

## NGHIÊN CỨU MỐI QUAN HỆ GIỮA TĂNG LIPOPROTEIN- VỚI PHOSPHOLIPASE A2 HUYẾT THANH VÀ NHỒI MÁU NÃO

Lê Văn Tâm<sup>1</sup>, Nguyễn Phương Thảo Tiên<sup>1</sup>, Hoàng Khánh<sup>1</sup>  
Lê Thị Yến<sup>2</sup>, Lê Thị Phương Anh<sup>2</sup>, Nguyễn Duy Thăng<sup>2</sup>

### TÓM TẮT

**Mục tiêu:** Nghiên cứu tương quan giữa nhồi máu não và các nguy cơ xơ vữa động mạch bao gồm lipoprotein- associated phospholipase A2 (Lp-PLA2).

**Phương pháp:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang có so sánh đối chứng, gồm 50 bệnh nhân nhồi máu não (36 nam và 14 nữ, tuổi trung bình  $67,80 \pm 10,91$ ) điều trị tại Khoa Nội Tim mạch – Bệnh viện Trung ương Huế và 50 ca chứng.

**Kết quả:** Nồng độ Lp-PLA2 trung bình trong nhóm bệnh cao hơn nhóm chứng ( $23,31 \pm 17,90$  so với  $9,60 \pm 4,23$ ,  $p < 0,001$ ), tỷ lệ tăng Lp-PLA2 vừa nhóm bệnh cao hơn nhóm chứng (70% so với 10%  $p < 0,001$ ). Trên cơ sở hồi qui logistic, tỷ suất chênh (OR) Lp-PLA2  $> 14,7$  IU/ml là 21 (95%CI 6,96-63,36  $p < 0,001$ ) so với  $\leq 14,7$  IU/ml. Sau khi điều chỉnh yếu tố nguy cơ xơ vữa động mạch và tuổi, giới tỷ suất chênh (OR) là 22,33 (95%CI 6,64-75,13  $p < 0,001$ ).

**Kết luận:** Qua nghiên cứu chúng tôi đề nghị tăng Lp-PLA2 vừa là yếu tố nguy cơ độc lập nhồi máu não.

**Từ khóa:** Tai biến mạch máu não, xơ vữa động mạch, viêm.

### ABSTRACT

#### STUDY ON RELATION OF SERUM ELEVATED LIPOPROTEIN-ASSOCIATED PHOSPHOLIPASE A2 LEVELS AND CEREBRAL INFARCTION

Le Van Tam<sup>1</sup>, Nguyen Phuong Thao Tien<sup>1</sup>, Hoang Khanh<sup>1</sup>

Le Thi Yen<sup>2</sup>, Le Thi Phuong Anh<sup>2</sup>, Nguyen Duy Thang<sup>2</sup>

**Objective:** We studied the relation of ischemic stroke and the known risk factors for atherosclerosis including serum lipoprotein- associated phospholipase A2 (Lp-PLA2).

**Methods:** Cross-sectional studies with 50 in-patient cerebral infarctions (36 male and 14 female, mean  $67.80 \pm 10.91$  years) in Department of Cardiology - Hue Central Hospital and 50 controls.

**Results:** The mean serum level Lp-PLA2 was higher in cases than in controls ( $23.31 \pm 17.90$  versus  $9.60 \pm 4.23$ ,  $p < 0.001$ ). The proportion of subjects with moderate serum elevated lipoprotein-associated phospholipase A2 was significantly higher in cases than in controls (70% versus 10%  $p < 0.001$ ). Based on

1. ĐHY Dược Huế  
2. BVTW Huế

- Ngày nhận bài (received): 22/10/2014; Ngày phản biện (revised): 12/11/2014;  
Ngày đăng bài (Accepted): 25/11/2014  
- Người phản biện: TS. Trần Thừa Nguyên, BSKII Nguyễn Thị Hồng Hạnh  
- Người phản hồi (Corresponding author): Lê Văn Tâm  
- Email: levantam69@gmail.com

*the logistic regression model, the odds ratio Lp-PLA2 > 14.7 IU/ml was 21 (95% CI 6.96-63.36 p<0.001) compare with ≤ 14.7 IU/ml. After additional adjustment risk factors for atherosclerosis and sex, age, the odds ratio was 22.33 (95%CI 6.64-75.13 p<0.001).*

