

Giá trị chẩn đoán và tiên lượng mức độ suy gan của nồng độ interleukin-6 huyết tương ở bệnh nhân xơ gan

Change of serum interleukin-6 level in patients with cirrhosis

Đào Đức Tiến*, Nguyễn Đình Việt**,
Dương Quang Huy**

*Bệnh viện Quân y 175,
**Bệnh viện Quân y 103

Tóm tắt

Mục tiêu: Xác định giá trị của interleukin-6 (IL-6) huyết tương trong chẩn đoán và tiên lượng mức độ suy gan ở bệnh nhân xơ gan. **Đối tượng và phương pháp:** Tiến cứu, mô tả cắt ngang 60 bệnh nhân xơ gan và 30 người khỏe mạnh được xét nghiệm IL-6 máu lúc đói theo phương pháp hấp thụ miễn dịch gắn enzyme tại Khoa Nội tiêu hóa - Bệnh viện Quân y 103. **Kết quả:** Trung vị nồng độ IL-6 huyết tương ở bệnh nhân xơ gan là 7,79pg/mL, cao hơn có ý nghĩa so với chỉ số tương ứng ở nhóm chứng 6,68pg/mL, $p < 0,001$. Nồng độ IL-6 huyết thanh có giá trị chẩn đoán xơ gan với AUC = 0,85 (95% CI: 0,76 - 0,93). Nồng độ IL-6 huyết tương có tương quan thuận mức độ vừa với điểm Child-Pugh ($r = 0,34$, $p = 0,009$) và có giá trị dự báo mức độ suy gan Child-Pugh B/C với AUC = 0,69 (95% CI: 0,54 - 0,83), tại điểm cắt 7,46pg/mL có độ nhạy 91,7%; độ đặc hiệu 45,8%. **Kết luận:** IL-6 huyết tương có giá trị chẩn đoán xơ gan và tiên lượng mức độ suy gan theo thang điểm Child-Pugh.

Từ khóa: Interleukin-6, xơ gan, Child-Pugh.

Summary

Objective: To evaluate Interleukin (IL)-6 in prediction cirrhosis and its severity. **Subject and method:** A prospective, cross-sectional descriptive study carried out on 60 patients with cirrhosis and 30 control healthy subjects in Digestive Department of 103 Military Hospital. IL-6 concentration in plasma was determined by Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay (ELISA). **Result:** Median plasma IL-6 levels in patients with cirrhosis was 7.79pg/mL, significantly higher than that in control group (6.68pg/mL), $p < 0.001$. IL-6 predicted cirrhosis with AUC of 0.85 (95% CI: 0.76 - 0.93). Serum IL-6 levels were significantly positive correlated to Child-Pugh score ($r = 0.34$, $p = 0.009$). At the cut-off value of 7.46pg/mL, IL-6 had 91.7% sensitivity, 45.8% specificity for predicting Child-Pugh B/C cirrhosis. **Conclusion:** The serum IL-6 was a useful biomarker in detection of cirrhosis and its severity according to Child-Pugh classification.

Keywords: Interleukin-6, cirrhosis, Child-Pugh.

1. Đặt vấn đề

Xơ gan là hậu quả cuối cùng của tổn thương gan mạn tính do nhiều nguyên nhân, một bệnh lý

Ngày nhận bài: 25/11/2020, ngày chấp nhận đăng: 6/12/2020

Người phản hồi: Đào Đức Tiến, Email: ddtien1101@gmail.com - Bệnh viện Quân y 175

đặc trưng bởi sự hình thành tổ chức xơ và nốt tân tạo lan tỏa khắp các tiểu thùy gan, đảo lộn cấu trúc tiểu thùy và mạch máu gan [1]. Cơ chế bệnh sinh của những tổn thương này rất phức tạp, bao gồm tác động của yếu tố nguyên nhân, stress oxy hóa, thiếu hụt glutathione,... trong đó nhiều nghiên cứu chỉ ra vai trò quan trọng của hoạt hóa đáp ứng miễn dịch bẩm sinh, tạo ra cytokines như interleukin (IL)-1 α , yếu tố hoại tử u TNF... cùng với hệ bổ thể, lipopolysaccharide (LPS) là những yếu tố khởi phát tổn thương tế bào gan, kích thích sinh xơ, duy trì phản ứng viêm và từ đó thúc đẩy bệnh gan tiến triển. Bên cạnh đó, tế bào Kuffer và tế bào gan cũng sản xuất ra cytokines có tác dụng bảo vệ, kích thích tái tạo gan (IL-6, IL-22) cũng như cytokines chống viêm (IL-10, adiponectin) để hạn chế tổn thương gan [6].

