

LÊ VĂN TÂM

✱

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

✱

HUẾ - 2016

**BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO
ĐẠI HỌC HUẾ
TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y DƯỢC**

LÊ VĂN TÂM

**NGHIÊN CỨU NỒNG ĐỘ LIPOPROTEIN-ASSOCIATED
PHOSPHOLIPASE A2 HUYẾT THANH Ở BỆNH NHÂN
NHỒI MÁU NÃO GIAI ĐOẠN CẤP**

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

HUẾ - 2016

**BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO
ĐẠI HỌC HUẾ
TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y DƯỢC**

LÊ VĂN TÂM

**NGHIÊN CỨU NỒNG ĐỘ LIPOPROTEIN-ASSOCIATED
PHOSPHOLIPASE A2 HUYẾT THANH Ở BỆNH NHÂN
NHỒI MÁU NÃO GIAI ĐOẠN CẤP**

**Chuyên ngành : NỘI TIM MẠCH
Mã số : 62.72.01.41**

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

**Người hướng dẫn khoa học:
GS.TS. HOÀNG KHÁNH
PGS.TS. NGUYỄN DUY THẮNG**

HUẾ - 2016

LỜI CẢM ƠN

Trong quá trình nghiên cứu khoa học, để hoàn thành luận án này, tôi xin chân thành cảm ơn:

Ban Giám đốc Đại học Huế, Ban Giám hiệu Trường Đại học Y Dược Huế, Ban Giám đốc Bệnh viện Trung ương Huế, Ban Giám đốc Bệnh viện Đại học Y Dược Huế đã tạo điều kiện cho tôi thực hiện nghiên cứu sinh tại Đại học Huế.

Ban Đào tạo - Đại học Huế, Phòng Đào tạo Sau đại học Trường Đại học Y Dược Huế, Ban Chủ nhiệm Bộ môn Nội Trường Đại học Y Dược Huế, Ban Chủ nhiệm khoa Nội Tim mạch, khoa Hồi sức Cấp cứu, khoa Hóa sinh và khoa Chẩn đoán hình ảnh Bệnh viện Trung ương Huế đã tạo điều kiện thuận lợi cho tôi thực hiện luận án này.

GS.TS. Cao Ngọc Thành, Hiệu trưởng Trường Đại học Y Dược Huế và PGS.TS. Võ Tam, Phó Hiệu trưởng Trường Đại học Y Dược Huế đã tạo mọi điều kiện thuận lợi cho tôi trong quá trình học tập nghiên cứu và thực hiện luận án.

GS.TS. Huỳnh Văn Minh, Giám Đốc Trung Tâm Tim mạch Bệnh viện Đại học Y Dược Huế, nguyên Trưởng Bộ môn Nội Trường Đại học Y Dược Huế đã giúp đỡ, tạo điều kiện cho tôi trong quá trình học tập, công tác, nghiên cứu để hoàn thành luận án.

GS.TS. Nguyễn Hải Thủy, Trưởng khoa Nội Bệnh viện Đại học Y Dược Huế, nguyên Phó Trưởng Bộ môn Nội Trường Đại học Y Dược Huế đã luôn quan tâm và tận tình chỉ bảo giúp tôi hoàn thành luận án này.

PGS.TS. Trần Văn Huy, Trưởng Bộ môn Nội Trường Đại học Y Dược Huế đã tạo điều kiện thuận lợi cho tôi hoàn thành công tác học tập và nghiên cứu.

Ths.Bs. CKII. Lê Thị Phương Anh, Trưởng khoa Hóa sinh Bệnh viện Trung ương Huế đã hỗ trợ tôi thực hiện các xét nghiệm cần thiết giúp luận án hoàn thành.

Bs.CKII. Lê Thị Yến, Trưởng khoa Nội Tim mạch Bệnh viện Trung ương Huế luôn động viên và tạo điều kiện thuận lợi cho tôi trong quá trình thu thập số liệu.

Ths.Bs. Võ Trọng Hào, Trưởng khoa Chẩn đoán hình ảnh Bệnh viện Trung ương Huế đã tạo điều kiện thuận lợi cho tôi thu thập số liệu.

Ths. Bs Đoàn Vũ Xuân Lộc, Khoa Chẩn đoán hình ảnh Bệnh viện Đa Khoa Khánh Hòa đã nhiệt tình giúp đỡ tôi để hoàn thành luận án này.

Đặc biệt GS.TS. Hoàng Khánh, nguyên Trưởng phòng Đào tạo Sau Đại học Trường Đại học Y Dược Huế, là người trực tiếp hướng dẫn đã luôn động viên, tận tình dìu dắt tôi trên con đường làm công tác khoa học.

