

NGHIÊN CỨU SỰ THAY ĐỔI NỒNG ĐỘ PROPROTEIN CONVERTASE
SUBTILISIN/KEXIN TYPE TRÊN BỆNH NHÂN XƠ GAN

Đặng Ngọc Hà¹, Dương Quang Huy¹, Đinh Trọng Hà^{2*}

Tóm tắt

Mục tiêu: Khảo sát mối liên quan giữa nồng độ proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) huyết tương với một số đặc điểm cận lâm sàng ở bệnh nhân (BN) xơ gan gan và bước đầu tìm hiểu giá trị của nồng độ PCSK9 huyết tương trong bệnh xơ gan. **Phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang trên 40 BN xơ gan điều trị tại Khoa Nội Tiêu hóa, Bệnh viện Quân y 103 và 40 người khoẻ mạnh (nhóm chứng) được xét nghiệm nồng độ PCSK9 huyết tương. **Kết quả:** Ở BN xơ gan, nồng độ PCSK9 có mối tương quan nghịch với bilirubin toàn phần (TP) ($r = -0,314, p < 0,05$) và tương quan thuận với tỷ lệ prothrombin ($r = 0,458, p < 0,01$). Trung vị nồng độ PCSK9 huyết tương nhóm BN xơ gan (100,0 ng/mL) thấp hơn nhóm chứng (144,8 ng/mL), $p = 0,001$. Nồng độ PCSK9 huyết tương có giá trị chẩn đoán xơ gan (nhóm chứng) ở mức trung bình với AUC là 0,72 (0,61 - 0,83). Tại điểm cắt 103,45 ng/mL, độ nhạy (Se) là 55,0%, độ đặc hiệu (Sp) là 85,0%, giá trị tiên đoán dương tính (PPV) là 78,6%, giá trị tiên đoán âm tính (NPV) là 65,4%, $p = 0,001$. **Kết luận:** Nồng độ PCSK9 tương quan nghịch mức độ vừa với bilirubin TP, tương quan thuận mức độ vừa với tỷ lệ prothrombin và có giá trị chẩn đoán trong bệnh xơ gan.

Từ khóa: Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9; Xơ gan; Prothrombin; Bilirubin toàn phần.

STUDY ON THE CHANGES IN PROPROTEIN CONVERTASE
SUBTILISIN/KEXIN TYPE 9 PLASMA LEVEL
IN PATIENTS WITH LIVER CIRRHOSIS

Abstract

Objectives: To investigate the relationship between plasma proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) level and some paraclinical characteristics in patients

¹Khoa Nội Tiêu hóa, Bệnh viện Quân y 103, Học viện Quân y

²Bộ môn Sinh lý học, Học viện Quân y

*Tác giả liên hệ: Đinh Trọng Hà (hadtqx@yahoo.com)

Ngày nhận bài: 16/9/2024

Ngày được chấp nhận đăng: 10/10/2024

<http://doi.org/10.56535/jmpm.v49i9.1021>

with liver cirrhosis and to initially study the value of plasma PCSK9 level in liver cirrhosis. **Methods:** A cross-sectional descriptive study was conducted on 40 liver cirrhosis patients at the Gastroenterology Department, Military Hospital 103 and 40 control tested for plasma PCSK9 level. **Results:** In patients with liver cirrhosis, PCSK9 level was moderately negatively correlated with total bilirubin ($r = -0.314$, $p < 0.05$) and moderately positively correlated with prothrombin time ratio ($r = 0.458$, $p < 0.01$). The median plasma PCSK9 level in the cirrhotic group (100.0 ng/mL) was lower than that in the control group (144.8 ng/mL), $p = 0.001$. Plasma PCSK9 level had a moderate diagnostic value for liver cirrhosis (control group) with an AUC of 0.72 (0.61 - 0.83). At the cut-off point of 103.45 ng/mL, the sensitivity (Se) was 55.0%, the specificity (Sp) was 85.0%, the positive predictive value (PPV) was 78.6%, the negative predictive value (NPV) was 65.4%, $p = 0.001$. **Conclusion:** Plasma PCSK9 level had a relationship with total bilirubin and prothrombin time ratio in liver cirrhosis patients. PCSK9 was considered useful for diagnosing liver cirrhosis.