IL-6 là một cytokine được sản xuất chính bởi tế bào gan và một số tế bào khác như lympho bào B, T hoạt hóa, đại thực bào, bạch cầu mono,... Tại gan, IL-6 gắn với thụ thể đặc hiệu trên màng tế bào gan, tế bào Kuffer,... từ đó kích hoạt con đường truyền tín hiệu JAK3/STAT3 để tạo ra đáp ứng sinh học tích cực giúp hạn chế tổn thương gan, tăng tái tạo tế bào gan, ngăn chặn chết tế bào theo chương trình và giảm xơ hóa gan. Nhiều nghiên cứu thực hiện trên bệnh nhân bệnh gan mạn tính nói chung và xơ gan nói riêng đã ghi nhận nồng độ IL-6 huyết tương tăng cao là thể hiện đáp ứng của cơ thể đối với các tác nhân độc hại và là một trong các yếu tố giúp tiên lượng mức độ bệnh gan [4], [8]. Tuy nhiên ở Việt Nam hiện nay chưa có nhiều nghiên cứu về vấn đề này. Vì vậy chúng tôi tiến hành đề tài với mục tiêu: *Đánh giá giá trị chẩn đoán và tiên lượng mức độ suy gan của nồng độ IL-6 huyết tương ở bệnh nhân xơ gan.*

2. Đối tượng và phương pháp

2.1. Đối tượng

Gồm 60 bệnh nhân xơ gan được điều trị nội trú tại Khoa Nội Tiêu hóa - Bệnh viện Quân y 103 từ tháng 6 năm 2019 đến tháng 6 năm 2020.

Chẩn đoán xơ gan khi lâm sàng và xét nghiệm có đầy đủ 2 hội chứng kinh điển là suy chức năng gan và tăng áp lực tĩnh mạch cửa cùng với những thay đổi hình thái gan trên siêu âm gan [1].

Loại khỏi nhóm nghiên cứu các trường hợp xơ gan kèm ung thư biểu mô tế bào gan; đang có biến chứng nặng như xuất huyết tiêu hóa hoặc có bệnh tim mạch, hô hấp, khớp, nội tiết đi kèm; đang sử dụng thuốc ảnh hưởng xét nghiệm nồng độ IL-6...

Nhóm chứng: 30 người khỏe mạnh, không có bệnh lý gan mật, nội tiết, tim mạch... có phân bố tuổi, giới tương đương với nhóm bệnh.

2.2. Phương pháp

Thiết kế nghiên cứu: Tiến cứu, mô tả cắt ngang có so sánh với nhóm chứng.

Tất cả các bệnh nhân chọn vào nghiên cứu được khám lâm sàng và chỉ định các xét nghiệm cận lâm sàng cần thiết để xác định hội chứng suy chức năng gan và TALTCM. Phân loại mức độ xơ gan theo thang điểm Child - Pugh (1973).

Định lượng IL-6 huyết tương: Bệnh nhân nhịn ăn sáng, lấy 5ml máu li tâm 6000 vòng/phút trong 5 phút rồi tách lấy 3ml huyết tương. Mỗi mẫu huyết tương có mã số riêng, lưu trữ trong tủ lạnh âm sâu -80°C tại Trung tâm Nghiên cứu Y Dược học Quân sự - Học viện Quân y. Khi đủ số lượng mẫu xét nghiệm, các mẫu được lấy khỏi tủ lạnh và rã đông trong vòng 2 giờ. Tiến hành định lượng IL-6 dựa trên kỹ thuật xét nghiệm định lượng hấp thụ miễn dịch gắn enzyme kiểu sandwich trên máy ELISA Thermo scientific, sử dụng bộ kit Human IL-6 ELISA của hãng Multisciences, Trung Quốc.

