

**ĐẠI HỌC HUẾ  
TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y DƯỢC**

**HOÀNG TRỌNG HANH**

**NGHIÊN CỨU NỒNG ĐỘ PROTEIN S100B VÀ  
NSE HUYẾT THANH Ở BỆNH NHÂN NHỒI  
MÁU NÃO GIAI ĐOẠN CẤP TẠI BỆNH VIỆN  
TRUNG ƯƠNG HUẾ**

**Chuyên ngành : NỘI TIM MẠCH**

**Mã số : 62.72.01.41**

**TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC**

**HUẾ - 2015**

Công trình được hoàn thành tại:

**ĐẠI HỌC HUẾ - TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y DƯỢC**

Người hướng dẫn khoa học:

**1. GS.TS. HOÀNG KHÁNH**

**2. TS. NGUYỄN CỬU LỢI**

**Phản biện 1: GS.TS. NGUYỄN VĂN CHƯƠNG**

**Phản biện 2: PGS.TS. NGÔ ĐĂNG THỤC**

**Phản biện 3: GS.TS. HUỶNH VĂN MINH**

Luận án được bảo vệ trước Hội đồng chấm luận án cấp Đại học Huế

Vào lúc:.....giờ.....ngày.....tháng.....năm 2015

Có thể tìm hiểu luận án tại:

- Thư viện Quốc gia;
- Trung tâm học liệu - Đại học Huế
- Thư viện Trường Đại học Y Dược Huế

## MỞ ĐẦU

Nhồi máu não đã và đang là một vấn đề thời sự cấp thiết của y học đối với mỗi quốc gia. Nhồi máu não gây tử vong nhanh chóng hoặc để lại di chứng là gánh nặng cho gia đình và xã hội. Tuy có nhiều tiến bộ đáng kể trong chẩn đoán và điều trị nhưng tỷ lệ tử vong do nhồi máu não vẫn còn khá cao ở những nước phát triển và rất cao ở Việt Nam.

Trong nhồi máu não các tế bào sao bị tổn thương sớm, phù não xuất hiện sớm và đầu tiên, làm tổn thương tế bào sao, là tế bào làm nhiệm vụ trung gian chuyển hóa giữa mao mạch và tế bào thần kinh từ đó gây phóng thích protein S100B và enolase đặc hiệu tế bào thần kinh (NSE). Như vậy, nghiên cứu nồng độ protein S100B và NSE trong huyết thanh phải chăng sẽ giúp ích cho việc chẩn đoán sớm và tiên lượng nhồi máu não nhất là khi chưa thấy tổn thương não trên phim chụp cắt lớp vi tính.

Tại Việt Nam chưa thấy có nghiên cứu nào về hai chất này, vì vậy chúng tôi tiến hành đề tài **“Nghiên cứu nồng độ protein S100B và NSE huyết thanh ở bệnh nhân nhồi máu não giai đoạn cấp tại Bệnh viện Trung ương Huế”**, với các mục tiêu nghiên cứu:

1. Khảo sát nồng độ protein S100B và NSE huyết thanh ở bệnh nhân nhồi máu não trong giai đoạn cấp và giá trị của các chất này trong tiên lượng sống còn.

2. Xác định mối liên quan, tương quan giữa nồng độ protein S100B và NSE huyết thanh với tuổi, huyết áp, một số kết quả cận lâm sàng và thang điểm Glasgow, thang điểm đột quy não của Viện Y tế Quốc gia Hoa Kỳ (NIHSS) và thang điểm tàn tật Barthel.

**- Ý nghĩa khoa học và thực tiễn của đề tài****+ Ý nghĩa khoa học**

Nghiên cứu giúp xác định nồng độ protein S100B và NSE trong giai đoạn cấp của nhồi máu não giúp xác định chẩn đoán, tiên lượng, diễn tiến bệnh, từ đó đề ra chiến lược điều trị.

Xét nghiệm định lượng nồng độ protein S100B và NSE huyết thanh có độ chính xác cao, giúp định hướng chẩn đoán ngay cả khi hình ảnh chụp cắt lớp vi tính não chưa cho thấy tổn thương.

**+ Ý nghĩa thực tiễn**

Đóng góp thêm yếu tố chỉ điểm cho việc chẩn đoán và tiên lượng mức độ nặng và tiên lượng sống còn của nhồi máu não.

**- Đóng góp mới của luận án**

Là luận án đầu tiên tại Việt Nam phối hợp nghiên cứu hai chất chỉ điểm sinh học này của tổn thương tế bào thần kinh trên bệnh nhân nhồi máu não.

Là luận án giúp có một cái nhìn toàn diện về vai trò của protein S100B và NSE trong bệnh nhồi máu não giai đoạn cấp cũng như tiên lượng sống còn trong giai đoạn bán cấp.

**Cấu trúc của luận án:** Gồm 135 trang: đặt vấn đề 3 trang, tổng quan tài liệu 30 trang, đối tượng và phương pháp nghiên cứu 25 trang, kết quả nghiên cứu 35 trang, bàn luận 39 trang, kết luận 2 trang, kiến nghị 1 trang. Luận án có 43 bảng, 39 biểu đồ, 7 hình, 1 sơ đồ, 147 tài liệu tham khảo: 25 tài liệu tiếng Việt, 122 tài liệu tiếng Anh.

## Chương 1. TỔNG QUAN TÀI LIỆU

### 1.1. TỔNG QUAN VỀ NHỒI MÁU NÃO

#### 1.1.1. Định nghĩa và phân loại nhồi máu não

Nhồi máu não là một thể của tai biến mạch máu não (TBMMN). TBMMN là dấu hiệu phát triển nhanh chóng trên lâm sàng của một rối loạn khu trú chức năng của não, kéo dài trên 24 giờ và thường do nguyên nhân mạch máu.

Nhồi máu não là tình trạng tế bào não bị tổn thương và chết do tắc mạch, co mạch, lấp mạch máu đến nuôi một vùng não. Nhồi máu não có thể gây nên tổn thương não kéo dài và không hồi phục.

- Nhồi máu não cấp : Tuần đầu sau khởi bệnh.
- Nhồi máu não bán cấp : Tuần thứ hai đến tuần thứ tư.
- Nhồi máu não mạn : Sau tuần thứ tư.

#### 1.1.2. Sinh lý bệnh học của thiếu máu não cục bộ

Hai cơ chế cơ bản tham gia vào quá trình gây tai biến thiếu máu não là cơ chế nghẽn mạch (thường do huyết khối, cục tắc) và cơ chế huyết động học.

### 1.2. CÁC CHẤT CHỈ ĐIỂM SINH HỌC

#### 1.2.1. Đặc điểm của protein S100B

##### 1.2.1.1. Cấu trúc của protein S100B

Các protein S100 là những protein nhỏ có tính acid được cấu thành từ hai tiểu đơn vị  $\alpha$  và  $\beta$  có trọng lượng phân tử 10,4 và 10,5 kDa. Protein S100B hình thành từ hai tiểu đơn vị  $\beta$ .

##### 1.2.1.2. Chức năng của protein S100B

Protein S100B tham gia vào rất nhiều các hoạt động của tế bào bao gồm dẫn truyền tín hiệu tế bào, quá trình biệt hóa, di chuyển, quá trình giải mã và chu trình tế bào.

### *1.2.2.3. Ảnh hưởng của S100B lên các tế bào sao và tế bào vi thần kinh đệm*

Protein S100B kích thích sự tăng sinh của dòng tế bào sao ở nồng độ thấp. Mặc khác, với một nồng độ thấp (từ dưới nanomol đến nanomol) của protein S100B đã được chứng minh là có thể làm bất hoạt tác dụng của chất độc thần kinh trimethyltin lên những tế bào sao.

Nồng độ cao của protein S100B làm tăng NO, từ đó sẽ làm diễn ra quá trình chết tế bào của những tế bào sao cũng như quá trình chết tế bào thần kinh được nuôi cấy. Thêm vào đó, nồng độ cao của protein S100B sẽ làm tăng sự biểu hiện IL-1 $\beta$  ở tế bào sao và làm tăng sự hoạt hóa những tế bào thần kinh đệm thông qua  $\beta$ -amyloid, và kích thích sự bài tiết của Interleukin-6 và yếu tố hoại tử u -  $\alpha$  từ những tế bào sao ở nồng độ trên 25 nM. Do đó, protein S100B có thể hoạt hóa những tế bào sao, tham gia vào quá trình chuyển đổi những tế bào sao từ những tế bào có chức năng dinh dưỡng thành những tế bào có thể tham gia vào những đáp ứng viêm của cơ thể.

### ***1.2.2. Đặc điểm enolase đặc hiệu của tế bào thần kinh (Neuron-specific enolase)***

#### *1.2.2.1. Cấu trúc enolase đặc hiệu của tế bào thần kinh*

NSE là enzym enolase phân hủy đường (có trọng lượng phân tử khoảng 78 kD) gồm có ba tiểu đơn vị khác nhau  $\alpha$ ,  $\beta$  và  $\gamma$ . Tiểu đơn vị  $\alpha$  của enolase có ở trong nhiều loại mô của động vật có vú trong khi đó tiểu đơn vị  $\beta$  được tìm thấy ở trong cơ tim và sợi cơ vân. Dạng đồng phân enolase  $\alpha\gamma$  và  $\gamma\gamma$  mà được biết đến như là enolase đặc hiệu thần kinh hoặc  $\gamma$ -enolase có thể phát hiện đầu tiên ở tế bào nội tiết thần kinh và tế bào thần kinh ở nồng độ cao cũng như những u mà có nguồn gốc từ chúng.

#### *1.2.2.2. Sự thay đổi của enolase đặc hiệu tế bào thần kinh (NSE)*

Ở người bình thường, nồng độ NSE huyết thanh là: 15,7–17,0 ng/ml. Vị trí gắn của NSE trong các tế bào thần kinh và thần kinh nội

tiết cho thấy kháng nguyên này có thể trở thành một công cụ lâm sàng hữu ích trong nhiều tình trạng bệnh lý khác nhau có liên quan đến những loại tế bào đó. Cơ sở của những nghiên cứu này là đánh giá liệu một sự thoái hóa hoặc tân sinh những dạng tế bào này có thể hiện ra ngoài bằng một sự tăng nồng độ NSE trong huyết thanh hoặc dịch não-tủy của những bệnh nhân bị ảnh hưởng hay không. Phương pháp tiếp cận như thế này đã được chứng minh là hiệu quả ở những bệnh nhân bị đột quỵ não và chấn thương sọ não, trong khi những thành công trong các nghiên cứu liên quan đến các bệnh lý thoái hóa thần kinh thì khó hơn nhiều do không chắc chắn về thời gian của quá trình thoái hóa tế bào thần kinh. Sự tăng nồng độ NSE trong dịch não tủy đã được quan sát thấy ở cả những bệnh nhân bị đột quỵ não và bệnh nhân bị chấn thương sọ não.

Trong nhồi máu não, Wu Y.C. và cs kết luận: nồng độ NSE huyết thanh là chất chỉ điểm hữu ích để dự đoán thể tích ổ nhồi máu và kết quả lâm sàng. Năm 2006, Edward C. Jauch và cộng sự nghiên cứu cho thấy có mối tương quan của protein S100B, NSE với đặc điểm chẩn đoán hình ảnh và lâm sàng trong NMN cấp. Protein S100B tăng trong vòng 24 giờ đầu sau đột quỵ não mặc dù chúng chưa đạt đỉnh cao cho tới vài ngày sau đột quỵ não.