**Conclusion:** *These findings suggest that moderate serum elevated lipoprotein-associated phospholipase A2 levels is an independent risk factor for cerebral infarction.*

**Keywords:** *cerebrovascular accident, atherosclerosis, inflammation.*

## **I. ĐẶT VẤN ĐỀ**

Tai biến mạch máu não là bệnh lý thần kinh thường gặp ở người lớn tuổi trên khắp thế giới, hiện nay có xu hướng ngày một tăng đặc biệt ở những nước phát triển và có liên quan đến sự lão hóa dân số. Bệnh xảy ra ở tất cả các lứa tuổi, tuy nhiên người trên 65 tuổi chiếm đa số (2/3 số bệnh nhân), dưới 20 tuổi chiếm tỷ lệ thấp nhất [1]. Ngoài việc để lại những di chứng nặng nề, gánh nặng cho gia đình và xã hội, tỷ lệ tử vong do tai biến mạch máu não đứng hàng thứ 3 sau bệnh tim mạch và ung thư[2].

Mặc dù các thành phần lipid như LDL-C và HDL-C có liên quan mạnh với sự phát triển bệnh mạch vành và việc kiểm soát các thành phần lipid này giúp làm giảm nguy cơ và ngăn ngừa bệnh mạch vành nhưng nồng độ lipid không dự báo tai biến mạch máu não [3], [7].

Viêm đóng vai trò quan trọng trong bệnh sinh xơ vữa động mạch, bệnh mạch máu não cũng như bệnh động mạch vành và nồng độ Protein phản ứng C có liên quan với sự gia tăng nguy cơ tai biến mạch máu não[40]. Lipoprotein-associated phospholipase A2 là một enzyme tiền viêm được tiết ra bởi đại thực bào mà nó gắn chủ yếu với LDL trong tuần hoàn. Lipoprotein-associated phospholipase A2 thủy phân phospholipid đã bị oxy hóa để tạo ra acid béo oxy hóa và lysophosphatidylcholine, một phân tử có hoạt tính sinh xơ vữa mạnh và hoạt động của nó làm gia tăng LDL nhỏ đậm đặc[4], [7].

Mục tiêu: xác định mối tương quan giữa nhồi máu não và các yếu tố nguy cơ xơ vữa động mạch bao gồm lipoprotein-associated phospholipase A2.

## **II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP**

**2.1. Đối tượng nghiên cứu:** Đối tượng là các

bệnh nhân được chẩn đoán nhồi máu não do huyết khối điều trị nội trú tại Khoa Nội Tim mạch, Bệnh viện Trung ương Huế.

Nhóm bệnh: 50 bệnh nhân nhồi máu não do huyết khối được xác định chẩn đoán dựa trên lâm sàng và hình ảnh học (CT hay MRI sọ não trong 3 tuần đầu). Loại trừ bệnh nhân không hợp tác nghiên cứu, xuất huyết não, chấn thương sọ não, bệnh tim gây thuyên tắc như rung nhĩ, nhồi máu cơ tim gần, thay van tim hay viêm nội tâm mạc... Các yếu tố gây nhiễu Lp-PLA2 như đang điều trị với các thuốc hạ lipid máu như statin, niacin, fenofibrate, acid béo omega-3 và ezetimibe.

Nhóm chứng: 50 người không bị nhồi máu não. Tất cả được tuyển chọn trong cùng thời gian chọn nhóm bệnh, loại trừ các đối tượng có tiền sử tai biến mạch máu não hay biết có bệnh lý mạch máu khác hay có yếu tố gây nhiễu như mô tả trong nhóm bệnh.

**2.2. Phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang có so sánh đối chứng.

**2.2.1. Xét nghiệm sinh hóa:** Mẫu thử Lp-PLA2

Mẫu máu được lấy vào buổi sáng không cần nhịn đói trong 5 ngày đầu, sau đó giữ trong 30 phút, mẫu máu được quay ly tâm 3000 vòng trong 5 phút, tách huyết thanh và giữ ở -80°C cho đến khi phân tích. Lp-PLA2 toàn phần được định lượng theo phương pháp: hấp phụ miễn dịch gắn enzym (ELISA: Enzyme-Liked ImmunoSorbent –Assay) trên máy miễn dịch tự động ELISA Evolis Twin Plus do Đức sản xuất, hóa chất của hãng DRG (Mỹ sản xuất).