Xử lý và phân tích số liệu: Bảng phần mềm thống kê y học SPSS 20.0, vẽ biểu đồ trên Excel 2010. Xây dựng đường cong ROC (Receiver Operating Characteristic) và xác định diện tích dưới đường cong (AUC - Area under the curve) để tìm ra điểm cắt hợp lý với độ đặc hiệu và độ nhạy tương ứng (điểm cắt là điểm mà tại đó giá trị J lớn nhất với $J = \text{độ nhạy} + \text{độ đặc hiệu} - 1$).

Với điểm cắt tìm được, sử dụng bảng 2×2 để xác định lại độ nhạy (Se), độ đặc hiệu (Sp), giá trị tiên đoán dương (PPV) và giá trị tiên đoán âm (NPV).

3. Kết quả

Bảng 1. Một số đặc điểm nhóm nghiên cứu và nhóm chứng

Tuổi, giới		Nhóm chứng (n = 30)		Nhóm nghiên cứu (n = 60)		p
		Số lượng	Tỷ lệ %	Số lượng	Tỷ lệ %	
Giới	Nam	24	80,0	53	88,3	>0,05
	Nữ	6	20,0	7	11,7	
Tuổi trung bình (năm)		49,5 ± 3,8		52,8 ± 10,4		>0,05
Mức độ suy gan	Child-Pugh A	-		13	21,7	-
	Child-Pugh B	-		28	46,7	
	Child-Pugh C	-		19	31,6	
Điểm Child-Pugh TB		-		8,8 ± 2,4		-

Nhận xét: 88,3% bệnh nhân xơ gan trong nghiên cứu là nam giới với tuổi trung bình là 52,8 ± 10,4 năm. Không có sự khác biệt về tuổi trung bình của nhóm bệnh nhân nghiên cứu và nhóm chứng, $p > 0,05$. Mức độ suy chức năng gan chiếm đa số là Child-Pugh B và C (78,3%) với điểm Child-Pugh trung bình là 8,8 ± 2,4.

Bảng 2. Biến đổi nồng độ IL-6 huyết tương ở bệnh nhân xơ gan so với nhóm chứng

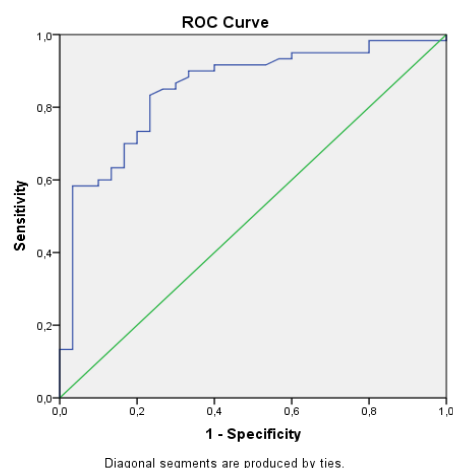
IL-6 huyết tương	Nhóm chứng (n = 30)	Nhóm xơ gan (n = 60)	p
Median (Q1-Q3)	6,68 (6,39 - 7,00)	7,79 (7,11 - 8,83)	<0,001

Trung vị nồng độ IL-6 huyết tương ở nhóm bệnh nhân xơ gan là 7,79pg/mL, cao hơn rõ so với trung vị nồng độ IL-6 ở nhóm chứng là 6,68pg/mL, $p < 0,001$.

Bảng 3. Giá trị chẩn đoán xơ gan của IL-6 so với nhóm chứng

	Điểm cắt	Se	Sp	PPV	NPV	AUC (95% CI)	p
IL-6	6,93	83,30	76,70	87,72	69,70	0,85 (0,76 - 0,93)	<0,001

Nồng độ IL-6 huyết thanh có giá trị chẩn đoán xơ gan ở mức tốt với AUC là 0,85 (95% CI: 0,76 - 0,93). Tại điểm cắt 6,93pg/mL, chẩn đoán xơ gan so với nhóm chứng có độ nhạy là 83,3%, độ đặc hiệu 76,7%; giá trị tiên đoán dương 87,7% và giá trị tiên đoán âm là 69,7%.