## **Chương 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU**

### **2.1. Đối tượng nghiên cứu**

Đối tượng nghiên cứu của chúng tôi từ 18 tuổi trở lên bao gồm hai nhóm: nhóm bệnh nhân nhồi máu não cấp và nhóm chứng.

Thời gian thu thập mẫu nghiên cứu: 4/2011 - 02/2014.

Lứa tuổi: 18 – 90.

#### **2.1.1. Nhóm bệnh**

Gồm 98 bệnh nhân mắc nhồi máu não lần đầu ở giai đoạn cấp, điều trị nội trú tại khoa Hồi sức cấp cứu và Nội Tim mạch, bệnh

viện Trung ương Huế, đồng ý tham gia vào nghiên cứu và không có bệnh lý kèm theo ảnh hưởng đến tăng nồng độ protein S100B và NSE huyết thanh.

### **2.1.2. Nhóm chứng**

Bao gồm 112 người chứng đến khám sức khỏe tại khoa Khám Bệnh, bệnh viện Trung ương Huế, không mắc các bệnh lý ảnh hưởng đến tăng nồng độ protein S100B và NSE huyết thanh và tự nguyện tham gia vào chương trình nghiên cứu.

## **2.2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU**

**2.2.1. Thiết kế nghiên cứu:** cắt ngang mô tả có so sánh với nhóm chứng và theo dõi.

### **2.2.2. Cách thức chọn mẫu**

- Cỡ mẫu: theo công thức tính cỡ mẫu ước lượng một tỷ lệ,  $p_{S100B} = 0,81$  (theo Shaaban Ali, tỷ lệ tăng protein S100B là 81%) và  $p_{NSE} = 0,935$  (theo Oryńska M.K., tỷ lệ tăng NSE là 93,5%). Như vậy, cỡ mẫu trong nghiên cứu của chúng tôi  $N > 93$ . Thực tế, chúng tôi đã tiến hành nghiên cứu 98 bệnh nhân.

### **2.2.3. Khám lâm sàng**

- Đánh giá tình trạng ý thức bằng thang điểm Glasgow

Glasgow < 10 điểm : Rối loạn ý thức.

Glasgow  $\geq$  10 điểm : Không rối loạn ý thức.

- Đánh giá lâm sàng qua thang điểm đột quy não của Viện y tế quốc gia Hoa Kỳ (National Institutes of Health Stroke Scale NIHSS): chia làm hai nhóm: 0 – 13 điểm và  $\geq$  14 điểm.

-Nghiên cứu mức độ tàn tật lâm sàng bằng thang điểm Barthel:

60-100 : Độc lập hoàn toàn trong sinh hoạt hằng ngày

40-59 : Phụ thuộc một phần trong sinh hoạt hằng ngày

Dưới 40 : Phụ thuộc hoàn toàn trong sinh hoạt hằng ngày



#### **2.2.4. Đánh giá tử vong tại bệnh viện**

Chúng tôi đánh giá tử vong bệnh nhân tại bệnh viện ở hai thời điểm: 7 ngày đầu và 28 ngày.

#### **2.2.5. Chụp não cắt lớp vi tính**

Máy chụp CLVT hiệu Hispeed Dual – GE (Anh Quốc), 2 ảnh/vòng quay, sản xuất 2009. Thực hiện tại khoa Chẩn đoán hình ảnh Bệnh viện Trung ương Huế.

#### **2.2.6. Xét nghiệm protein S100B và NSE**

- Định lượng protein S100B và NSE huyết thanh theo kỹ thuật miễn dịch điện hóa phát quang trên máy hóa sinh miễn dịch tự động Cobas 6000 (Hoa Kỳ) tại Bệnh viện Trung ương Huế.

##### **-Xác định điểm cắt**

+ Điểm cắt tăng protein S100B, tăng NSE: theo kết quả của giá trị  $\bar{X} + 2SD$  từ nhóm chứng.

+ Điểm cắt protein S100B, NSE trong chẩn đoán NMN: theo kết quả từ đường cong ROC giữa nhóm chứng và nhóm bệnh.

+ Điểm cắt protein S100B, NSE trong tiên lượng sống còn ở hai thời điểm 7 ngày và 28 ngày: theo kết quả từ đường cong ROC giữa nhóm tử vong và nhóm sống còn.

#### **2.2.7. Phương pháp xử lý số liệu**

Dữ liệu được xử lý bằng phần mềm thống kê SPSS 19.0.

#### **2.2.8. Đạo đức trong nghiên cứu**

Đề cương nghiên cứu đã được thông qua Hội đồng Khoa học và Hội đồng Đạo đức của Bệnh viện Trung Ương Huế phê duyệt.

Bệnh nhân và/hoặc gia đình được giải thích đầy đủ và đồng ý tham gia nghiên cứu, cam kết hợp tác trong quá trình nghiên cứu. Bệnh nhân có quyền rút ra khỏi nghiên cứu trong bất kỳ trường hợp nào.

### Chương 3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

#### 3.1. Đặc điểm chung

**Bảng 3.1. Phân bố tỷ lệ nam, nữ giữa nhóm bệnh và nhóm chứng**

Nhóm nghiên cứu		Nhóm bệnh		Nhóm chứng		p
		n	%	n	%	
Giới	Nam	56	57,1	64	57,1	> 0,05
	Nữ	42	42,9	48	42,9	> 0,05
	Tổng cộng	98	100,0	112	100,0	
Tuổi (năm)	≤ 60	30	30,6	42	37,5	> 0,05
	> 60	68	69,4	70	62,5	

Không có sự khác biệt về giới giữa nhóm bệnh và nhóm chứng ( $p > 0,05$ ).

Ở nhóm bệnh, tuổi thấp nhất là 32 tuổi, tuổi cao nhất là 90 tuổi.

**Bảng 3.2. Thể tích ổ tổn thương trên CLVT ở nhóm bệnh**

Thể tích tổn thương (cm <sup>3</sup> )	n	%
≤ 30	49	50,0
>30	49	50,0
Tổng cộng	98	100,0
Trung bình	98,09 ± 138,15	
Trung vị (95%CI)	31,01 (17,85 – 56,92)	

Trung vị thể tích tổn thương ở bệnh nhân NMN là 31,01 cm<sup>3</sup> (95%CI: 17,85 – 56,92).

### 3.2. Đặc điểm của protein S100B và NSE ở bệnh nhân NMN cấp và giá trị trong tiên lượng sống còn

#### 3.2.1. Nồng độ protein S100B và NSE huyết thanh nhóm bệnh và nhóm chứng

**Bảng 3.3. Nồng độ protein S100B và NSE huyết thanh nhóm bệnh và nhóm chứng**

Thông số		Nhóm bệnh (n=98)	Nhóm chứng (n=112)	p	$\bar{X} \pm 2SD$ NC
Protein S100B (ng/ml)	$\bar{X} \pm SD$	1,450 $\pm$ 2,588	0,059 $\pm$ 0,026		0,111
	Trung vị (95% CI)	0,404 (0,263 – 0,689)	0,058 (0,049 – 0,066)	< 0,001	
NSE (ng/ml)	$\bar{X} \pm SD$	37,44 $\pm$ 33,39	14,93 $\pm$ 3,41		21,75
	Trung vị (95% CI)	26,55 (22,49 – 33,02)	14,47 (13,75 – 15,20)	< 0,001	

Điểm cắt của người bình thường đối với protein S100B là 0,111 ng/ml, đối với NSE là 21,75 ng/ml.

**Bảng 3.4. Tỷ lệ của protein S100B và NSE nhóm bệnh và nhóm chứng**

Thông số		Nhóm nghiên cứu		Nhóm chứng	
		n	%	n	%
Protein S100B (ng/ml)	> 0,111	85	86,7	6	5,4
	$\leq$ 0,111	13	13,3	106	94,6
	<i>p</i>	<0,001			
NSE (ng/ml)	> 21,75	61	62,2	2	1,8
	$\leq$ 21,75	37	37,8	110	98,2
	<i>p</i>	<0,001			

Điểm cắt protein S100B > 0,111 ng/ml, độ nhạy 86,73%, độ đặc hiệu 94,64%. Điểm cắt NSE > 21,75 ng/ml, độ nhạy 62,24%, độ đặc hiệu 98,21%.

**Bảng 3.5. Chẩn đoán NMN kết hợp protein S100B và NSE huyết thanh**

Thông số	Nhóm nghiên cứu		Nhóm bệnh		Nhóm chứng	
	n	%	n	%	n	%
Tăng protein S100B và NSE	57	58,2	1	0,9		
Không tăng protein S100B và/hoặc NSE	41	41,8	111	99,1		
p	<0,001					
Tăng protein S100B và/hoặc NSE	89	90,8	7	6,2		
Không tăng protein S100B và NSE	9	9,2	105	93,8		
p	<0,001					

Khi tăng protein S100B và NSE, độ nhạy chẩn đoán NMN là 58,16%, độ đặc hiệu 99,11%. Khi tăng protein S100B và/hoặc NSE, độ nhạy là 90,82%, độ đặc hiệu 93,75%.

**Bảng 3.6. So sánh chẩn đoán NMN bằng protein S100B, NSE và CLVT lần đầu**

Kết quả CLVT lần đầu		Dương tính		Âm tính	
		n	%	n	%
Protein S100B (ng/ml)	Tăng (> 0,111)	77	85,6	8	100,0
	Bình thường (≤ 0,111)	13	14,4	0	0,0
NSE (ng/ml)	Tăng (>21,75)	55	61,1	6	75,0
	Bình thường (≤ 21,75)	35	38,9	2	25,0

Trong nhóm CLVT lần đầu âm tính, 100% bệnh nhân có tăng protein S100B và 75% có tăng NSE.

### 3.2.2. Đặc điểm tử vong tại bệnh viện ở bệnh nhân nhồi máu não

#### 3.2.2.1. Tỷ lệ tử vong tại bệnh viện ở bệnh nhân nhồi máu não theo giới

**Bảng 3.7. Tỷ lệ tử vong bệnh nhân nhồi máu não theo giới**

Tử vong	Giới		Nữ		Chung	
	Nam	Nữ	n	%	n	%
Tử vong trong 7 ngày	10	17,9	10	23,8	20	20,4
Tử vong trong 28 ngày	17	30,4	15	35,7	32	32,7

Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỷ lệ tử vong theo giới ( $p > 0,05$ ).

Tỷ lệ tử vong chung trong 7 ngày là 20,4%, trong 28 ngày là 32,7%.

#### 3.2.3.2. Các yếu tố kết hợp với diễn biến tử vong của NMN

**Bảng 3.8. Các yếu tố kết hợp với diễn biến tử vong tại bệnh viện của NMN sau 7 ngày theo kết quả phân tích hồi qui logic nhị phân**

Biến số độc lập	B	OR	95% CI của OR	p
Protein S100B > 0,749 ng/ml	1,073	2,924	0,561 – 15,231	> 0,05
NSE > 25,23 ng/ml	3,533	34,233	2,732 – 428,908	< 0,01
Thang điểm Glasgow < 10	0,329	1,389	0,111 – 17,316	> 0,05
Thang điểm NIHSS > 22	3,223	25,105	2,173 – 290,055	< 0,05
Thể tích tổn thương > 110 cm <sup>3</sup>	2,696	14,828	2,302 – 95,514	< 0,01
Tuổi > 81	0,868	2,382	0,487 – 11,661	> 0,05
Hằng số	-8,961			

NSE > 25,23 ng/ml, NIHSS > 22, thể tích tổn thương > 110 cm<sup>3</sup> là những yếu tố độc lập có ý nghĩa thống kê trong tiên lượng tử vong ở bệnh nhân NMN sau 7 ngày.