**2.2.2. Xử lý thống kê**

Xử lý bằng phần mềm thống kê SPSS (Statistical Package for Social Science).

### III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

#### 3.1. Đặc điểm chung của mẫu nghiên cứu

Bảng 3.1. Đặc điểm chung của mẫu nghiên cứu

|                                   | Nhóm bệnh<br>n= 50       | Nhóm chứng<br>n=50      | p      |
|-----------------------------------|--------------------------|-------------------------|--------|
| Tuổi (năm)<br>(nhỏ nhất-lớn nhất) | 67,80 ± 10,91<br>(44-85) | 61,26 ± 9,26<br>(43-82) | 0,002  |
| Tăng huyết áp (%)                 | 34 (68%)                 | 13 (26%)                | 0,001  |
| Đái tháo đường (%)                | 5 (10%)                  | 12 (24%)                | > 0,05 |
| Hút thuốc lá (%)                  | 20 (40%)                 | 15 (30%)                | > 0,05 |
| Uống rượu (%)                     | 18 (36%)                 | 14 (28%)                | > 0,05 |
| Tăng Lp-PLA2 (%)                  | 35 (70%)                 | 5 (10%)                 | 0,001  |
| Tăng cholesterol (%)              | 28 (56%)                 | 25 (50%)                | > 0,05 |
| Tăng LDL-C (%)                    | 39 (78%)                 | 36 (72%)                | > 0,05 |
| Trên 65 tuổi (%)                  | 36 (72%)                 | 25 (50%)                | 0,02   |
| Tăng hs-CRP (%)                   | 25 (50%)                 | 12 (24%)                | 0,007  |
| Lp-PLA2 (IU/ml)                   | 23,31 ± 17,90            | 9,60 ± 4,23             | 0,001  |
| Cholesterol (mmol/L) (Trung bình) | 5,40 ± 1,17              | 5,42 ± 1,39             | > 0,05 |
| LDL-C (mmol/L) -                  | 3,23 ± 1,11              | 3,14 ± 1,14             | > 0,05 |
| HDL-C (mmol/L) -                  | 1,24 ± 0,57              | 1,35 ± 0,36             | > 0,05 |
| Triglycerid (mmol/L) -            | 2,28 ± 1,35              | 2,61 ± 1,38             | > 0,05 |
| hs-CRP(mg/l)                      | 11,62 ± 26,38            | 2,18 ± 2,68             | 0,01   |

#### 3.2. Tương quan giữa các yếu tố nguy cơ và nhồi máu não

Bảng 3.2. Hệ số tương quan Pearson giữa nồng độ Lp-PLA2 và nồng độ cholesterol, LDL-C, HDL-C, triglycerid và tuổi, hs-CRP

| Yếu tố nguy cơ | Nhóm bệnh |       | Nhóm chứng |      |
|----------------|-----------|-------|------------|------|
|                | R         | p     | r          | p    |
| Tuổi           | -0,054    | 0,71  | 0,17       | 0,23 |
| Cholesterol    | 0,09      | 0,54  | -0,21      | 0,14 |
| LDL-C          | 0,005     | 0,98  | -0,23      | 0,11 |
| HDL-C          | 0,17      | 0,23  | -0,12      | 0,43 |
| Triglycerid    | -0,026    | 0,86  | -0,25      | 0,08 |
| hs-CRP         | 0,45      | 0,001 | -0,02      | 0,9  |