Biểu đồ 1. Đường cong ROC của IL-6 trong chẩn đoán xơ gan so với nhóm chứng

Bảng 4. Mối liên quan giữa nồng độ IL-6 huyết tương với mức độ xơ gan theo thang điểm Child-Pugh

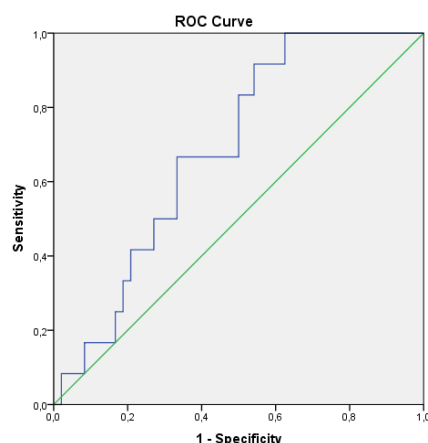
Mức độ xơ gan	Nồng độ IL-6 huyết tương (pg/mL) Median (Q1 - Q3)	p
Child-Pugh A	6,93 (6,49 - 7,48)	$p_{a-b} < 0,001$ $p_{b-c} = 0,84$ $p_{c-a} < 0,001$
Child-Pugh B	8,22 (7,45 - 9,08)	
Child-Pugh C	8,16 (7,03 - 9,27)	
Điểm Child-Pugh	0,34	0,009

Trung vị nồng độ IL-6 huyết tương ở phân nhóm xơ gan Child-Pugh B/C cao hơn rõ so với chỉ số tương ứng ở phân nhóm xơ gan Child-Pugh A ($p < 0,001$). Có mối tương quan thuận giữa nồng độ IL-6 với điểm Child-Pugh ($r = 0,34$, $p = 0,009$).

Bảng 5. Giá trị chẩn đoán mức độ suy gan Child-Pugh B/C của IL-6

	Điểm cắt	Se	Sp	PPV	NPV	AUC (95% CI)	p
IL-6	7,46	91,70	45,80	64,86	26,09	0,69 (0,54 - 0,83)	0,04

Nồng độ IL-6 huyết thanh có giá trị chẩn đoán mức độ suy gan Child-Pugh B/C ở mức trung bình với AUC là 0,69 (95% CI: 0,54 - 0,83). Tại điểm cắt 7,46pg/mL, chẩn đoán mức độ suy gan nặng có độ nhạy 91,70%, độ đặc hiệu 45,80%; giá trị tiên đoán dương 64,86% và giá trị tiên đoán âm là 26,09%, $p = 0,05$.



Biểu đồ 2. Đường cong ROC của IL-6 trong chẩn đoán mức độ suy gan Child-Pugh B/C

4. Bàn luận

4.1. Giá trị nồng độ IL-6 huyết tương ở bệnh nhân xơ gan

Trung vị nồng độ IL-6 huyết tương ở nhóm bệnh nhân xơ gan là 7,79pg/mL, cao hơn rõ so với trung vị nồng độ IL-6 ở nhóm chứng là 6,68pg/mL, $p < 0,001$. Kết quả này phù hợp với hầu hết các kết quả nghiên cứu trước đây về nồng độ IL-6 huyết tương ở bệnh nhân xơ gan như nghiên cứu của Zuwała-Jagiełło J và cộng sự (2011) ghi nhận nồng độ IL-6 ở 30 người khỏe mạnh là $6,99 \pm 0,98$ pg/mL, thấp hơn so với nồng độ tương ứng ở nhóm xơ gan còn bù là $7,41 \pm 1,04$ pg/mL và nhóm xơ gan mất bù là $10,25 \pm 1,25$ pg/mL, $p < 0,05$ [10], hay một nghiên cứu năm 2019 của El-Atty EAA và cộng sự, nồng độ IL-6 ở nhóm xơ gan tăng rất cao $85,57 \pm 54,24$ so với $44,63 \pm 43,08$ pg/mL ở nhóm chứng ($p < 0,001$) [2]. Tăng nồng độ IL-6 huyết tương ở bệnh nhân xơ gan là phản ánh đáp ứng của cơ thể nhằm bảo vệ tế bào gan tránh tổn thương trước tác động của các nguyên nhân và đáp ứng miễn dịch của cơ thể, đồng thời giúp hạn chế quá trình xơ hóa gan, giảm tiến triển bệnh gan [4], [6].