PGS.TS. Nguyễn Duy Thăng, Phó Giám đốc Bệnh viện Trung ương Huế là người trực tiếp hướng dẫn và tạo mọi điều kiện tốt nhất cho tôi để hoàn thành luận án này.

Quý Thầy Cô trong Bộ môn Nội Trường Đại học Y Dược Huế và Quý đồng nghiệp đã động viên, cổ vũ tôi để hoàn thành luận án.

Xin chân thành cảm ơn tập thể Khoa và Bộ môn Gây mê Hồi sức Cấp cứu Trường Đại học Y Dược Huế đã tạo mọi điều kiện giúp đỡ cho tôi trong suốt quá trình nghiên cứu hoàn thành luận án này.

Xin chân thành cảm ơn Quý bệnh nhân và những người tình nguyện đã tạo điều kiện để tôi được lấy mẫu nghiệm thực hiện công trình nghiên cứu khoa học này.

Một phần không nhỏ của thành công luận án là sự giúp đỡ, động viên của cha mẹ, vợ, các con, anh chị em và bạn bè đã dành cho tôi sự ủng hộ nhiệt tình trong suốt quá trình học tập và nghiên cứu.

Xin gửi đến tất cả mọi người với lòng biết ơn chân thành.

Huế, ngày.....tháng.....năm 2016

Lê Văn Tâm

LỜI CAM ĐOAN

Tôi xin cam đoan đây là công trình nghiên cứu khoa học của riêng tôi. Các số liệu và kết quả nêu trong luận án là trung thực và chưa từng được ai công bố trong bất kỳ công trình nào khác. Nếu có gì sai sót tôi xin chịu hoàn toàn trách nhiệm.

Tác giả Luận án

Lê Văn Tâm

CÁC CHỮ VIẾT TẮT

ARIC	: Atherosclerosis Risk in Community (Nguy cơ xơ vữa động mạch trong cộng đồng)
AUC	: Area under the curve (Diện tích dưới đường cong)
BMA	: Bayesian Model Average (Mô hình thống kê theo phương pháp Bayes)
BMI	: Body Mass Index (Chỉ số khối cơ thể)
CLVT	: Cắt lớp vi tính
ĐMC	: Động mạch cảnh
ĐTĐ	: Đái tháo đường
ELISA	: Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay (Xét nghiệm hấp phụ miễn dịch gắn enzym)
FDA	: Food and Drug Administration (Cục Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ)
HATT	: Huyết áp tâm thu
HATTr	: Huyết áp tâm trương
HDL-C	: High-density lipoprotein cholesterol (Cholesterol lipoprotein tỷ trọng cao)
HR	: Hazard Ratio (Tỷ số nguy cơ)
HRT	: Hormone replacement therapy (Liệu pháp thay thế hormon)
hs-CRP	: high sensitivity C-reactive Protein (Protein phản ứng C độ nhạy cao)
IMT	: Intima-Media Thickness (Bề dày lớp nội trung mạc)
KTC	: Khoảng tin cậy

LDL-C	: Low-density lipoprotein cholesterol (Cholesterol lipoprotein tỷ trọng thấp)
Lp-PLA2	: Lipoprotein - Associated Phospholipase A2 (Phospholipase A2 liên kết với lipoprotein)
NIHSS	: National Institutes of Health Stroke Scale (Thang điểm đột quỵ của Viện sức khỏe Quốc gia Hoa Kỳ)
NMN	: Nhồi máu não
OR	: Odds Ratio (Tỷ số chênh)
ROC	: Receiver Operating Characteristic curve (Đường cong nhận dạng)
RR	: Relative risk (Nguy cơ tương đối)
TBMMN	: Tai biến mạch máu não
THA	: Tăng huyết áp
TCYTTG	: Tổ chức Y tế Thế giới

MỤC LỤC

Trang

Trang phụ bìa	
Lời cảm ơn	
Lời cam đoan	
Các chữ viết tắt	
Danh mục các bảng	
Danh mục các biểu đồ	
Danh mục các hình	
Danh mục các sơ đồ	
ĐẶT VẤN ĐỀ	1
1. Tính cấp thiết của đề tài.....	1
2. Mục tiêu nghiên cứu	2
3. Ý nghĩa khoa học và thực tiễn của đề tài.....	3
4. Đóng góp của luận án	3
Chương 1. TỔNG QUAN TÀI LIỆU	4
1.1. Tổng quan về nhồi máu não.....	4
1.2. Tổng quan về xơ vữa động mạch.....	11
1.3. Các chất chỉ điểm sinh học viêm trong nhồi máu não.....	18
1.4. Tổng quan về lipoprotein-associated phospholipase A2.....	21
1.5. Tình hình nghiên cứu lipoprotein-associated phospholipase A2 ở bệnh lý nhồi máu não	29
Chương 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU	34
2.1. Đối tượng nghiên cứu	34
2.2. Phương pháp nghiên cứu	35
2.3. Đạo đức trong nghiên cứu	55
Chương 3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU	57
3.1. Đặc điểm của đối tượng nghiên cứu	57
3.2. Nồng độ Lp-PLA2 huyết thanh ở bệnh nhân nhồi máu não cấp trong bảy ngày đầu sau khởi phát và vai trò trong tiên lượng nguy cơ nhồi máu não	61