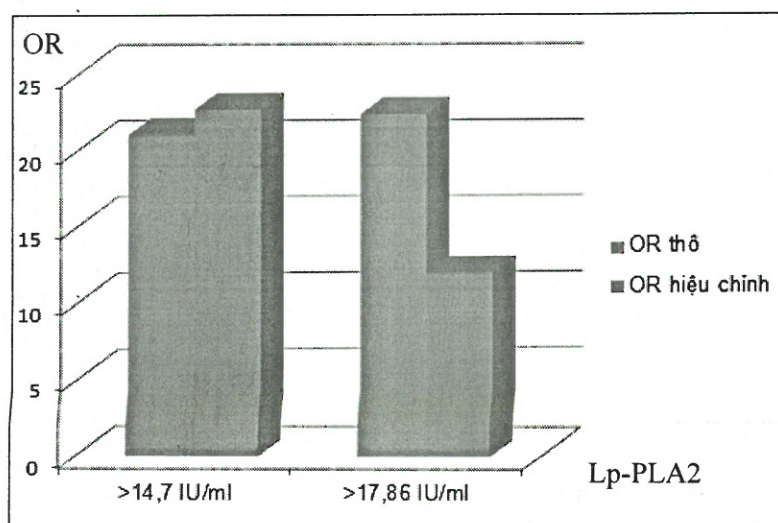
Bảng 3.3. Tương quan giữa các yếu tố nguy cơ và nhồi máu não

|                  | OR thô | KTC 95%    | p*     |
|------------------|--------|------------|--------|
| Tăng huyết áp    | 2,33   | 1,03-5,30  | <0,04  |
| Đái tháo đường   | 1,31   | 0,47-3,66  | 0,80   |
| Hút thuốc lá     | 1,56   | 0,68-3,56  | 0,40   |
| Uống rượu        | 1,45   | 0,62-3,37  | 0,52   |
| Tuổi $\geq 65$   | 2,56   | 1,12-5,89  | 0,03   |
| Tăng Lp-PLA2     | 21     | 6,96-63,36 | <0,001 |
| Tăng cholesterol | 1,27   | 0,58-2,80  | 0,69   |
| Tăng LDL-C       | 1,38   | 0,55-3,43  | 0,48   |
| Tăng hs-CRP      | 3,17   | 1,35-7,44  | 0,007  |

### 3.3. Tương quan giữa tăng nồng độ Lp-PLA2 và nhồi máu não

Bảng 3.4. Hệ số hồi qui logistic

|                     | Hệ số hồi qui b | Độ sai chuẩn SE (b) | p      |
|---------------------|-----------------|---------------------|--------|
| Tăng Lp-PLA2(x 1)   | 3,10            | 0,62                | <0,001 |
| Tăng hs-CRP (x2)    | 0,63            | 0,55                | 0,26   |
| Tăng huyết áp (x3)  | 1,09            | 0,65                | 0,09   |
| Tuổi $\geq 65$ (x4) | 0,16            | 0,61                | 0,79   |
| Constant (a)        | -2,88           | 0,69                | <0,001 |



Biểu đồ 1. Tương quan giữa tăng nồng độ Lp-PLA2 máu và nguy cơ nhồi máu não

Phương trình nguy cơ nhồi máu não dự đoán phụ thuộc vào các biến độc lập là:  $\text{Logit}(p) = -2,89 + 3,1(\text{Lp-PLA2}) + 0,63(\text{hs-CRP}) + 1,09(\text{tăng huyết áp}) + 0,16(\text{tuổi} \geq 65)$ .

Tăng vừa Lp-PLA2 ( $>14,7$  IU/ml) nguy cơ nhồi máu não  $\text{OR} = 21$  (95% CI 6,96-63,36  $p < 0,001$ ), sau khi điều chỉnh tuổi, giới và các yếu tố nguy cơ khác  $\text{OR} = 22,33$  (95% CI 6,64-75,13  $p < 0,001$ ) so sánh với  $< 14,7$  IU/ml. Tăng Lp-PLA2 (17,86 IU/ml) tam phân trên so với tam phân dưới thì nguy cơ nhồi máu não  $\text{OR} = 22,66$  (95% CI 6,09-84,31  $p < 0,001$ ), sau khi điều chỉnh tuổi, giới và các yếu tố nguy cơ khác  $\text{OR} = 11,84$  (95% CI 2,83-49,52  $p < 0,001$ ).