**Bảng 3.9. Các yếu tố kết hợp với diễn biến tử vong tại bệnh viện của NMN sau 28 ngày theo kết quả phân tích hồi qui logic nhị phân**

<b>Biến số độc lập</b>	<b>B</b>	<b>OR</b>	<b>95% CI của OR</b>	<b>p</b>
Protein S100B > 0,245 ng/ml	0,188	1,207	0,239 – 6,088	> 0,05
NSE > 24,22 ng/ml	1,655	5,232	1,244 – 21,999	< 0,05
Glasgow < 10	1,756	5,790	0,583 – 57,499	> 0,05
NIHSS > 18	1,746	5,730	0,374 – 87,716	> 0,05
Thể tích tổn thương > 96 cm <sup>3</sup>	0,634	1,885	0,554 – 6,411	> 0,05
Tuổi > 74	1,729	5,636	1,624 – 19,562	< 0,05
Hằng số	-5,586			

NSE > 24,22 ng/ml và tuổi > 74 là yếu tố độc lập có ý nghĩa thống kê trong tiên lượng tử vong ở bệnh nhân NMN sau 28 ngày.

### **3.3. Mối liên quan, tương quan giữa protein S100B, NSE với tuổi, huyết áp, cận lâm sàng, Glasgow, NIHSS và Barthel**

#### **3.3.1. Mối liên quan giữa protein S100B, NSE và Glasgow**

**Bảng 3.10. Mối liên quan giữa protein S100B, NSE và Glasgow**

<b>Glasgow</b>		<b>&lt; 10 (n = 57)</b>		<b>≥ 10 (n = 41)</b>		<b>OR</b>	<b>p</b>
		<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>		
<b>Protein S100B (ng/ml)</b>	> 0,111	54	94,7	31	75,6	5,81 (1,49 – 22,71)	< 0,05
	≤ 0,111	3	5,3	10	24,4		
	Trung vị (95%CI)	0,764 (0,411 – 1,189)		0,180 (0,146 – 0,302)			< 0,001
<b>NSE (ng/ml)</b>	> 21,75	41	71,9	20	48,8	2,69 (1,16 – 6,24)	< 0,05
	≤ 21,75	16	28,1	21	51,2		
	Trung vị (95%CI)	33,68 (26,78 – 39,81)		21,18 (17,29 – 25,23)			< 0,01

Có mối liên quan giữa tăng protein S100B, NSE và Glasgow.

### 3.3.2. Mối liên quan giữa protein S100B, NSE và NIHSS

**Bảng 3.11. Mối liên quan giữa protein S100B, NSE và NIHSS**

Thông số		NIHSS < 14 (n = 27)		≥ 14 (n = 71)		OR 95%CI	P
		n	%	n	%		
Protein S100B (ng/ml)	> 0,111	19	70,4	66	93,0	5,56 (1,63 – 18,98)	< 0,01
	≤ 0,111	8	29,6	5	7,0		
	Trung vị (95%CI)	0,171 (0,115 – 0,218)		0,669 (0,384 – 1,060)			< 0,001
NSE (ng/ml)	> 21,75	9	33,3	52	73,2	5,47 (2,10 – 14,26)	< 0,01
	≤ 21,75	18	66,7	19	26,8		
	Trung vị (95%CI)	17,29 (12,96 – 22,62)		32,38 (25,42 – 39,62)			< 0,001

Có mối liên quan giữa protein S100B, NSE và NIHSS.

### 3.3.3. Mối liên quan giữa protein S100B, NSE và Barthel

**Bảng 3.12. Mối liên quan giữa protein S100B, NSE và Barthel**

Thông số		Barthel < 60 (n = 53)		≥ 60 (n = 45)		OR 95%CI	P
		n	%	n	%		
Protein S100B (ng/ml)	> 0,111	49	92,5	36	80,0	3,06 (0,87 – 10,73)	> 0,05
	≤ 0,111	4	7,5	9	20,0		
	Trung vị (95%CI)	0,749 (0,403-1,150)		0,205 (0,159-0,379)			< 0,01
NSE (ng/ml)	> 21,75	40	75,5	21	46,7	3,52 (1,49 – 8,29)	< 0,01
	≤ 21,75	13	24,5	24	53,3		
	Trung vị (95%CI)	33,68 (25,42-39,81)		20,45 (16,25-26,88)			< 0,01

Có mối liên quan giữa NSE và Barthel.

### 3.3.4. Sự tương quan giữa protein S100B, NSE huyết thanh với một số thông số

**Bảng 3.13. Sự tương quan giữa protein S100B huyết thanh với một số thông số**

Thông số	r	p
Tuổi	0,258	< 0,05
Thang điểm Glasgow	-0,202	< 0,05
Thang điểm NIHSS	0,236	< 0,05
Thang điểm Barthel	-0,227	< 0,05
HATT	0,004	> 0,05
HATTr	-0,012	> 0,05
Urê máu	0,315	< 0,01
Glucose máu	0,247	< 0,05
Thể tích tổn thương	0,395	< 0,001

Protein S100B tương quan thuận với tuổi, NIHSS, ure, glucose và thể tích tổn thương, tương quan nghịch với Barthel và Glasgow.

**Bảng 3.14. Tương quan giữa NSE huyết thanh với một số thông số**

Thông số	r	p
Thang điểm Glasgow	-0,276	< 0,01
Thang điểm NIHSS	0,263	< 0,01
Thang điểm Barthel	-0,346	< 0,001
HATT	-0,026	> 0,05
HATTr	-0,026	> 0,05
Urê máu	0,268	< 0,01
Creatinin máu	0,383	< 0,001
Cholesterol LDL	0,251	< 0,05
Bạch cầu	0,351	< 0,001
Thể tích tổn thương	0,344	< 0,01



NSE tương quan nghịch với Barthel, Glasgow; tương quan thuận với NIHSS, ure, creatinin, Cholesterol – LDL, bạch cầu, thể tích tổn thương.

### 3.3.5. Mô hình hồi quy tuyến tính đa biến giữa thể tích tổn thương và các thông số

**Bảng 3.15. Mô hình hồi quy tuyến tính đa biến giữa thể tích tổn thương và các thông số**

Chỉ số	B	T	p
Hằng số	172,434	3,071	
Protein S100B	15,528	2,375	< 0,05
NSE	0,378	0,731	> 0,05
Glasgow	-10,966	-2,276	< 0,05
Kết quả đánh giá mô hình hồi quy: Hệ số hồi quy: $r = 0,460$ , $p < 0,001$			

Mô hình hồi quy có ý nghĩa thống kê, tuy nhiên khả năng tiên lượng yếu ( $r = 0,460$ ,  $p < 0,001$ ). Nồng độ protein S100B và thang điểm Glasgow là yếu tố độc lập có ý nghĩa thống kê để dự đoán thể tích tổn thương ( $p < 0,05$ ).

## Chương 4. BÀN LUẬN

### 4.1. Đặc điểm chung

#### 4.1.1. Phân bố độ tuổi và giới giữa hai nhóm bệnh và chứng

Bảng 3.1 cho thấy số bệnh nhân nam có 56 trường hợp chiếm tỷ lệ 57,1%, nữ giới có 42 trường hợp, chiếm tỷ lệ 42,9%.

Nghiên cứu của Foerch C. và cs trên 39 bệnh nhân nhồi máu ĐM não giữa cấp ở Đức năm 2005 cho thấy: độ tuổi trung bình ở bệnh nhân là  $69,1 \pm 11,5$  tuổi, nữ giới chiếm tỷ lệ 35,9%. Nghiên cứu của Sun Y. cho thấy nam giới chiếm 53,7%.

#### 4.1.2. Thể tích ổ tổn thương trên CLVT ở nhóm bệnh

Bảng 3.2 cho thấy 50% bệnh nhân có thể tích tổn thương  $\leq 30\text{cm}^3$ . Thể tích tổn thương trung bình là  $98,09 \pm 138,15 \text{ cm}^3$ .

Nghiên cứu của Herrmann M. và cs cho thấy, thể tích tổn thương trung bình là  $34,2 \pm 72,2 \text{ cm}^3$ . Nghiên cứu của Zaheer S. và cs trên 75 bệnh nhân NMN cấp ở Ấn Độ cho thấy thể tích tổn thương trung bình là  $53,88 \pm 42,92 \text{ cm}^3$ . Thể tích tổn thương trong kết quả của chúng tôi cao hơn các nghiên cứu khác có lẽ do bệnh nhân của chúng tôi hầu hết nằm ở khoa Hồi sức Cấp cứu là những bệnh nặng nguy cơ tử vong cao nên thể tích tổn thương não thường rất lớn.

### 4.2. Đặc điểm của protein S100B và NSE ở bệnh nhân nhồi máu não giai đoạn cấp và giá trị trong tiên lượng sống còn

#### 4.2.1. Nồng độ protein S100B nhóm nghiên cứu

Kết quả ở bảng 3.3 cho thấy trung vị của protein S100B huyết thanh ở nhóm bệnh là 0,404 cao hơn so với nhóm chứng 0,058. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,001$ ).

Wiesmann M. và cs cho thấy trên 200 người tình nguyện khỏe mạnh trung vị nồng độ protein S100B là 0,052 ng/ml. Kết quả

này tương tự với kết quả ở nhóm chứng của chúng tôi. Trị số trung bình nồng độ protein S100B ở nhóm chứng là  $0,059 \pm 0,026$  ng/ml. Ở ngưỡng  $\bar{X} + 2SD$  là  $0,111$  ng/ml.

#### **4.2.2. Nồng độ NSE nhóm nghiên cứu**

Bảng 3.4 cho thấy trung vị của NSE ở nhóm bệnh là 26,55 (95%CI: 22,49 – 33,02) cao hơn so với nhóm chứng 14,47 (95%CI: 13,75 – 15,20) có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,001$ ).

Martens P. (1998) cho thấy trung vị nồng độ NSE ở nhóm bệnh là 21,2 ng/ml cao hơn so với nhóm chứng 15,2 ng/ml ( $p < 0,001$ ) Nghiên cứu của Oryńska M.K. và cs cho thấy NSE ở nhóm bệnh nhân NMN cao hơn nhóm chứng có ý nghĩa thống kê ( $36,9 \pm 24,0$  so với  $14,3 \pm 9,7$  ng/ml). Kết quả này tương tự nghiên cứu của chúng tôi.

Trị số trung bình nồng độ NSE ở nhóm chứng là  $14,93 \pm 3,41$  ng/ml. Ở ngưỡng  $\bar{X} + 2SD$  là  $21,75$  ng/ml.