Keywords: Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9; Liver cirrhosis; Prothrombin; Total bilirubin.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Xơ gan là giai đoạn cuối trong tiến trình của bệnh lý gan mạn tính, đặc trưng bởi tình trạng xơ hóa lan tỏa và sự thay đổi cấu trúc mô gan bình thường thành các cấu trúc nốt tái tạo bất thường làm suy chức năng gan và tăng áp lực tĩnh mạch cửa [1]. Năm 2018, xơ gan là 1 trong 10 nguyên nhân hàng đầu gây tử vong trên toàn thế giới [2]. Tại Việt Nam, tỷ lệ tử vong do xơ gan ở nam giới chiếm tỷ lệ 44,5/100.000 dân/năm và 8,6/100.000 dân/năm ở nữ giới trong năm 2016 [3].

Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 là thành viên thứ 9 của họ proprotein chuyển dạng, chủ yếu được tổng hợp và tiết ra bởi gan, ngoài ra, còn được bài tiết ra ở tụy, thận, ruột và hệ thống thần kinh trung ương [3]. Tuy nhiên, nó được giải phóng vào máu chủ yếu bởi gan [4]. Vai trò của PCSK9 trong bệnh sinh xơ gan được lý giải thông qua cơ chế gây tổn thương gan của nội độc tố Lipopolysaccharide (LPS) ở ruột. LPS có thể được giải độc bằng việc hấp thụ vào tế bào qua LDL-R, kết hợp với các lipoprotein mật độ thấp hoặc rất thấp (LDL và VLDL), sau đó, bị thoái biến ở lysosome.

Khi PCSK9 tăng biểu hiện dẫn tới giảm LDL-R, ức chế quá trình khử độc LPS làm tăng tổn thương, xơ hóa gan [5]. Bên cạnh đó, ở BN mắc bệnh gan giai đoạn cuối, nồng độ PCSK9 trong huyết tương được quan sát thấy giảm rõ rệt so với người khỏe mạnh [6].

Tại Việt Nam, chưa có nghiên cứu nào về nồng độ PCSK9 huyết tương trong bệnh lý xơ gan. Vì vậy, chúng tôi thực hiện nghiên cứu nhằm: *Khảo sát mối liên quan giữa nồng độ PCSK9 huyết tương với một số đặc điểm cận lâm sàng ở BN xơ gan và bước đầu tìm hiểu giá trị của nồng độ PCSK9 huyết tương trong bệnh xơ gan.*

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

Nghiên cứu trên 40 BN xơ gan điều trị nội trú tại Khoa Nội Tiêu hóa, Bệnh viện Quân y 103 và 40 người khỏe mạnh từ tháng 4/2023 - 4/2024.

* *Tiêu chuẩn lựa chọn*: BN được chẩn đoán xác định xơ gan khi lâm sàng và cận lâm sàng có đủ 3 hội chứng là: Hội chứng suy chức năng gan, hội chứng tăng áp lực tĩnh mạch cửa, hội chứng thay đổi hình thái gan. Nếu không đủ 3 hội chứng trên sẽ xác chẩn xơ gan bằng Fibroscan (mức độ xơ hóa gan F4).

* *Tiêu chuẩn loại trừ*: Ung thư biểu mô tế bào gan, ung thư gan di căn từ các cơ quan khác; nhiễm độc gan do thuốc, hóa chất; không có bệnh lý tim mạch, huyết khối động - tĩnh mạch, đái tháo đường, viêm nhiễm cấp và mạn tính, bệnh lý ung thư cơ quan khác; không sử dụng các thuốc ức chế miễn dịch, chống viêm, thuốc hạ lipid máu trước khi lấy máu xét nghiệm; BN không đồng ý tham gia nghiên cứu.

* *Tiêu chuẩn lựa chọn nhóm chứng*: Không có tiền sử bệnh gan (viêm gan, xơ gan) cũng như các bệnh lý tim mạch, huyết khối động - tĩnh mạch, rối loạn chuyển hóa lipid máu, đái tháo đường, ung thư các cơ quan, viêm nhiễm cấp tính; khám lâm sàng không phát hiện các triệu chứng bệnh gan, bệnh tim, huyết khối động - tĩnh mạch, đái tháo đường, rối loạn chuyển hóa, ung thư các cơ quan, không mắc các bệnh viêm nhiễm cấp hoặc mạn tính; xét nghiệm enzym gan (AST, ALT), các chỉ số lipid máu, chức năng thận, glucose máu trong giới hạn bình thường, siêu âm ổ bụng không phát hiện bệnh lý bất thường.