3.3. Mối liên quan giữa nồng độ Lp-PLA2 huyết thanh với tình trạng lâm sàng, bề dày lớp nội trung mạc động mạch cảnh và thể tích nhồi máu não	73
3.4. Xây dựng mô hình dự báo nhồi máu não dựa trên sự kết hợp các yếu tố nguy cơ truyền thống với các chất chỉ điểm sinh học viêm	79
Chương 4. BÀN LUẬN	81
4.1. Đặc điểm của đối tượng nghiên cứu	81
4.2. Nồng độ Lp-PLA2 huyết thanh ở bệnh nhân nhồi máu não cấp trong bảy ngày đầu sau khởi phát và vai trò trong tiên lượng nguy cơ nhồi máu não	91
4.3. Mối liên quan giữa nồng độ Lp-PLA2 huyết thanh với tình trạng lâm sàng, bề dày lớp nội trung mạc động mạch cảnh và thể tích nhồi máu não	104
4.4. Xây dựng mô hình dự báo nhồi máu não dựa trên sự kết hợp các yếu tố nguy cơ truyền thống với các chất chỉ điểm sinh học viêm	109
KẾT LUẬN	111
KIẾN NGHỊ	113
DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH KHOA HỌC LIÊN QUAN ĐÃ CÔNG BỐ	
TÀI LIỆU THAM KHẢO	
PHỤ LỤC	

DANH MỤC CÁC BẢNG

	<i>Trang</i>
Bảng 1.1. Các nghiên cứu nồng độ Lp-PLA2 và đột quy não	29
Bảng 2.1. Tiêu chuẩn chẩn đoán béo phì cho người Châu Á	38
Bảng 2.2. Phân loại tăng huyết áp theo khuyến cáo của Hội Tăng huyết áp Việt Nam năm 2014.....	38
Bảng 2.3. Thang điểm Glasgow	39
Bảng 2.4. Thang điểm đột quy của Viện sức khỏe quốc gia Hoa Kỳ	40
Bảng 2.5. Phân loại rối loạn các thành phần lipid máu.....	43
Bảng 3.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu	57
Bảng 3.2. Tỷ lệ các yếu tố nguy cơ nhồi máu não của đối tượng nghiên cứu	58
Bảng 3.3. Mức độ rối loạn ý thức đánh giá theo thang điểm Glasgow	59
Bảng 3.4. Mức độ lâm sàng đánh giá theo thang điểm NIHSS	59
Bảng 3.5. Đặc điểm bán cầu não tổn thương	59
Bảng 3.6. Đặc điểm động mạch não tổn thương.....	60
Bảng 3.7. Đặc điểm thể nhồi máu não	60
Bảng 3.8. Nồng độ Lp-PLA2 huyết thanh ở nhóm bệnh và nhóm chứng	61
Bảng 3.9. Nồng độ Lp-PLA2 huyết thanh theo giới ở nhóm bệnh và nhóm chứng.....	62
Bảng 3.10. Nồng độ Lp-PLA2 huyết thanh theo tuổi và giới ở nhóm bệnh.....	63
Bảng 3.11. Nồng độ Lp-PLA2 huyết thanh với một số yếu tố nguy cơ ở nhóm bệnh ...	64
Bảng 3.12. Phân loại nồng độ Lp-PLA2 huyết thanh với một số yếu tố nguy cơ ở nhóm bệnh	65
Bảng 3.13. Tỷ số chênh nguy cơ nhồi máu não theo tam phân vị nồng độ Lp-PLA2....	66
Bảng 3.14. Hồi quy đơn biến logistic mối liên quan giữa một số yếu tố nguy cơ trong tiên lượng nhồi máu não.....	67
Bảng 3.15. Hồi quy đa biến logistic mối liên quan giữa một số yếu tố nguy cơ trong tiên lượng nhồi máu não.....	68
Bảng 3.16. Diện tích dưới đường cong ROC của nồng độ Lp-PLA2 và hs-CRP huyết thanh trong tiên lượng nhồi máu não.....	69