#### **4.2.3. Tỷ lệ tăng protein S100B và NSE nhóm nghiên cứu**

##### **4.2.3.1. Tỷ lệ tăng protein S100B nhóm nghiên cứu**

Kết quả ở bảng 3.5 cho thấy với điểm cắt protein S100B  $> 0,111$  ng/ml, tỷ lệ tăng protein S100B ở nhóm bệnh là 86,7%, ở nhóm chứng là 5,4%, độ nhạy 86,73%, độ đặc hiệu 94,64%.

Nghiên cứu của Oryńska M.K. và cs cho thấy điểm cắt của protein S100B là  $> 0,15$  ng/ml, protein S100B ở nhóm bệnh nhân NMN tăng 61,8%.

##### **4.2.3.2. Tỷ lệ tăng NSE trong nhóm nghiên cứu**

Với điểm cắt NSE  $> 21,75$  ng/ml, tỷ lệ tăng NSE ở nhóm bệnh là 62,2%, ở nhóm chứng là 1,8%, độ nhạy là 62,24%, độ đặc hiệu 98,21%.

Nghiên cứu của Oryńska M.K. và cs cho thấy tỷ lệ tăng NSE ở nhóm bệnh nhân NMN là 93,5%. Trong nghiên cứu này, điểm cắt NSE là  $> 12,5$  ng/ml.

Kết quả của Hill M.D. và cs (2000) cho thấy ở thời điểm nhập viện, tỷ lệ tăng NSE của bệnh nhân NMN cấp là 89%. Kết quả này cũng tương tự như kết quả của Oryńska M.K..

Kết quả ở bảng 3.6 cho thấy trong nhóm CLVT lần đầu âm tính, 100% bệnh nhân có tăng protein S100B và 75% có tăng NSE. Như vậy, trong các trường hợp tổn thương NMN sớm khi kết quả CLVT chưa thấy tổn thương thì nồng độ protein S100B và NSE đã tăng hơn so với bình thường. Điều này xác nhận vai trò của hai chất chỉ điểm sinh học này trong việc góp phần chẩn đoán sớm NMN.

#### ***4.2.4. Giá trị của protein S100B và NSE trong tiên lượng nguy cơ tử vong tại bệnh viện***

##### ***4.2.4.1. Tỷ lệ tử vong tại bệnh viện ở nhóm nghiên cứu***

Bảng 3.7 cho thấy tỷ lệ tử vong tại bệnh viện ở bệnh nhân NMN trong nghiên cứu của chúng tôi ở thời điểm 7 ngày là 20,4%, ở thời điểm 28 ngày là 32,7%.

Nghiên cứu của Weimar C. trên 1307 bệnh nhân NMN cấp cho thấy sau 100 ngày, tỷ lệ tử vong là 10,7%. Nghiên cứu của Ogawa A. trên hai nhóm bệnh nhân NMN ở Anh và ở Nhật Bản cho thấy, tỷ lệ tử vong ở nhóm bệnh nhân Anh sau 90 ngày là 5,3%, ở Nhật Bản là 3,5%.

##### ***4.2.4.2. Giá trị của protein S100B và NSE trong tiên lượng nguy cơ tử vong***

Ở thời điểm 7 ngày NSE > 25,23 ng/ml, NIHSS > 22, thể tích tổn thương > 110 cm<sup>3</sup> là những yếu tố độc lập có ý nghĩa thống kê trong tiên lượng tử vong ở bệnh nhân NMN. Protein S100B không có ý nghĩa trong việc tiên lượng tử vong trong thời điểm này.

Ở thời điểm 28 ngày NSE > 24,22 ng/ml và tuổi > 74 là yếu tố độc lập có ý nghĩa trong tiên lượng tử vong. Protein S100B không có ý nghĩa trong việc tiên lượng tử vong trong thời điểm này.

### **4.3. MỐI LIÊN QUAN, TƯƠNG QUAN GIỮA NỒNG ĐỘ PROTEIN S100B VÀ NSE HUYẾT THANH VỚI TUỔI, HUYẾT ÁP, MỘT SỐ KẾT QUẢ CẬN LÂM SÀNG, THANG ĐIỂM GLASGOW, NIHSS VÀ BARTHEL**

#### *4.3.1.2. Mối liên quan, tương quan giữa protein S100B, NSE và thang điểm Glasgow*

Bảng 3.10 cho thấy có mối liên quan giữa protein S100B và thang điểm Glasgow: OR= 5,81,  $p < 0,05$ . Có mối liên quan giữa NSE và thang điểm Glasgow: OR= 2,69,  $p < 0,01$ . Protein S100B tương quan nghịch mức độ thấp với thang điểm Glasgow ( $r = -0,202$ ,  $p < 0,05$ ). NSE tương quan nghịch mức độ thấp với thang điểm Glasgow ( $r = -0,276$ ,  $p < 0,01$ ).

Zaheer S. và cs (2013) cho rằng NSE vào ngày đầu tiên của bệnh tương quan nghịch với thang điểm Glasgow ( $r = -0,806$ ,  $p < 0,001$ ).

Trong NMN, phù não xuất hiện sớm vào khoảng 3 giờ sau khi nghẽn mạch và tiến tới tối đa trong 24 giờ, tồn tại và lan tỏa quá 72 giờ, làm hư hỏng tế bào sao, là tế bào làm nhiệm vụ trung gian chuyển hóa giữa mao mạch và tế bào thần kinh từ đó gây phóng thích protein protein S100B. Đến lượt mình, nồng độ cao của protein S100B làm tăng NO, từ đó sẽ làm diễn ra quá trình chết tế bào của những tế bào sao cũng như quá trình chết tế bào thần kinh được nuôi cấy. Thêm vào đó, protein S100B có thể hoạt hóa những tế bào sao thành những tế bào có thể tham gia vào những đáp ứng viêm của cơ thể. Từ đó hình thành nên vòng luẩn quẩn gây hoại tử tế bào lan rộng và gây nặng lên tình trạng lâm sàng.

#### *4.3.2.2. Mối liên quan, tương quan giữa protein S100B, NSE huyết thanh và thang điểm NIHSS*

Kết quả ở bảng 3.11 cho thấy có mối liên quan giữa protein S100B và thang điểm NIHSS: (OR= 5,56,  $p < 0,01$ ). Có mối liên quan giữa NSE và thang điểm NIHSS: (OR= 5,47,  $p < 0,01$ ). Protein S100B tương quan thuận mức độ thấp với thang điểm NIHSS ( $r = 0,236$ ,  $p < 0,05$ ). NSE tương quan thuận mức độ thấp với thang điểm NIHSS ( $r = 0,263$ ,  $p < 0,01$ ).

Nghiên cứu của Jauch E.C. và cs (năm 2006) cho biết protein S100B tương quan thuận với NIHSS ( $r = 0,263$ ,  $p < 0,0001$ ). Nghiên cứu của Oh S.H. cho thấy nồng độ NSE tương quan thuận với thang điểm NIHSS khi vào viện ( $r = 0,589$ ,  $p < 0,05$ ).

#### *4.3.3.2. Mối liên quan giữa protein S100B, NSE huyết thanh và thang điểm Barthel*

Bảng 3.12 cho thấy không có mối liên quan giữa protein S100B và thang điểm Barthel (OR= 3,06, 95%CI: 0,87 – 10,73,  $p > 0,05$ ). Có mối liên quan giữa NSE và thang điểm Barthel: (OR= 3,52,  $p < 0,01$ ). Bảng 3.29 cho thấy protein S100B tương quan nghịch mức độ thấp với thang điểm Barthel ( $r = -0,227$ ,  $p < 0,05$ ). Bảng 3.30 cho thấy NSE tương quan nghịch mức độ vừa với thang điểm Barthel ( $r = -0,346$ ,  $p < 0,001$ ).

Theo Herrmann M. và cs (2000), nồng độ protein S100B tương quan nghịch với thang điểm Barthel ( $r = -0,612$ ,  $p < 0,001$ ) khi ra viện. Theo Wunderlich M. và cs (1999) nồng độ protein S100B trong giai đoạn cấp tương quan nghịch với thang điểm Barthel ( $r = -0,557$ ,  $p < 0,001$ ), nồng độ NSE trong giai đoạn cấp tương quan nghịch với thang điểm Barthel ( $r = -0,566$ ,  $p < 0,001$ ).

#### *4.3.4. Mối liên quan, tương quan giữa protein S100B và NSE huyết thanh với thể tích ổ tổn thương nhồi máu não trên hình ảnh chụp não cắt lớp vi tính*

Bảng 3.13 cho thấy nồng độ protein S100B tương quan thuận mức độ vừa với thể tích tổn thương ( $r = 0,395$ ,  $p < 0,001$ ).

Foerch C. và cs nghiên cứu cho thấy: protein S100B tương quan thuận mức độ chặt chẽ với thể tích tổn thương ở thời điểm 24 giờ ( $r = 0,84$ ,  $p < 0,001$ ), thời điểm 96 giờ ( $r = 0,93$ ,  $p < 0,001$ ), thời điểm 144 giờ ( $r = 0,95$ ,  $p < 0,001$ ). Theo Jauch E.C. và cs (2006) protein S100B tương quan thuận với thể tích tổn thương não trên CLVT sau 24 giờ ( $r = 0,238$ ,  $p < 0,0001$ ).

Bảng 3.14 cho thấy nồng độ NSE tương quan thuận mức độ vừa với thể tích tổn thương ( $r = 0,344$ ,  $p < 0,01$ ).

Nghiên cứu của Zaheer S. và cs (2013) cho thấy NSE vào ngày đầu tiên của bệnh tương quan thuận với thể tích tổn thương ( $r = 0,955$ ,  $p < 0,001$ ). Theo Oh S.H. và cs nồng độ NSE tương quan với thể tích tổn thương ( $r = 0,62$ ,  $p < 0,001$ ).

Kết quả ở bảng 3.15 cho thấy nồng độ protein S100B và thang điểm Glasgow là yếu tố độc lập có ý nghĩa dự đoán thể tích tổn thương ( $p < 0,05$ ). NSE không có ý nghĩa trong dự đoán thể tích tổn thương.

#### ***4.3.5. Mối liên quan, tương quan giữa protein S100B và NSE huyết thanh với một số kết quả cận lâm sàng***

Nồng độ protein S100B tương quan thuận mức độ thấp với nồng độ Ure máu ( $r = 0,320$ ,  $p < 0,01$ ) tương quan thuận mức độ thấp với glucose máu ( $r = 0,247$ ,  $p < 0,05$ ). NSE tương quan thuận mức độ thấp với nồng độ Ure máu ( $r = 0,274$ ,  $p < 0,01$ ), tương quan thuận mức độ vừa với creatinin máu ( $r = 0,383$ ,  $p < 0,001$ ), tương quan thuận mức độ thấp với Cholesterol LDL ( $r = 0,251$ ,  $p < 0,05$ ), tương quan thuận mức độ vừa với bạch cầu ( $r = 0,351$ ,  $p < 0,001$ ).

Tác giả Chuang C.T. (2015) và cs cho rằng khi nồng độ glucose máu tăng cao, sau 12-24 giờ, có sự gia tăng S100B-mRNA. Kết quả là nồng độ protein S100B tăng lên sau đó khoảng 48-72 giờ. Nghiên cứu của Pandey A. (2011) và cs cho thấy có mối tương quan giữa nồng độ NSE và glucose máu ( $r = 0,734$ ,  $p < 0,001$ ). Nồng độ ure và creatinin máu có mối liên quan chặt chẽ với sự suy giảm chức năng thận. Mặc dù rối loạn chức năng thận là một yếu tố nguy cơ độc lập đối với đột quỵ nói chung và NMN nói riêng, trên bệnh nhân NMN có sự suy giảm chức năng thận nhất định. Kết quả nghiên cứu của Kavalci C. (2010) và cs cho thấy ở bệnh nhân NMN có sự gia tăng đáng kể nồng độ ure và creatinin, có sự tương quan giữa mức độ nặng của NMN với nồng độ ure và creatinin.