#### IV. BÀN LUẬN

##### 4.1. Tương quan giữa các yếu tố nguy cơ và nhồi máu não

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy nguy cơ nhồi máu não do tăng cholesterol và tăng cholesterol LDL không có ý nghĩa. Không có tương quan giữa nồng độ Lp-PLA2 máu và nồng độ cholesterol, cholesterol LDL và cholesterol HDL. Mặc dù có nhiều bằng chứng tương quan giữa cholesterol và xơ vữa động mạch vành và được thừa nhận như là một yếu tố nguy cơ bệnh lý động mạch vành, nhưng tương quan giữa cholesterol và xơ vữa động mạch não vẫn còn bàn cãi, các nghiên cứu gần đây cho thấy mối tương quan giữa lipid và tai biến mạch máu não như nguy cơ tai biến mạch máu não và xơ vữa động mạch cảnh có thể giảm khi dùng thuốc hạ cholesterol [4], [6].

Trong nghiên cứu ARIC, nồng độ trung bình cholesterol và cholesterol LDL không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa nhóm bệnh và nhóm chứng (3,53mmol/l so với 3,41 mmol/l)[3]. Trong nghiên cứu Cardiovascular Health Study, nghiên cứu đối tượng lớn tuổi ( $\geq 65$  tuổi) ở bốn vùng địa lý khác nhau và bao gồm cả người Mỹ gốc Phi, nồng độ cholesterol LDL không khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa nhóm bệnh nhân nhồi máu não và nhóm chứng (3,41mmol/l so với 3,36 mmol/l), kết quả cũng tương tự như nghiên cứu Rotterdam và

Persson M [9], [10]. Một nghiên cứu phân tích gộp lớn đã cho thấy rằng không có mối tương quan giữa nồng độ cholesterol và tai biến mạch máu não [8].

Nồng độ Lp-PLA2 và hs-CRP tương quan với nhồi máu não và bệnh tim mạch. Bệnh mạch vành thường do bởi xơ vữa động mạch, đặc tính bệnh lý quan trọng là sự tăng sinh nội mạc và lắng đọng lipid. Ngược lại, nhồi máu não do bởi những rối loạn khác nhau, bao gồm thuyên tắc từ tim hoặc từ động mạch chủ, xơ vữa động mạch cảnh và bệnh mạch máu của những động mạch nhỏ trong nội sọ[6]. Nhiều nghiên cứu mô bệnh học thực hiện cách đây nhiều thập kỷ đã cho thấy rằng hầu hết bệnh lý thường gặp tìm thấy những động mạch nhỏ của não sau đột quỵ là tăng sinh lớp ngoại mạc và xơ hóa mạch máu, trong khi đó những thay đổi nội mạc hoặc lắng đọng lipid rất ít khi được thấy [7]. Lipoprotein-associated phospholipase A2, gắn chủ yếu vào LDL mật độ nhỏ, nó chịu trách nhiệm thủy phân phospholipids bị oxy hóa và sinh ra lysophosphatidylcholine, có thể đưa đến làm gia tăng biểu hiện dính các phân tử vì vậy thúc đẩy tạo viêm. Nồng độ cao CRP làm tăng dính các phân tử và biểu hiện hướng động thúc đẩy viêm mạch máu. Vì vậy, Lp-PLA2 và CRP, cùng với các yếu tố thúc đẩy suy chức năng nội mạc và viêm như tăng huyết áp, đái tháo đường, và hút thuốc lá, có thể làm tăng sinh lớp nội mạc ở những động mạch lớn, có thể làm xơ vữa động mạch, và tăng sinh lớp ngoại mạc và xơ hóa những động mạch não nhỏ [4].

##### 4.2. Tương quan giữa tăng Lp-PLA2 và nhồi máu não

Nghiên cứu chúng tôi nhóm bệnh nhân nhồi máu não có tăng nồng độ Lp-PLA2 là 70% với  $\text{OR}$  thô là 21 (KTC 95% 6,96-63,36) sau khi hồi qui logistic hiệu chỉnh ảnh hưởng nguy cơ nhồi máu não của tuổi, giới tính, tăng huyết áp, hút thuốc, đái tháo đường, uống rượu, lớn tuổi, tăng cholesterol và tăng cholesterol LDL,  $\text{OR}$  hiệu chỉnh là 22,33 (KTC 95% 6,64-75,13) ( $>14,7$  IU/ml so với  $\leq 14,7$  IU/ml). Trong nghiên cứu ARIC đánh giá nồng độ Lp-PLA2 và hs-CRP từ 194 trường hợp đột quỵ và từ một mẫu ngẫu nhiên 766

nhóm chứng từ những người khỏe mạnh tuổi 45-65. Sau khi điều chỉnh các yếu tố nguy cơ tim mạch truyền thống, lipid và hs-CRP, tăng nồng độ Lp-PLA2 có liên quan với nguy cơ gấp đôi nhồi máu não, cholesterol LDL không khác biệt giữa nhóm nhồi máu não và nhóm chứng [3].