2. Phương pháp nghiên cứu

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

* *Phương pháp chọn cỡ mẫu*: Cỡ mẫu thuận tiện.

* Công cụ nghiên cứu và kỹ thuật thu thập thông tin:

BN được chọn vào nghiên cứu sẽ được khám lâm sàng và chỉ định các xét nghiệm cần thiết để chẩn đoán xác định xơ gan.

Định lượng PCSK9 huyết tương: BN nhịn ăn sáng, lấy 2mL máu tĩnh mạch cho vào ống nghiệm EDTA K2 đem li tâm 6.000 vòng/phút trong 5 phút rồi tách lấy huyết tương. Các ống nghiệm có mã số riêng, bảo quản trong tủ lạnh -80°C (tại Khoa Y học Quân binh chủng, Học viện Quân y). Các mẫu sẽ được lấy ra khỏi tủ lạnh và rã đông trong vòng 2 giờ trước khi tiến hành định lượng PCSK9. Xét nghiệm PCSK9 huyết tương dựa trên kỹ thuật định

lượng hấp thụ miễn dịch gắn enzyme kiểu sandwich trên máy ELISA Thermo scientific, sử dụng bộ KIT Duoset ELISA PCSK9 của hãng R&D sản xuất tại Mỹ.

* Xử lý số liệu: Sử dụng phần mềm thống kê y học SPSS 20.0.

3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu đảm bảo tuân theo các nguyên tắc về y đức. Đối tượng nghiên cứu được giải thích về mục đích, quy trình và đồng ý tham gia nghiên cứu. Mọi thông tin của BN được bảo mật và chỉ nhằm phục vụ nghiên cứu. Số liệu trong nghiên cứu được Bệnh viện Quân y 103 cho phép sử dụng và công bố. Nhóm tác giả cam kết không có xung đột lợi ích trong nghiên cứu này.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 1. Đặc điểm tuổi và giới tính của các đối tượng nghiên cứu.

Đối tượng nghiên cứu	Số lượng (n)	Nam (n)	Nữ (n)	Tỷ lệ nam/nữ	Tuổi trung bình ($\bar{X} \pm SD$)
Xơ gan	40	33	7	4,7/1	57,8 ± 11,3 (32 - 85)
Người khỏe mạnh	40	20	20	1,0/1	54,9 ± 9,8 (37 - 74)
Tổng số	80	53	27	2,0/1	56,4 ± 10,6 (32 - 85)

Tuổi trung bình của nhóm BN xơ gan là 57,8 ± 11,3; số BN nam nhiều hơn BN nữ với tỷ lệ nam/nữ là 4,7/1.

Bảng 2. Mối tương quan giữa nồng độ PCSK9 huyết tương với một số chỉ số xét nghiệm máu và chức năng gan ở BN xơ gan (n = 40).

Các biến tương quan	Hệ số tương quan (r)	p
Tuổi	0,118	0,469
Albumin (g/L)	0,231	0,151
Bilirubin TP ($\mu\text{mol/L}$)	-0,314	0,049
Tỷ lệ Prothrombin (%)	0,458	0,003
AST (U/L)	-0,286	0,074
ALT (U/L)	-0,038	0,815
Điểm Child - Pugh	-0,263	0,102
Tiểu cầu	-0,019	0,909

(Kiểm định *Correlate Bivariate* hệ số tương quan *Spearman*)

BN xơ gan có nồng độ PCSK9 có mối tương quan nghịch mức độ vừa với bilirubin TP, hệ số tương quan $r = -0,314$, $p < 0,05$ và tương quan thuận mức độ vừa với tỷ lệ prothrombin, hệ số tương quan $r = 0,458$, $p < 0,01$.

Bảng 3. So sánh giá trị nồng độ PCSK9 huyết tương giữa hai nhóm nghiên cứu.