## KẾT LUẬN

### **1. Nồng độ protein S100B và NSE huyết thanh ở bệnh nhân nhồi máu não trong giai đoạn cấp và giá trị trong tiên lượng sống còn**

Trung vị nồng độ protein S100B ở nhóm bệnh là 0,404 ng/ml, nhóm chứng là 0,058 ng/ml. Trung vị nồng độ NSE ở nhóm bệnh là 26,55 ng/ml nhóm chứng 14,47 ng/ml. Trung vị nồng độ protein S100B ở nam giới là 0,381 ng/ml, nữ giới là 0,433 ng/ml. Trung vị nồng độ NSE ở nam giới là 25,04 ng/ml, nữ giới là 29,91 ng/ml.

Với điểm cắt protein S100B > 0,115 ng/ml, NSE > 22,3 ng/ml có giá trị trong chẩn đoán nhồi máu não, tương ứng độ nhạy 85,7% và 61,2%, độ đặc hiệu 100,0% và 100,0%. Khi tăng protein S100B và NSE, độ nhạy trong chẩn đoán NMN là 58,16%, độ đặc hiệu 99,11%. Khi tăng protein S100B và/hoặc NSE, độ nhạy trong chẩn đoán NMN là 90,82%, độ đặc hiệu 93,75%.

NSE > 25,23 ng/ml và > 24,22 ng/ml là yếu tố độc lập có ý nghĩa tiên lượng tử vong tại bệnh viện trong 7 ngày và 28 ngày ở bệnh nhân NMN. Protein S100B không phải là yếu tố độc lập có ý nghĩa trong tiên lượng tử vong tại bệnh viện ở cả thời điểm 7 ngày lẫn 28 ngày. Khi tăng protein S100B và NSE có ý nghĩa trong tiên lượng tử vong tại bệnh viện ở 7 ngày và 28 ngày.

### **2. Mối liên quan và tương quan giữa nồng độ protein S100B và NSE huyết thanh với tuổi, huyết áp, một số kết quả cận lâm sàng, thang điểm Glasgow, NIHSS và Barthel**

Protein S100B có liên quan với thang điểm Glasgow < 10 (OR= 5,81, p < 0,05), thang điểm NIHSS  $\geq$  14 (OR= 5,56, p < 0,01). Protein S100B không có mối liên quan với thang điểm Barthel < 60 (OR= 3,06, p > 0,05).



NSE liên quan với thang điểm Glasgow  $< 10$  (OR= 2,69,  $p < 0,05$ ), thang điểm NIHSS  $\geq 14$  (OR= 5,47,  $p < 0,01$ ), thang điểm Barthel  $< 60$  (OR= 3,52,  $p < 0,01$ ).

Protein S100B tương quan nghịch với thang điểm Glasgow ( $r = -0,202$ ,  $p < 0,05$ ), Barthel ( $r = -0,227$ ,  $p < 0,05$ ), tương quan thuận với độ tuổi ( $r = 0,258$ ,  $p < 0,05$ ), thang điểm NIHSS ( $r = 0,236$ ,  $p < 0,05$ ), thể tích tổn thương ( $r = 0,395$ ,  $p < 0,001$ ), Ure máu ( $r = 0,320$ ,  $p < 0,01$ ) glucose máu ( $r = 0,247$ ,  $p < 0,05$ ). Protein S100B không tương quan với HATT ( $r = 0,004$ ,  $p > 0,05$ ), HATTr ( $r = -0,012$ ,  $p > 0,05$ ).

NSE tương quan nghịch với thang điểm Glasgow ( $r = -0,276$ ,  $p < 0,01$ ), Barthel ( $r = -0,346$ ,  $p < 0,001$ ), tương quan thuận với thang điểm NIHSS ( $r = 0,263$ ,  $p < 0,01$ ), thể tích tổn thương ( $r = 0,344$ ,  $p < 0,01$ ), nồng độ Ure máu ( $r = 0,274$ ,  $p < 0,01$ ), creatinin máu ( $r = 0,383$ ,  $p < 0,001$ ), Cholesterol LDL ( $r = 0,251$ ,  $p < 0,05$ ), bạch cầu ( $r = 0,351$ ,  $p < 0,001$ ). Nồng độ NSE không tương quan với HATT ( $r = -0,026$ ,  $p > 0,05$ ), HATTr ( $r = -0,026$ ,  $p > 0,05$ ).

## KIẾN NGHỊ

1. Nên đánh giá nồng độ protein S100B và NSE huyết thanh để góp phần chẩn đoán sớm, tiên lượng mức độ nặng cũng như nguy cơ tử vong của bệnh nhân nhồi máu não cấp.

2. Nên phối hợp protein S100B và NSE huyết thanh để chẩn đoán sớm, tiên lượng mức độ nặng và nguy cơ tử vong để cho giá trị tiên lượng tốt hơn.

**DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH KHOA HỌC  
LIÊN QUAN ĐÃ CÔNG BỐ**

1. Hoàng Trọng Hanh, Nguyễn Hân, Nguyễn Cửu Lợi, Hoàng Khánh (2012), “Nồng độ S100B ở bệnh nhân nhồi máu não giai đoạn cấp tại bệnh viện TW Huế”. Tạp chí Y học thực hành số 811+812, Hội nghị đột quy toàn quốc lần thứ III, tại Huế, tr. 218-224.
2. Hoàng Trọng Hanh, Trần Duy Hòa, Nguyễn Cửu Lợi, Hoàng Khánh(2012), “Khảo sát nồng độ NSE ở bệnh nhân nhồi máu não giai đoạn cấp tại bệnh viện TW Huế”, Tạp chí Nội tiết Đái Tháo Đường toàn quốc, số 6, tr. 664-669.
3. Hoàng Trọng Hanh, Nguyễn Cửu Lợi, Lê Thị Phương Anh, Hoàng Khánh (2014), “Nghiên cứu nồng độ S100 và NSE huyết thanh ở bệnh nhân nhồi máu não cấp tại Bệnh viện TW Huế”, *Tạp chí Y Dược học*, Số 22+23, tr. 71-76.

**HUE UNIVERSITY  
UNIVERSITY OF MEDICINE AND PHARMACY**

**HOANG TRONG HANH**

**STUDY ON SERUM S100B PROTEIN AND NSE  
CONCENTRATION IN PATIENTS WITH  
ACUTE PHASE CEREBRAL INFARCTION IN  
HUE CENTRAL HOSPITAL**

**Speciality : Cardiology  
Code : 62.72.01.41**

**SYNOPSIS OF DOCTORAL DISSERTATION**

**HUE - 2015**

The research was implemented at:

**HUE UNIVERSITY  
UNIVERSITY OF MEDICINE AND PHARMACY**

Supervisors:

- 1. Prof HOANG KHANH, MD, PhD**
- 2. NGUYEN CUU LOI, MD, Ph.D**

**Review 1: Prof. NGUYEN VAN CHUONG, MD, PhD**

**Review 2: Assoc. Prof. NGO DANG THUC, MD, PhD**

**Review 3: Prof. HUYNH VAN MINH, MD, PhD**

The thesis will be report at the Council to protect thesis of Hue University.

At.....time.....date.....month.....2015

Thesis could be found in:

1. National Library of Vietnam
2. Hue learning resource center
3. Library of Hue University Of Medicine and Pharmacy

## INTRODUCTION

Cerebral infarction has been an urgent current issue of medicine for every country. Cerebral infarction can cause rapid death or sequelae burden to family and society. Despite significant advances in diagnosis and treatment, mortality rate due to cerebral infarction is still high in developed countries and very high in Vietnam.

In cerebral infarction, astrocytes were injured early, cerebral edema occurs early and first, damages astrocytes, cells involved in metabolic intermediate between capillaries and nerve cells, thereby they will release S100B protein and neuron specific enolase (NSE).

Thus, the study of serum S100B protein and NSE concentration will help for early diagnosis and prognosis of cerebral infarction, especially when we haven't seen the brain injury on computerized tomography.

In Vietnam, there is not any research on these two biomarkers, so we conducted a research project on "Study on serum S100B protein and NSE concentration in patients with acute phase cerebral infarction in Hue central Hospital ", with 2 objectives:

1. Study the S100B protein and NSE concentration in serum in patients with acute cerebral infarction and the value of these biomarkers on survival prognosis.

2. Determine the relationship, the correlation between the concentration of serum S100B Protein and NSE with age, blood pressure, some results of subclinical and Glasgow scale, cerebral stroke scale of the National Institutes of Health (NIHSS) and Barthel scale of disabilities.

**- Scientific and practical significance of the study**

**+ Scientific significance**

This study will help to determine the concentration of S100B protein and NSE in serum in acute phase of cerebral

infarction. By the way, it help to confirm the diagnosis, prognosis, disease progression, thereby proposed the treatment strategy.

Quantitative test concentration S100B protein and NSE in serum with high precision will guide the diagnosis eventhough images of brain computerized tomography showed no lesions.

**+ Practical significance**

Contributing markers for diagnosis and prognosis of severity and predicting the survival of cerebral infarction.

**- The new contribution of the study**

The dissertation is the first one in Vietnam to coordinate these two biomarkers of neuronal lesions in patients with cerebral infarction.

This thesis will provide us with a comprehensive view about the role of serum S100B protein and NSE in patients during the acute phase of cerebral infarction, help to prognose and predicting the survival in the subacute phase.

**Structure of the study**

The study consists of 135 pages: 3 pages of Introduction, 30 pages of review of the liturature, 25 pages of patient and methods, 35 pages of results, 39 pages of discussion, 2 pages of conclusions, 1 page of suggestions. The study has 43 tables, 37 charts, 7 Figure, 1 schema, 147 references: 25 articles in Vietnamese, 122 in English.

## **Chapter 1. REVIEW OF THE LITERATURE**

### **1.1. OVERVIEW**

#### ***1.1.1. The definition and classification of cerebral infarction***

Cerebral infarction is a subclass of stroke. Stroke clinical definition is signs of rapid development of a clinically localized disorder of brain function, which lasted over 24 hours and usually caused by blood vessels.

Cerebral infarction is a condition in which brain cells are damaged and died due to thrombosis, vasoconstriction, embolism to feed a brain region. Cerebral infarction can cause lasting and irreversible brain damage.

- Acute cerebral infarction: the first week after onset.
- Subacute cerebral infarction: The second week to the fourth week.
- Chronic cerebral infarction: After the fourth week.

#### ***1.1.2. Pathophysiology of local ischemic stroke***

The two basic mechanisms involved in the process causing ischemic stroke are obstruction mechanism (usually due to thrombosis, embolism) and hemodynamic mechanism.

### **1.2. BIOMARKERS**

#### ***1.2.1. Characteristics of S100B protein***

##### ***1.2.1.1. The structure of the S100B protein***

S100 proteins are small acidic protein which composed of two subunits  $\alpha$  and  $\beta$  with a molecular weight of 10.4 kDa and 10.5 kDa. S100B protein formed from two  $\beta$  subunits.