Sử dụng đường cong ROC để phân tích khả năng chẩn đoán xơ gan của IL-6 so với nhóm chứng, chúng tôi nhận thấy IL-6 huyết tương có khả năng chẩn đoán xơ gan với AUC = 0,85 (95%CI: 0,76 - 0,93), tại điểm cắt IL-6 =

6,93pg/mL có độ nhạy 83,3% và độ đặc hiệu 76,7% ($p < 0,001$). Mặc dù cỡ mẫu của chúng tôi chưa lớn, mới chỉ so với nhóm người khỏe mạnh (không đối chứng với bệnh nhân bệnh gan mạn chưa xơ gan) nhưng kết quả này cho thấy tiềm năng của IL-6 trong vai trò chẩn đoán xơ gan.

4.2. Giá trị nồng độ IL-6 huyết tương theo mức độ xơ gan

Nồng độ IL-6 huyết tương có mối tương quan thuận với điểm Child-Pugh ($r = 0,34$, $p = 0,009$), bệnh nhân xơ gan Child-Pugh B/C có trung vị nồng độ IL-6 huyết tương cao hơn rõ so với chỉ số tương ứng ở nhóm xơ gan Child-Pugh A ($p < 0,001$). Nghiên cứu của Prystupa A và cộng sự (2015) trên 60 bệnh nhân xơ gan rượu cũng ghi nhận nồng độ IL-6 huyết tương tăng rõ rệt theo mức độ bệnh: Child-Pugh A là $24,45 \pm 4,09$; Child-Pugh B là $33,72 \pm 11,25$ và Child-Pugh C là $60,34 \pm 34,94$ (pg/mL), đồng thời, IL-6 có mối tương quan chặt với giai đoạn bệnh gan ($r = 0,713$, $p < 0,001$) [7]. Thực hiện nghiên cứu trên 59 bệnh nhân xơ gan, Gudowska-Sawczuk M và cộng sự (2018) nhận thấy nồng độ IL-6 tương quan thuận mức độ vừa với bilirubin ($r = 0,487$, $p = 0,005$) và tương quan nghịch với albumin ($r = -0,187$), mức độ bệnh càng nặng thì nồng độ IL-6 càng tăng [3]. Mối liên quan có ý nghĩa giữa nồng độ IL-6 huyết tương với mức độ suy gan được nhiều tác giả giải thích là do giảm khả năng

thanh thải của gan đối với IL-6 khi suy gan. Đồng thời, cùng với quá trình thoái triển gan, tình trạng viêm và xơ hóa có xu hướng ngày càng tăng là yếu tố kích thích tăng sản xuất IL-6 để giúp bảo vệ gan, ngăn chặn tiến triển xấu hơn này [6], [7], [8].

4.3. Giá trị của IL-6 trong đánh giá mức độ xơ gan

Khi phân tích khả năng dự đoán mức độ nặng của bệnh nhân xơ gan theo thang điểm Child-Pugh, chúng tôi lấy điểm cắt 7 để phân nhóm giữa xơ gan mức độ nhẹ (Child-Pugh A) và nhóm xơ gan vừa - nặng (Child-Pugh B/C). Kết quả cho thấy khả năng phân nhóm của IL-6 ở mức độ trung bình với AUC 0,69 (95% CI: 0,54 - 0,83) với độ nhạy 91,70% nhưng độ đặc hiệu lại khá thấp 45,8% ($p < 0,05$). Kết quả này cũng tương đồng với Salguero S và cộng sự (2020) thực hiện một nghiên cứu mô tả cắt ngang trên 97 bệnh nhân xơ gan liên quan đến HCV thì cho thấy nồng độ IL-6 có tương quan với mức độ nặng của bệnh theo thang điểm Child-Pugh và IL-6 có giá trị phân nhóm bệnh nhân xơ gan nhẹ (Child-Pugh A) với bệnh nhân xơ gan vừa (Child-Pugh B) với AUC = 0,88 (95%CI: 0,78 - 0,98) với $p < 0,001$ [9]. Nandeesh H và cộng sự (2016) nghiên cứu trên nhóm 48 bệnh nhân xơ gan rượu cũng ghi nhận nồng độ IL-6 ở nhóm bệnh cao hơn rất nhiều so với nhóm chứng ($p < 0,001$) và có liên quan với mức độ xơ hóa gan (thông qua đánh giá tương quan hồi quy giữa IL-6 và Procollagen III propeptide) [5].

