểm T2, T3, T5 (Bảng 5).

Tổng quan của L. Lorente (2017) thấy rằng cả lactate và GFAP đều là các dấu ấn sinh học liên quan đến kết cục của BN CTSN. Theo đó, trong quá trình thiếu oxy não, sự gia tăng nồng độ lactate và tỷ lệ lactate/pyruvate dường như để duy trì sản xuất năng lượng. Do đó, nồng độ lactate cao có thể biểu hiện tình trạng thiếu oxy ở BN CTSN. Nồng độ lactate cao đã được ghi nhận trong xét nghiệm máu cũng như dịch não tủy ở BN CTSN có kết cục xấu [6]. Timofeev I. và CS (2011) khi nghiên cứu 233 BN CTSN cho rằng các dấu ấn chuyển hóa ngoại bào có liên quan độc lập với kết cục của BN CTSN. Cụ thể, các yếu tố dự báo tử vong độc lập tích cực đáng kể là

glucose ($p = 0,024$), tỷ lệ lactate/pyruvate ($p = 0,016$) [7].

Phân tích hồi quy đơn biến cho thấy nồng độ GFAP ở thời điểm 12 giờ, 48 giờ và 72 giờ sau nhập viện, nồng độ glucose máu lúc vào viện, nồng độ lactate máu cao nhất có giá trị tiên lượng tử vong ($p < 0,05$) (Bảng 6). Giá trị tiên lượng tử vong của GFAP thời điểm 12 giờ, 48 giờ và 72 giờ trên đường cong ROC đều ở mức tốt, trong đó ở thời điểm 72 giờ là tốt nhất, với diện tích dưới đường cong là 0,843, điểm cắt là 151,2 pg/mL, độ nhạy 75% và độ đặc hiệu 96% (Bảng 7). Nhiều nghiên cứu trước đây đã xác nhận giá trị tiên lượng tử vong của GFAP, mặc dù giá trị điểm cắt, độ nhạy và độ đặc hiệu khá chênh lệch.

Theo nghiên cứu của Czeiter và CS (2011), thời điểm 24 giờ sau chấn thương lấy điểm cắt là 529 pg/mL tiên lượng tử vong, với độ nhạy 66,7% và độ đặc hiệu 100% [8].

Nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng pha 2 phân tích ngẫu nhiên có đối chứng của Amol Raheja và CS (2016) cho thấy GFAP ngày thứ 7 sau chấn thương tiên lượng độc lập tử vong sau 1 năm với $AUC = 0,81$, điểm cắt 11,14 ng/mL cho độ nhạy 81,8% và độ đặc hiệu 88,9% [9].

Shemilt M. và CS (2019) phân tích tổng hợp nhiều nghiên cứu thấy có mối liên quan đáng kể giữa nồng độ GFAP huyết thanh và kết cục không thuận lợi

(GOS/GOS-E và tỷ lệ tử vong) ở BN CTSN vừa hoặc nặng. Điểm cắt để tiên lượng hồi phục kém ($GOS \leq 3$ điểm) hoặc tử vong dao động lớn, từ 0,01 - 11,14 ng/mL, tùy theo đối tượng và phương pháp nghiên cứu khác nhau [10].

KẾT LUẬN

Nồng độ GFAP huyết thanh ở ngày thứ 2 và thứ 3 có mối tương quan thuận, mức độ vừa với nồng độ lactate máu lúc nhập viện. Nồng độ glucose thời điểm nhập viện có mối tương quan thuận mức độ vừa với nồng độ GFAP huyết thanh ở thời điểm T2, T3 và T5. Ngoài ra, nồng độ GFAP huyết thanh thời điểm T2, T4 và T5 có giá trị tiên lượng tử vong.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Anderson T.N., Hwang J., Munar M., et al. (2020). Blood-based biomarkers for prediction of intracranial hemorrhage and outcome in patients with moderate or severe traumatic brain injury. *J Trauma Acute Care Surg*; 89(1): 80-86.
2. Shi J., Dong B., Mao Y., et al. (2016). Review: Traumatic brain injury and hyperglycemia, a potentially modifiable risk factor. *Oncotarget*; 7(43): 71052-71061.
3. Nguyễn Thanh Hải. (2012). Nghiên cứu triệu chứng lâm sàng, hình ảnh chụp cắt lớp vi tính và thái độ xử trí chấn thương sọ não nặng. *Tạp chí Y học Thực hành*; 813(3): 34-37.
4. Nga N.T. (2021). Nghiên cứu sự biến đổi glucose máu và mối tương quan với một số yếu tố tiên lượng mức độ nặng ở bệnh nhân chấn thương sọ não. *Hồi sức cấp cứu*. Học viện Quân y.
5. Wang K.K., Yang Z., Zhu T., et al. (2018). An update on diagnostic and prognostic biomarkers for traumatic brain injury. *Expert Rev Mol Diagn*; 18(2): 165-180.
6. Lorente L. (2017). Biomarkers associated with the outcome of traumatic brain injury patients. *Brain Sci*; 7 (11).
7. Timofeev I., Carpenter K.L., Nortje J., et al. (2011). Cerebral extracellular chemistry and outcome following traumatic brain injury: A microdialysis study of 223 patients. *Brain*; 134(Pt 2): 484-494.
8. Czeiter E., Mondello S., Kovacs N., et al. (2012). Brain injury biomarkers may improve the predictive power of the IMPACT outcome calculator. 29(9): 1770-1778.
9. Raheja A., Sinha S., Samson N., et al. (2016). Serum biomarkers as predictors of long-term outcome in severe traumatic brain injury: Analysis from a randomized placebo-controlled phase II clinical trial. 125(3): 631-641.
10. Shemilt M., Boutin A., Lauzier F., et al. (2019) Prognostic value of glial fibrillary acidic protein in patients with moderate and severe traumatic brain injury: A systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med*; 47(6): e522-e529.