##### ***1.2.1.2. The function of S100B protein***

S100B protein involved in numerous cellular activities including cell signal transduction, the process of differentiation, migration, the decoding process and the cell cycle.

### *1.2.1.3. Effect of S100B protein on astrocytes and glial cells*

S100B protein stimulates the proliferation of astrocytes at low concentrations. On the other hand, with a low concentration (subnanomolar to nanomolar) of S100B protein has been shown to be able to inactivate the effects of neurotoxin trimethyltin on these astrocytes.

High concentrations of S100B protein lead to an increase in NO level, causing the death to the astrocytes as well as neuronal apoptosis in culture. In addition, high concentrations of S100B protein will cause an increase in IL-1 $\beta$  expression in astrocytes and increased activation these glial cells via  $\beta$ -amyloid, and stimulates the secretion of interleukin 6 and tumors necrosis factor -  $\alpha$  from astrocytes in concentrations of above 25 nM. Thus, S100B protein can activate these astrocytes, involved in the transition of these astrocytes from cell with nutrition function into cell which can participate in these inflammatory response of the body.

## ***1.2.2. Features of neuron-specific enolase***

### *1.2.2.1 Structure of neuron-specific enolase*

NSE is the enzyme enolase involving in the decomposing of sugar (with a molecular weight of approximately 78 kD), composed of three different subunits  $\alpha$ ,  $\beta$  and  $\gamma$ . Subunit  $\alpha$  present in many tissues of mammals, whereas  $\beta$  subunits are found in cardiac and skeletal muscle fibers. Enolase isoforms  $\alpha \gamma$  and  $\gamma \gamma$ , which is known as neuron-specific enolase or  $\gamma$ -enolase, can be first detected in endocrine cells and nerve cells in high concentrations as well as the tumors that are derived from them.

### *1.2.2.2. The change in neuron specific enolase (NSE)*

In normal, serum NSE concentration are: 15.7 to 17.0 ng / ml. Binding site of NSE in nerve cells and neuroendocrine showed



antigen may be a useful clinical tool in many different pathological conditions related to these type of cells. The basis of these studies was to evaluate whether a neoplastic degeneration or cell types are expressed out by an increased concentrations of NSE in serum or cerebrospinal fluid of patients affected or not. Approaches like this has been proven to be effective in patients with cerebral stroke and traumatic brain injury, while these success of the research related to the neurodegenerative disease is harder due to the uncertainty about the duration of the neuronal degeneration. An increase in the cerebrospinal fluid NSE concentration was observed in all patients with cerebral stroke and patients with traumatic brain injury.

In cerebral infarction. Wu Y.C. et al concluded that serum NSE concentration is an useful marker to predict infarct volume and clinical outcome. In 2006, Edward C.Jauch et al study shows a correlation of S100B protein, NSE with imaging and clinical features in acute cerebral infarction. S100B protein increased within the first 24 hours after the stroke, though they have not reached the peak for a few days after cerebral stroke.

## Chapter 2. SUBJECTS AND METHODOLOGY

### 2.1. Study subjects

The object of our study are 18 years or older comprised of two groups: patients with acute cerebral infarction and control groups.

Time of sample collection study: 4/2011 - 02/2014.

Ages: 18-90.

#### 2.1.1. Case group

Consisting of 98 patients with cerebral infarction in the acute phase, treated at ICU Department and cardiovascular internal medicine department, Hue Central Hospital, agreed to participate in the study with no underlying medical problem which can affect the concentration of serum S100B protein and NSE.

#### 2.1.2. The control group

112 control subjects come for a medical examination at the Department of Outpatient, Hue Central Hospital, without any medical problems affecting the concentrations of serum S100B protein and NSE and voluntary participate in the study.

## 2.2. RESEARCH METHOD

**2.2.1. Study design:** cross-sectional descriptive with comparison with control and monitoring.

#### 2.2.2. Sample design:

- Sample size: according to the formula to estimate sample size proportion.  $p_{S100B}$  protein =0.81 (according to Shaaban Ali, S100B protein rate of increase is 81%) and with  $p_{NSE}$ =0.935 (according to Oryńska M.K. NSE the rate of increase is 93.5%), as a result  $N > 93$ . In our study, there was 98 patients.

#### 2.2.3. Clinical examination

-Evaluate consciousness status by Glasgow coma scale:

Glasgow < 10 points: decreased consciousness.

Glasgow  $\geq$  10 points: Normal consciousness.

-Evaluate the clinical status by National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS): divide into 2 groups: 0-13 points and  $\geq$  14 points.

- Evaluate the disability by Barthel scale:  
60-100: Independent in activities of daily living.  
40-59 : Partial-dependent in activities of daily living.  
<40 : Totally dependent in activities of daily living.

#### **2.2.4. Assessment mortality in the hospital**

We evaluated the mortality rate at hospital at two time points: the first 7 day and the 28th day.

#### **2.2.5. Computerized tomography of the brain**

Computed tomography scanner HiSpeed Dual effect - GE (England), 2 images / rotation, produced in 2009. Carried out at the Department of Diagnostic Imaging at Hue Central Hospital.

#### **2.2.6. S100B protein and NSE Tests**

- Quantification of serum S100B protein and NSE by immune electrochemical luminescence technique on the machine biochemical autoimmune Cobas 6000 (USA) at Hue Central Hospital

- Determine the cutoff point:

- + The cutoff point of increased serum S100B protein and NSE: according to the results of  $\bar{X} + 2SD$  from control group.

- + The cutoff point of serum S100B protein and NSE in diagnosis cerebral infarction: according to results from ROC curve both the control and the patients group.

- + The cutoff point of serum S100B protein, NSE in survival prognosis at two times 7<sup>th</sup> day and 28<sup>th</sup> day: according to the results from ROC curve both mortality and survival group.

#### **2.2.7. Methods of data processing**

The data analysis was processed by SPSS version 19.0.

#### **2.2.8. The Ethics in research:**

The research protocol was approved by Scientific and Ethics Council of Hue Central Hospital.

The patient and/or there family are fully explained and consent to participate in research, committed to cooperate in the research process. Patients can withdraw from the study in any circumstance.

## Chapter 3. RESULTS

### 3.1. PATIENTS COMMON CHARACTERISTICS

#### 3.1.1. Characteristics of the case and control group:

*Table 3.1. The distribution of male and female between the case and control group*

Study group		Case group		Control group		p
		n	%	n	%	
Gender	Male	56	57.1	64	57.1	> 0.05
	Female	42	42.9	48	42.9	> 0.05
	Total	98	100.0	112	100.0	
Age	≤ 60	30	30.6	42	37.5	> 0.05
	> 60	68	69.4	70	62.5	

The difference was not statistically significant about gender between case and control group ( $p > 0.05$ ).

In case group, min age is 32, max age is 90.

*Table 3.2. Lesion volume on Computed tomography in case group*

Lesion volume (cm <sup>3</sup> )	n	%
≤ 30	49	50.0
>30	49	50.0
Total	98	100.0
Average	98.09 ± 138.15	
Median (95% CI)	31.01 (17.85 – 56.92)	

Median of lesion volume in case group is 31.01 cm<sup>3</sup> (95%CI: 17.85 – 56.92).

### 3.2. CHARACTERISTICS OF SERUM S100B PROTEIN AND NSE IN PATIENTS WITH ACUTE CEREBRAL INFARCTION AND VALUE IN SURVIVAL PROGNOSIS

#### 3.2.1. The concentration of serum S100B protein and NSE in case and control group

**Table 3.3. The concentration of serum S100B protein and NSE in case and control group**

Parameter		Case group (n=98)	Control group (n=112)	p	$\bar{X} + 2SD$ Control group
S100B protein (ng/ml)	$\bar{X} \pm SD$	1.450 $\pm$ 2.588	0.059 $\pm$ 0.026		0.111
	Median (95%CI)	0.404 (0.263 – 0.689)	0.058 (0.049 – 0.066)	< 0.001	
NSE (ng/ml)	$\bar{X} \pm SD$	37.44 $\pm$ 33.39	14.93 $\pm$ 3.41		21.75
	Median (95%CI)	26.55 (22.49 – 33.02)	14.47 (13.75 – 15.20)	< 0.001	

The cutoff point in healthy person is 0.111ng/ml for serum S100B protein and 21.75 ng/ml for serum NSE.

**Table 3.4. The ratio of serum S100B protein and NSE patients and control group**

Study group Parameter		case group		control group	
		n	%	n	%
S100B protein (ng/ml)	> 0.111	85	86.7	6	5.4
	$\leq$ 0.111	13	13.3	106	94.6
	<i>p</i>	<0.001			
NSE (ng/ml)	> 21.75	61	62.2	2	1.8
	$\leq$ 21.75	37	37.8	110	98.2
	<i>p</i>	<0.001			

The cut-off value of serum S100B protein > 0.111 ng/ml with sensitivity 86.73%, specificity 94.64%.

The cut-off value of serum NSE > 21.75 ng/ml, sensitivity 62.24%, specificity 98.21%.

**Table 3.5. Diagnosis of cerebral infarction by combining serum S100B protein and NSE**

Parameter	Study group	Case group		Control group	
		n	%	n	%
Increasing S100B protein and NSE		57	58.2	1	0.9
No increasing S100B protein and/or NSE		41	41.8	111	99.1
p		<0.001			
Increasing S100B protein and/or NSE		89	90.8	7	6.2
No increasing S100B protein and NSE		9	9.2	105	93.8
p		<0.001			

When increasing in serum S100B protein and NSE, cerebral infarction diagnosis sensitivity is 58.16%, specificity is 99.11%. When increasing serum S100B protein and/or NSE, sensitivity is 90.82%, specificity is 93.75%.

**Table 3.6. Comparison of diagnosing cerebral infarction by serum S100B protein, NSE with computerized tomography for the first time**

Result Parameter		Positive		Negative	
		n	%	n	%
S100B protein (ng/ml)	Increase (> 0.111)	77	85.6	8	100.0
	Normal (≤ 0.111)	13	14.4	0	0.0
NSE (ng/ml)	Increase (>21.75)	55	61.1	6	75.0
	Normal (≤ 21.75)	35	38.9	2	25.0

In negative group on the first time CTscan, 100% of patients had increased serum S100B protein and 75% had increased serum NSE.

### 3.2.2. Characteristics of mortality in hospital in patients with cerebral infarction

#### 3.2.2.1. The mortality rate in hospital in cerebral infarction patients by gender

**Table 3.7. The mortality rate cerebral infarction patients by gender**

Death \ Gender	Male		Female		Total	
	n	%	n	%	n	%
In 7 days	10	17.9	10	23.8	20	20.4
In 28 days	17	30.4	15	35.7	32	32.7

There is no differences were statistically significant for mortality by gender ( $p > 0.05$ ).

The general mortality rate was 20.4% for 7 days, for 28 days was 32.7%.