Nồng độ PCSK9 (ng/mL)	Xơ gan (n = 40)	Khỏe mạnh (n = 40)	p
Trung vị (Q1-Q3)	100,0 (68,1 - 150,9)	144,8 (111,9 - 176,9)	0,001

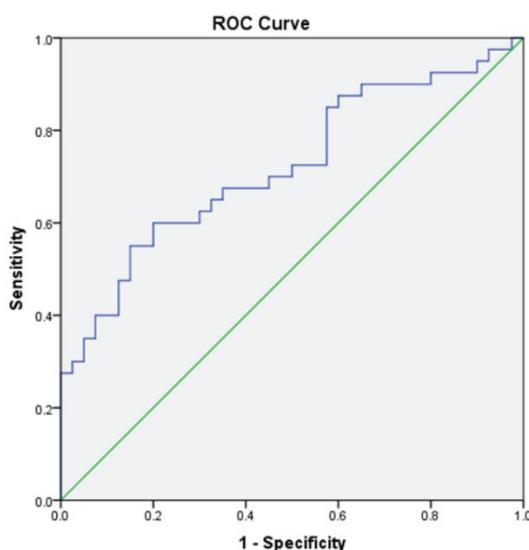
(Kiểm định *Mann-Whitney U*)

Trung vị nồng độ PCSK9 huyết tương nhóm xơ gan (100,0 ng/mL) thấp hơn nhóm chứng khỏe mạnh (144,8 ng/mL), $p = 0,001$.

Bảng 4. Giá trị của nồng độ PCSK9 huyết tương trong chẩn đoán xơ gan (so với nhóm chứng).

Chỉ số	Điểm cắt	AUC (95%CI)	Se (%)	Sp (%)	PPV(%)	NPV(%)	p
Nồng độ PCSK9 (ng/mL)	103,45	0,72 (0,61 - 0,83)	55,0	85,0	78,6	65,4	0,001

Nồng độ PCSK9 huyết tương có giá trị chẩn đoán xơ gan (nhóm chứng) ở mức trung bình với AUC là 0,72 (0,61 - 0,83). Tại điểm cắt 103,45 ng/mL, Se = 55,0%, Sp = 85,0%, PPV = 78,6%, NPV = 65,4%, p = 0,001.



Biểu đồ 1. Đường cong ROC của PCSK9 trong chẩn đoán xơ gan so với nhóm chứng.

BÀN LUẬN

Nghiên cứu của chúng tôi khảo sát trên 40 BN xơ gan, độ tuổi trung bình là $56,4 \pm 10,6$; tỷ lệ nam/nữ là 4,7/1. Nguyên nhân BN nam bị xơ gan nhiều hơn BN nữ có thể do nam giới lạm dụng

rượu nhiều hơn nữ giới và rượu là một trong những nguyên nhân gây xơ gan. Kết quả này tương đương với kết quả nghiên cứu của Võ Duy Thông và CS (2021): Độ tuổi trung bình của BN xơ gan là $54,31 \pm 12,66$, tuổi của BN xơ gan > 40 chiếm 88,3% [7].

Nồng độ PCSK9 huyết tương trên BN xơ gan có mối tương quan nghịch mức độ vừa với bilirubin TP, hệ số tương quan $r = -0,314$, $p < 0,05$ và tương quan thuận mức độ vừa với tỷ lệ prothrombin, hệ số tương quan $r = 0,458$, $p < 0,01$. Kết quả này phù hợp với kết quả nghiên cứu của Valentin Schlegel và CS (2017) cho thấy PCSK9 huyết thanh có mối tương quan âm tính với bilirubin TP [6]. Kết quả này hoàn toàn phù hợp với những nghiên cứu trước đây về nguồn gốc và chức năng của PCSK9 [5].