5. Kết luận

Nghiên cứu nồng độ IL-6 huyết tương ở 60 bệnh nhân xơ gan do rượu có so sánh với nhóm 30 người khỏe mạnh cùng tuổi, chúng tôi nhận thấy:

Trung vị nồng độ IL-6 huyết tương ở bệnh nhân xơ gan là 7,79pg/mL, cao hơn có ý nghĩa so với chỉ số tương ứng ở nhóm chứng 6,68pg/mL, $p < 0,001$. Nồng độ IL-6 huyết thanh có giá trị chẩn đoán xơ gan với AUC là 0,85 (95% CI: 0,76 - 0,93).

Nồng độ IL-6 huyết tương có tương quan thuận mức độ vừa với điểm Child-Pugh ($r = 0,34$, $p = 0,009$) và có giá trị tiên lượng mức độ suy gan Child-Pugh B/C với AUC = 0,69 (95% CI: 0,54 - 0,83), độ nhạy Se = 91,7%; độ đặc hiệu Sp = 45,8% tại điểm cắt 7,46pg/mL.

Tài liệu tham khảo

- Đào Văn Long (2012) *Xơ gan*. Bệnh học Nội khoa tập 2, Nhà xuất bản Y học, tr. 9-16.
- El-Atty EAA, El Shayeb El et al (2019) *Study of interleukin-6 and its role in hepatic encephalopathy in patients with liver cirrhosis*. Menoufia Medical Journal 32(3): 906-909.
- Gudowska-Sawczuk M, Wrona A et al (2018) *Serum level of interleukin-6 (IL-6) and N-terminal propeptide of procollagen type I (PINP) in patients with liver diseases*. Scand J Clin Lab Invest 78(1-2): 125-130.
- Labenz C, Toenges G et al (2019) *Raised serum Interleukin-6 identifies patients with liver cirrhosis at high risk for overt hepatic encephalopathy*. Aliment Pharmacol Ther 50(10): 1112-1119.
- Nandeesh H, Rajappa M et al (2016) *Carbohydrate deficient transferrin and interleukin-6 as predictors of fibrosis in alcohol cirrhosis*. Indian J Clin Biochem 31(1): 117-120.
- Naseem S, Hussain T, Manzoor S (2018) *Interleukin-6: A promising cytokine to support liver regeneration and adaptive immunity in liver pathologies*. Cytokine Growth Factor Rev 39: 36-45.
- Prystupa A, Kiciński P et al (2015) *Proinflammatory Cytokines (IL-1 α , IL-6) and Hepatocyte Growth Factor in Patients with Alcoholic Liver Cirrhosis*. Gastroenterol Res Pract: 532615.
- Remmler J, Schneider C et al (2018) *Increased level of Interleukin 6 associates with increased 90-day and 1-year mortality in patients with end-stage liver disease*. Clin Gastroenterol Hepatol 16(5): 730-737.

-
9. Salgüero S, Medrano LM et al (2020) *Plasma IP-10 and IL-6 are linked to Child-Pugh B cirrhosis in patients with advanced HCV-related cirrhosis: A cross-sectional study*. Sci Rep 10(1): 10384.
 10. Zuwała-Jagiełło J, Pazgan-Simon M et al (2011) *Advanced oxidation protein products and inflammatory markers in liver cirrhosis: A comparison between alcohol-related and HCV-related cirrhosis*. Acta Biochim Pol 58(1): 59-65.