#### 3.2.2.2. Factors involve in mortality of cerebral infarction

**Table 3.8. Factors involve in hospital mortality in 7 days of cerebral infarction results regression analysis binary logistics**

Independent variable	B	OR	95% CI of OR	p
S100B protein > 0.749	1.073	2.924	0.561 – 15.231	> 0.05
NSE > 25.23	3.533	34.233	2.732 – 428.908	< 0.01
Glasgow Coma Scale < 10	0.329	1.389	0.111 – 17.316	> 0.05
NIHSS scale > 22	3.223	25.105	2.173 – 290.055	< 0.05
Lesion volume > 110	2.696	14.828	2.302 – 95.514	< 0.01
Age > 81	0.868	2.382	0.487 – 11.661	> 0.05
Constant	-8.961			

NSE > 25.23 ng/ml, NIHSS > 22, lesion volume > 110 cm<sup>3</sup> are independent significantly mortality predict factors in cerebral infarction after 7 days.

**Table 3.9. Factors involve in mortality of cerabral infarction in hospital in 28 days according to regression binary logistics**

Independent	B	OR	95% CI of OR	p
S100B Protein > 0.245ng/ml	0.188	1.207	0.239 – 6.088	> 0.05
NSE > 24.22 ng/ml	1.655	5.232	1.244 – 21.999	< 0.05
Glasgow < 10	1.756	5.790	0.583 – 57.499	> 0.05
NIHSS > 18	1.746	5.730	0.374 – 87.716	> 0.05
Lesion volume > 96cm <sup>3</sup>	0.634	1.885	0.554 – 6.411	> 0.05
Age > 74	1.729	5.636	1.624 – 19.562	< 0.05
Constant	-5.586			

NSE > 24.22 ng/ml and age > 74 are independent factor in predicting mortality in cerebral infarction after 28 days.

### 3.3. Relationship and correlation between serum S100B protein, NSE with age, blood pressure, paraclinical, Glasgow, NIHSS and Barthel scale

#### 3.3.1. The relationship between serum S100B protein, NSE and Glasgow coma scale

**Table 3.10. The relationship between serum S100B protein, NSE and Glasgow**

Parameter \ Glasgow		< 10 (n = 57)		≥ 10 (n = 41)		OR 95%CI	P
		n	%	n	%		
S100B protein (ng/ml)	> 0.111	54	94.7	31	75.6	5.81 (1.49 – 22.71)	< 0.05
	≤ 0.111	3	5.3	10	24.4		
	Median (95%CI)	0.764 (0.411 – 1.189)		0.180 (0.146 – 0.302)			< 0.001
NSE (ng/ml)	> 21.75	41	71.9	20	48.8	2.69 (1.16 – 6.24)	< 0.05
	≤ 21.75	16	28.1	21	51.2		
	Median (95%CI)	33.68 (26.78 – 39.81)		21.18 (17.29 – 25.23)			< 0.01

There is relationship between serum S100B protein, NSE and Glasgow.



### 3.3.2. The relationship between serum S100B protein, NSE and NIHSS

**Table 3.11. The relationship between serum S100B protein, NSE and NIHSS**

Parameter \ NIHSS		< 14 (n = 27)		≥ 14 (n = 71)		OR 95%CI	p
		n	%	n	%		
S100B protein (ng/ml)	> 0.111	19	70.4	66	93.0	5.56 (1.63 – 18.98)	< 0.01
	≤ 0.111	8	29.6	5	7.0		
	Trung vị (95%CI)	0.171 (0.115 – 0.218)		0.669 (0.384 – 1.060)			< 0.001
NSE (ng/ml)	> 21.75	9	33.3	52	73.2	5.47 (2.10 – 14.26)	< 0.01
	≤ 21.75	18	66.7	19	26.8		
	Median (95%CI)	17.29 (12.96 – 22.62)		32.38 (25.42 – 39.62)			< 0.001

There is a relationship between serum S100B protein, NSE and NIHSS.

### 3.3.3. The relationship between serum S100B protein, NSE and Barthel

**Table 3.12. The relationship between serum S100B protein, NSE and Barthel**

Parameter \ Barthel		< 60 (n = 53)		≥ 60 (n = 45)		OR 95%CI	p
		n	%	n	%		
S100B protein (ng/ml)	> 0.111	49	92.5	36	80.0	3.06 (0.87 – 10.73)	> 0.05
	≤ 0.111	4	7.5	9	20.0		
	Median (95%CI)	0.749 (0.403-1.150)		0.205 (0.159-0.379)			< 0.01
NSE (ng/ml)	> 21.75	40	75.5	21	46.7	3.52 (1.49 – 8.29)	< 0.01
	≤ 21.75	13	24.5	24	53.3		
	Median (95%CI)	33.68 (25.42-39.81)		20.45 (16.25-26.88)			< 0.01

There is relationship between NSE and Barthel scale.

### 3.3.4. The correlation between serum S100B protein, NSE and other parameters

**Table 3.13. The correlation between serum S100B protein, NSE and others**

<b>Parameter</b>	<b>r</b>	<b>p</b>
Age	0.258	< 0.05
Glasgow coma scale	-0.202	< 0.05
NIHSS scale	0.236	< 0.05
Barthel scale	-0.227	< 0.05
Systolic blood pressure	0,004	> 0,05
Diastolic blood pressure	-0,012	> 0,05
Blood Urea	0.315	< 0.01
Blood Glucose	0.247	< 0.05
Lesion volume	0.395	< 0.001

There are positive correlation between serum S100B protein with age, NIHSS, urea, glucose and lesion volume; negative correlation with Barthel, Glasgow.

**Table 3.14. The correlation between serum NSE and other parameters**

<b>Parameter</b>	<b>r</b>	<b>p</b>
Glasgow coma scale	-0.276	< 0.01
NIHSS scale	0.263	< 0.01
Barthel scale	-0.346	< 0.001
Systolic blood pressure	-0.026	> 0.05
Diastolic blood pressure	-0.026	> 0.05
Blood urea	0.268	< 0.01
Blood creatinin	0.383	< 0.001
Cholesterol LDL	0.251	< 0.05
White blood cells	0.351	< 0.001
Lesion volume	0.344	< 0.01

Serum NSE negatively correlate with Barthel, Glasgow; positive correlate with NIHSS, urea, creatinine, LDL-cholesterol, white blood cells, lesion volume.

### 3.3.5. Multivariate linear regression model between lesion volume and other parameters

**Table 3.15. Multivariate linear regression model between lesion volume and other parameters.**

<b>Parameter</b>	<b>B</b>	<b>T</b>	<b>p</b>
Constant	172.434	3.071	
S100B protein	15.528	2.375	< 0.05
NSE	0.378	0.731	> 0.05
Glasgow coma scale	-10.966	-2.276	< 0.05
Evaluate the results of regression model: Regression coefficients: $r = 0.460$ , $p < 0.001$			

Regression model has statistically significant difference, however prognosis is poor ( $r=0.460$ ,  $p<0.001$ ). Serum S100B protein concentration and Glasgow coma scale are significant statistical independent factor to predict lesion volume.

## Chapter 4. DICUSSION

### 4.1. The common characteristic

#### 4.1.1. *The distribution of age and gender between the patients and control group*

Table 3.1 show that there are 56 male (57.1%) and 42 female patients (42.9%)

Study of Foerch C. Et al in 39 patients with acute middle cerebral artery infarction in German (2005) showed that the average age is  $69.1 \pm 11.5$ , female proportion is 35.9%. Sun's research showed the male proportion is 53.7%.

#### 4.1.2. **Lesion volume on Computed tomography in case group**

Table 3.2 present 50% patients has lesion volume  $\leq 30\text{cm}^3$ . Average of lesion volume is  $98.09 \pm 138.15 \text{ cm}^3$

Study of Herrmann M. Et al showed the average lesion volume is  $34.2 \pm 72.2 \text{ cm}^3$ . Study of Zaheer S. Et al in 75 patients in India with acute thromboembolic disease showed the average of lesion volume is  $53.88 \pm 42.92 \text{ cm}^3$ . In our study, lesion volume is higher than others. The reason is that our patients treated in ICU has serious lesions, high risk mortality. So, lesion volume is commonly larger.

### 4.2. **Characteristics of serum S100B protein and NSE in patients with acute cerebral infarction and value in survival prognostic**

#### 4.2.1. *Concentration of serum S100B protein and NSE in case group*

In table 3.3, median of serum S100B protein which is 0.404 ng/ml in case group is higher than control group which is 0.058 ng/ml. It's significant with  $p < 0.001$ .

Wiesnn M. Et al study with more than 200 healthy volunteer showed that the median of serum S100B protein is 0.052ng/ml. This result is similar to our control group. Average concentration of serum S100B protein in our control group is  $0.059 \pm 0.026 \text{ ng/ml}$ , the above limitation ( $\bar{X} + 2SD$ ) is 0.111ng/ml.

#### **4.2.2. Serum NSE concentration in case group**

Table 3.3 show that median of NSE in case group which is 26.55 (95%CI: 22.49 – 33.02) is higher than control group which is 14.47 (95%CI: 13.75 – 15.20). It is statistically significant with  $p < 0.001$

Martens's research showed that median of NSE in case group which is 21.2 ng/ml is higher than control group which is 15.2ng/ml ( $p < 0.001$ ) [90]. In Orynska's study, NSE in thrombocerebrovascular case group ( $36.9 \pm 24.0$ ) is higher than control group ( $14.3 \pm 9.7$  ng/ml). It's statistically significant with  $p < 0.001$ . This result is similar to our results.

Average concentration of NSE in control study is  $14.93 \pm 3.41$  ng/ml, the above limitation ( $\bar{x} + 2SD$ ) which is 21.75 ng/ml.

#### **4.2.3. Proportion of increasing serum S100B protein and NSE in this study**

##### **4.2.3.1. Proportion of increasing serum S100B protein in study group**

In Table 3.4, with the cut off level of serum S100B protein  $> 0.111$ ng/ml, the proportion of increasing serum S100B protein in case group is 86.7%, control group is 5.4% with sesitivity is 86.73%, specificity is 94.64%.

In Orynska's research, with the cut off level of serum S100B protein  $> 0.15$ ng/ml, S100B protein in cerebral infartion case group increase 61.8%.

##### **4.2.3.2. Proportion of increasing NSE in study group**

With cut off level of NSE is 21.75ng/ml, proportion of increasing NSE in case group is 62.2%, in control study is 1.8%, sensitivity is 62.24%, specificity is 98.21%.

In the study of Orynska M. K. et al, proportion of increasing NSE in Cerebral infartion group is 93.5%. in this study, NSE's cut off is  $>12.5$ ng/ml.

Hill's study (2000) showed that in hospitalizational time, the proportion of increasing NSE in acute cerebral infartion patients is 89%. This result is similar to Orynska M.K. study.

Table 3.6 show that in the negative group in the first time of CT Scanner, 100% patients show an increase in S100B protein and 75% increase NSE. So, the patients who have cerebral infarction in early stage with normal CT Scanner, concentration of S100B protein and NSE have been increasing.

#### ***4.2.4. Value of serum S100B protein and NSE in prognosing the mortality in hospital***

##### *4.2.4.1. Mortal proportion of study group in hospital*

In table 3.7, mortal proportion of cerebral infarction patients in hospital after 7 days is 20.4%, 28 days is 32.7%.

In Weimar's study with more than 1307 patients admitted with acute cerebral infarction after 100 days, mortality proportion is 10.7%. Ogawa's study in 2 case groups, English and Japan groups, the mortality proportion in English patients is 5.3%, Japanese is 3.5% after 90 days.