Kết quả nghiên cứu này cho thấy trung vị nồng độ PCSK9 huyết tương của nhóm xơ gan (100,0 ng/mL) thấp hơn nhóm chứng (144,8 ng/mL), $p < 0,001$. Kết quả này tương đối phù hợp với nghiên cứu của Susanne F và CS (2021) nghiên cứu trên 38 BN xơ gan cũng cho thấy nồng độ PCSK9 huyết tương ở BN xơ gan thấp hơn so với những người khỏe mạnh [8]. Vai trò của PCSK9 trong bệnh sinh xơ gan được lý giải thông qua cơ chế gây tổn thương gan của nội độc tố LPS ở ruột. Tổn thương gan cấp tính và mạn tính dẫn đến hậu quả tăng tính thấm thành ruột, LPS đi vào gan qua tĩnh mạch cửa, kích hoạt các thụ thể miễn dịch ở tế bào Kupffer, giải phóng yếu tố hoại tử u TNF- α , IL-1 β và một số cytokine tiền viêm khác để thúc đẩy viêm gan và xơ hóa gan [5]. Kết quả này góp phần làm

sáng tỏ hơn về mối liên quan của suy giảm chức năng gan ở BN xơ gan và sự suy giảm nồng độ PCSK9 ở những BN này. Mặt khác, chúng tôi cũng tiến hành phân tích khả năng dự đoán xơ gan so với nhóm chứng, kết quả từ nghiên cứu này cho thấy nồng độ PCSK9 huyết tương có giá trị chẩn đoán xơ gan với nhóm chứng khỏe mạnh ở mức trung bình với AUC = 0,72 (95%CI: 0,61 - 0,83). Tại điểm cắt = 103,45 ng/mL, Se = 55,0%, Sp = 85,0%, PPV = 78,6%, NPV = 65,4%, $p < 0,001$. Điều này bước đầu cho thấy tiềm năng của nồng độ PCSK9 huyết tương trong vai trò chẩn đoán xơ gan so với đối tượng người khỏe mạnh.

KẾT LUẬN

Nồng độ PCSK9 huyết tương có mối tương quan nghịch với nồng độ bilirubin TP ($r = -0,314$, $p < 0,05$), tương quan thuận với tỷ lệ prothrombin ($r = 0,458$, $p < 0,01$).

Trung vị nồng độ PCSK9 huyết tương nhóm xơ gan (100,0 ng/mL) thấp hơn nhóm chứng (144,8 ng/mL), $p < 0,001$.

Nồng độ PCSK9 huyết tương có giá trị tham khảo trong chẩn đoán xơ gan (nhóm chứng khỏe mạnh) ở mức trung bình với AUC = 0,72 (0,61 - 0,83). Tại điểm cắt = 103,45ng/mL, Se = 55,0%, Sp = 85,0%, PPV = 78,6%, NPV = 65,4%, $p < 0,001$.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Đào Văn Long. Xơ gan. *Bệnh học nội khoa tập 2*. Nhà xuất bản y học. 2012; 9-16.

2. Elliot B Tapper, Neehar D Parikh. Mortality due to cirrhosis and liver cancer in the United States, 1999-2016: observational study. *BMJ*. 2018; 362:k2817.

3. WHO 2018: Liver cirrhosis (15+), age-standardized death rates by country. <https://apps.who.int/gho/data/view.main.53420>.

3. Nabil GS, Suzanne B, Louise W, et al. The secretory proprotein convertase neural apoptosis-regulated convertase 1 (NARC-1): Liver regeneration and neuronal differentiation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2003; 100(3):928-933.

4. Anindita B, Abhirup C, Koel C, et al. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9): A potential multifaceted player in cancer. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Reviews on Cancer*. 2021; 1876(1):188581.

5. Yanting Z, Shuyu L, Beili X, et al. Inhibition of Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin type 9 ameliorates liver fibrosis via mitigation of intestinal Endotoxemia. *J Inflammation*. 2020; 43:251-263.

6. Valentin S, Theresa TK, Daniel S, et al. Low PCSK9 levels are correlated with mortality in patients with end-stage liver disease. *PLoS One*. 2017; 12(7): e0181540.

7. Võ Duy Thông, Hồ Thị Vân Anh, Hồ Tấn Phát. Giá trị tiên đoán các thang điểm Child-Pugh, FIB-4 và SAAG trong dự đoán giãn tĩnh mạch thực quản ở BN xơ gan cổ chướng. *Tạp chí Y học Việt Nam*. 2021; 499:93-96.

8. Susanne F, Reiner W, Thomas SW, et al. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) levels are not associated with severity of liver disease and are inversely related to cholesterol in a cohort of thirty eight patients with liver cirrhosis. *Lipids in Health and Disease*. 2021; 20:6.