Chúng tôi ghi nhận khi nồng độ Lp-PLA2 máu trên 17,86 IU/ml (đỉnh tam phân trên) có 67% trường hợp nguy cơ nhồi máu não OR thô= 22,66 KTC 95% 6,09-84,31 và sau hiệu chỉnh OR= 11,84 KTC 95% 2,83-49,52 ( $p < 0,001$ ) so với những người có nồng độ Lp-PLA2 dưới 17,86 IU/ml. Nghiên cứu

ARIC, nồng độ Lp-PLA2 ở tam phân vị trên tương quan với nguy cơ nhồi máu não HR: 2,23 (95% CI 1,38-3,34) sau khi điều chỉnh tuổi, giới, chủng tộc.

## V. KẾT LUẬN

Với bằng chứng tìm thấy qua nghiên cứu, nguy cơ nhồi máu não cho các đối tượng tăng vừa Lp-PLA2 huyết thanh cao hơn 22,33 lần và là yếu tố nguy cơ độc lập cho nhồi máu não không từ vong. Tuy nhiên vẫn còn cần xác định giảm nồng độ Lp-PLA2 huyết thanh sẽ phòng ngừa được nhồi máu não nguyên phát hay thứ phát.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Văn Đăng (2006), *Tai biến mạch máu não*, Nhà xuất bản Y học, tr. 3-33.
2. Hoàng Khánh (2009), "Các yếu tố nguy cơ gây tai biến mạch máu não", *Tai biến mạch máu não – Từ yếu tố nguy cơ đến dự phòng*, Nxb Đại học Huế, tr. 41 – 219.
3. Ballantyne C.M, Hoogeveen R.C, Bang H et al (2005), "Lipoprotein-associated phospholipase A2, high-sensitivity C-reactive protein, and risk for incident ischemic stroke in middle-aged men and women in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study", *Arch Intern Med*, 165, pp. 2479- 84.
4. Davidson M.H, Ballantyne C.M, Jacobson T.A et al (2011), "Clinical utility of inflammatory markers and advanced lipoprotein testing: Advice from an expert panel of lipid specialists", *Journal of Clinical lipidology*, 5, pp. 339- 367.
5. Delgado P, Chacon P, et al (2012), "Temporal profile and prognostic value of Lp-PLA2 mass and activity in the acute stroke setting", *Atherosclerosis*, 220, pp. 532- 536.
6. Gorelik Philip.B (2008), "Lipoprotein-Associated Phospholipase A2 and Risk of Stroke", *Am J Cardiol*;101, pp. 34F- 40F.
7. Kenneth J.Colley, Robert L. Wolfert, Michael E. Cobble (2011), "Lipoprotein-associated phospholipase A2: role in atherosclerosis and utility as a biomarker for cardiovascular risk", *EPMA Journal* 2, pp. 27- 38.
8. Lp-PLA2 Studies Collaboration (2010), "Lipoprotein-Associated Phospholipase A2 and risk of coronary disease, stroke and mortality: collaborative analysis of 32 prospective studies", *Lancet*; 375, pp. 1536- 44.
9. Oei H.H.S, Van der Meer I.M, Hofman A et al (2005), "Lipoprotein-associated phospholipase A2 activity is associated with risk of coronary heart disease and ischemic stroke: the Rotterdam Study", *Circulation*, 111, pp. 570- 575.
10. Persson M, Nelson J.J et al (2008), "Lp-PLA2 activity and mass are associated with increased incidence of ischemic stroke. A population-based cohort study from Malmo, Sweden". *Atherosclerosis*; 200, pp. 191- 198.