##### *4.2.4.2. Value of serum S100B protein and NSE in pronogsis of mortal risks*

After 7 days, the concentration of NSE > 25.23 ng/ml, NIHSS greater than 22 points, lesion volume > 110 cm<sup>3</sup> are independent factors prognosing the mortality in patients with cerebral infarction. S100B protein is not significant in mortal pronogsis at this time.

After 28 days, NSE > 24.22 ng/ml and age > 74 is independent factors in prognosing the mortality. S100B protein is not significant in mortal pronogsis at this time.

### **4.3. Relationship and correlation between serum S100B protein, NSE with age, blood pressure, paraclinical, Glasgow, NIHSS and Barthel scale**

#### ***4.3.1. Relationship and correlation between serum S100B protein, NSE with Glasgow scale***

Table 3.10 show that there is a relationship between S100B protein and Glassgow score: OR=5.81, p<0.05. there is a relationship between NSE and Glasgow score: OR = 2.69, p<0.01. S100B protein

has a poor negative correlation with Glasgow score ( $r = -0.202$ ,  $p < 0.05$ ). NSE has a poor negative correlation with Glasgow score ( $r = -0.276$ ,  $p < 0.01$ )

According to Zaheer (2013), NSE in the first day is negatively correlated with the Glasgow scores ( $r = -0.806$ ,  $p < 0.001$ ).

In patients with cerebral infarction, cerebral edema appears 3 hours after the thrombotic event and reach maximal level after 24 hours, exists and diffuse over 72 hours. It will damage the astrocytes, which responsible for the metabolism between capillaries and neuron, resulting in release of S100B protein. Subsequently, high concentration of S100B protein will lead to an increase in NO level, causing the death of astrocytes and apoptosis of cultured neurons. In addition, S100B protein can activate these cells into cells which may participate in the inflammatory response of the body. Since then, forming a vicious circle of widespread cell necrosis and cause severe clinical condition.

#### ***4.3.2. The relationship, correlation between serum S100B protein, NSE and NIHSS scale***

The results from table 3.11 showed that there is a relationship between serum S100B protein and NIHSS (OR = 5.56,  $p < 0.01$ ), and a relationship between NSE and NIHSS scale (OR= 5.47,  $p < 0.01$ ). S100B protein correlate at low level with NIHSS ( $r = 0.236$ ,  $p < 0.001$ ). NSE correlate lowly with NIHSS ( $r = 0.236$ ,  $p < 0.01$ ).

Jauch E.C et al (2006) showed that there is a positive correlation between S100B protein and NIHSS ( $r = 0.263$ ,  $p < 0.0001$ ). The study of Oh S.H. showed a positive correlation between NSE and NIHSS at the time of hospitalization ( $r = 0.589$ ,  $p < 0.05$ )

#### ***4.3.3. The relationship between serum S100B protein, NSE and Barthel scale***

Table 3.12 shows that there is no relationship between S100B protein and the Barthel scale (OR= 3.06, 95%CI: 0.87 – 10.73,  $p > 0.05$ ). There is a relationship between NSE and Barthel scale (OR= 3.52,  $p < 0.01$ ). Table 3.13 shows that S100B protein is negatively

correlated at low level with the Barthel scale ( $r = -0.227$ ,  $p < 0.05$ ). Table 3.14 shows that NSE is negatively correlated at moderate level with the Barthel scale ( $r = -0.346$ ,  $p < 0.001$ ).

According to Herrmann M. et al (2000), S100B protein level is negatively correlated with the Barthel scale at discharge ( $r = -0.612$ ,  $p < 0.001$ ). According to M. Wunderlich et al (1999) S100B protein in acute phase is negatively correlated with the Barthel scale ( $r = -0.557$ ,  $p < 0.001$ ).

4.3.4. The relationship, correlation between serum S100B protein, NSE and the lesion volume of cerebral infarction in CT scan.

Table 3.13 show that S100B protein is positively correlated at moderate level with the lesion volume ( $r = 0.395$ ,  $p < 0.001$ ).

Foerch C. et al shows that S100B protein is closely positively correlated with the lesion volume at 24 hour ( $r = 0.84$ ,  $p < 0.001$ ), at 96 hour ( $r = 0.93$ ,  $p < 0.001$ ), at 144 hour ( $r = 0.95$ ,  $p < 0.001$ ). According to Jauch E.C. et al (2006), S100B protein is correlated with the lesion volume on CTscan after 24 hours ( $r = 0.238$ ,  $p < 0.0001$ )

Table 3.14 shows that the NSE concentrations correlate moderately with the lesion volume ( $r = 0.344$ ,  $p < 0.01$ ).

Zaheer S. et al (2013) showed that NSE on the first day of the disease correlate positively with the lesion volume ( $r = 0.955$ ,  $p < 0.001$ ). According to Oh S.H. et al, NSE concentrations correlate with the lesion volume ( $r = 0.62$ ,  $p < 0.001$ ).

The results in Table 3.15 show that the concentration of S100B protein and Glasgow scale is independent factors for predicting the lesion volume ( $p < 0.05$ ). NSE has no significance in predicting the lesion volume.

4.3.5. Relationship, correlation between serum S100B protein and NSE with some subclinical results.

Serum S100B protein concentration correlate at low level with the blood urea concentration ( $r = 0.320$ ,  $p < 0.01$ ), blood glucose ( $r = 0.247$ ,  $p < 0.05$ ). NSE correlate at low level with the blood urea



concentration ( $r = 0.274$ ,  $p < 0.01$ ), LDL cholesterol ( $r = 0.251$ ,  $p < 0.05$ ) and correlate at moderate level with blood creatinine ( $r = 0.383$ ,  $p < 0.001$ ), white blood cell ( $r = 0.351$ ,  $p < 0.0001$ ).

Chuang C.T. et al (2015) said when blood glucose levels rise, after 12-24 hours, there will be an increase in S100B protein -mRNA. Consequently, there will be an increase in the S100B protein concentration about 48-72 hours later. Pandey A. et al (2011) showed that there is a correlation between blood glucose levels and NSE ( $r = 0.734$ ,  $p < 0.001$ ). Blood urea and creatinine concentrations correlate closely with the renal function. Although renal function is an independent risk factor for stroke in general and cerebral infarction in particular, patients with cerebral infarction have renal dysfunction in certain. Findings of Kavalci C. et al (2010) showed that patients with cerebral infarction had significantly increased levels of urea and creatinine, there is a correlation between the severity of cerebral infarction and urea and creatinine concentrations.

## CONCLUSION

### **1. The concentration of serum S100B protein and NSE in acute stage of cerebral infarction and value for survival prognosis**

Median of S100B protein concentration in case group is 0.404 ng/ml, control group is 0.058 ng/ml. Median of NSE in case group is 26.55 ng/ml, control group is 14.47 ng/ml. Median of S100B protein in male is 0.381 ng/ml and female 0.433 ng/ml. Median of NSE are 25.04 ng/ml in male and 29.91 ng/ml in female.

With the cutoff point of  $> 0.115$  ng/ml for S100B protein  $> 22.3$  ng/ml for NSE, they have value in diagnosis of cerebral infarction, with the sensitivity of 85.7% and 61.2%; specificity 100% and 100%, respectively. When both S100B protein and NSE are increased, the sensitivity in the diagnosis of cerebral infarction is 58.16%, the specificity is 99.11%. With the increase in S100B protein and/or NSE, the sensitivity in the diagnosis of cerebral infarction is 90.82%, the specificity is 93.75%.

NSE  $> 25.23$  ng/ml and  $> 24.22$  ng/ml are independent factors in predicting the mortality during 7 days and 28 days in cerebral infarction. S100B protein is not an independent factor that can significantly predict the mortality in hospital during 7 days and 28 days. Increasing in both S100B protein and NSE has a significant value in predicting the mortality at hospitals in 7 days and 28 days.

### **2. The relationship and correlation between serum S100B protein, NSE and age, blood pressure, subclinical test, Glasgow coma scale, NIHSS and Barthel scale**

Serum S100B protein concentration is related to Glasgow score  $< 10$  (OR= 5.81,  $p < 0.05$ ), NIHSS score  $\geq 14$  (OR= 5.56,  $p < 0.01$ ). There is no relationship between S100B protein and Barthel score  $< 60$  (OR= 3.06,  $p > 0.05$ ).

Serum NSE concentration is related to Glasgow score  $< 10$  (OR= 2.69,  $p < 0.05$ ), NIHSS score  $\geq 14$  (OR= 5.47,  $p < 0.01$ ) and Barthel score  $< 60$  (OR= 3.52,  $p < 0.01$ ).

There is a negative correlation between the S100B protein concentration and Glasgow score ( $r = -0.202$ ,  $p < 0.05$ ), Barthel score ( $r = -0.227$ ,  $p < 0.05$ ), a positive correlation between S100B protein and NIHSS ( $r = 0.236$ ,  $p < 0.05$ ), lesion volume ( $r = 0.395$ ,  $p < 0.001$ ), blood urea ( $r = 0.320$ ,  $p < 0.01$ ) blood glucose ( $r = 0.247$ ,  $p < 0.05$ ). S100B protein is not correlated with systolic blood pressure ( $r = 0.004$ ,  $p > 0.05$ ), diastolic blood pressure ( $r = -0.012$ ,  $p > 0.05$ ).

NSE is negatively correlated with the Glasgow score ( $r = -0.276$ ,  $p < 0.01$ ), Barthel score ( $r = -0.346$ ,  $p < 0.001$ ), positively correlated with NIHSS ( $r = 0.263$ ,  $p < 0.01$ ), lesion volume ( $r = 0.344$ ,  $p < 0.01$ ), blood urea ( $r = 0.274$ ,  $p < 0.01$ ), blood creatinin ( $r = 0.383$ ,  $p < 0.001$ ), LDL cholesterol ( $r = 0.251$ ,  $p < 0.05$ ), white blood cell ( $r = 0.351$ ,  $p < 0.001$ ). Serum NSE is not correlated with systolic blood pressure ( $r = -0.026$ ,  $p > 0.05$ ), diastolic blood pressure ( $r = -0.026$ ,  $p > 0.05$ ).

## **SUGGESTIONS**

1. Quantitating the serum S100B protein and NSE for early diagnosis, predict the severity and mortality in cerebral infarction
2. Combining the serum S100B protein and NSE in early diagnosis, predict the severity and mortality.

**THE PUBLISHED ARTICLES RELATED TO THE STUDY**

1. Hoang Trong Hanh, Nguyen Han, Nguyen Cuu Loi, Hoang Khanh (2012), “Concentration of S100B protein in patients with acute cerebral infarction at Hue central hospital”, *Clinical Journal of medicine*, vol 811+ 812, 3<sup>rd</sup> National stroke conference at Hue, pp.218-224
2. Hoang Trong Hanh, Tran Duy Hoa, Nguyen Cuu Loi, Hoang Khanh (2012), “Survey of concentration NSE in patients with acute cerebral infarction at Hue central hospital”, *Journal of national endocrine and diabetes*, vol 6, pp 664-669.
3. Hoang Trong Hanh, Nguyen Cuu Loi, Le Thi Phuong Anh, Hoang Khanh (2014), “Survey of concentration S100B protein and NSE in patients with acute cerebral infarction at Hue central hospital”, *Journal of Medicine and Pharmacology*, vol 22+23, pp 71-76