Bảng 3.17.	Nguy cơ nhồi máu não tại giá trị điểm cắt tối ưu theo ROC của nồng độ Lp-PLA2	70
Bảng 3.18.	Nguy cơ nhồi máu não tại giá trị điểm cắt tối ưu theo ROC của nồng độ Lp-PLA2 kết hợp hs-CRP	70
Bảng 3.19.	Diện tích dưới đường cong ROC khi kết hợp nồng độ hs-CRP và Lp-PLA2 huyết thanh trong tiên lượng nhồi máu não	71
Bảng 3.20.	Diện tích dưới đường cong ROC khi kết hợp các yếu tố nguy cơ truyền thống, hs-CRP và Lp-PLA2 huyết thanh trong tiên lượng nhồi máu não	72
Bảng 3.21.	Nồng độ Lp-PLA2 với tình trạng lâm sàng đánh giá theo thang điểm Glasgow	73
Bảng 3.22.	Nồng độ Lp-PLA2 với tình trạng độ lâm sàng đánh giá theo thang điểm NIHSS	74
Bảng 3.23.	Liên quan bề dày lớp nội trung mạc động mạch cảnh với một số yếu tố nguy cơ	75
Bảng 3.24.	Liên quan nồng độ Lp-PLA2 huyết thanh với bề dày lớp nội trung mạc động mạch cảnh	76
Bảng 3.25.	Hồi quy tuyến tính đa biến bề dày lớp nội trung mạc động mạch cảnh với một số yếu tố liên quan	77
Bảng 3.26.	Liên quan nồng độ Lp-PLA2 huyết thanh với thể tích nhồi máu não....	78
Bảng 3.27.	Các mô hình dự báo nhồi máu não qua phân tích BMA	79

DANH MỤC CÁC BIỂU ĐỒ

Trang

Biểu đồ 3.1.	Tỷ lệ các yếu tố nguy cơ nhồi máu não của đối tượng nghiên cứu....	58
Biểu đồ 3.2.	Nồng độ Lp-PLA2 huyết thanh ở nhóm bệnh và nhóm chứng	61
Biểu đồ 3.3.	Nồng độ Lp-PLA2 huyết thanh theo giới ở nhóm bệnh và nhóm chứng	62
Biểu đồ 3.4.	Nồng độ Lp-PLA2 huyết thanh theo tuổi và giới ở nhóm bệnh.....	63
Biểu đồ 3.5.	So sánh tỷ số chênh giữa tam phân vị dưới và tam phân vị trên của nồng độ Lp-PLA2 huyết thanh	67
Biểu đồ 3.6.	Đường cong ROC của nồng độ Lp-PLA2 và hs-CRP huyết thanh trong tiên lượng nhồi máu não	69
Biểu đồ 3.7.	Kết hợp đường cong ROC nồng độ Lp-PLA2 và hs-CRP huyết thanh trong tiên lượng nhồi máu não.....	71
Biểu đồ 3.8.	Kết hợp đường cong ROC giữa các yếu tố nguy cơ truyền thống với nồng độ Lp-PLA2 và hs-CRP huyết thanh trong tiên lượng nhồi máu não	72
Biểu đồ 3.9.	Tương quan nồng độ Lp-PLA2 huyết thanh với thang điểm Glasgow ...	74
Biểu đồ 3.10.	Tương quan nồng độ Lp-PLA2 huyết thanh với thang điểm NIHSS	75
Biểu đồ 3.11.	Tương quan nồng độ Lp-PLA2 huyết thanh với bề dày lớp nội trung mạc động mạch cảnh.....	76
Biểu đồ 3.12.	Tương quan nồng độ Lp-PLA2 huyết thanh với thể tích nhồi máu não.....	78
Biểu đồ 3.13.	Xác suất xuất hiện các yếu tố nguy cơ trong 15 mô hình dự báo nhồi máu não qua phân tích BMA.....	80

DANH MỤC CÁC HÌNH

	<i>Trang</i>
Hình 1.1. Xơ vữa động mạch	12
Hình 1.2. Cấu trúc phân tử Lp-PLA2.....	22
Hình 1.3. Lp-PLA2 liên kết với phân tử LDL-C	22
Hình 1.4. Con đường chuyển hóa Lp-PLA2 khi liên kết với LDL-C	23
Hình 1.5. Lp-PLA2 và quá trình sinh xơ vữa động mạch.....	24
Hình 1.6. Tác động của nồng độ Lp-PLA2 lên mảng xơ vữa động mạch	25
Hình 1.7. Mối liên hệ giữa nồng độ Lp-PLA2 với nguy cơ đột quỵ tái phát.....	31
Hình 2.1. Phân phối dữ liệu nồng độ Lp-PLA2 và hs-CRP huyết thanh.....	44
Hình 2.2. Máy chụp CLVT hiệu HiSpeed Dual hãng GE.....	49
Hình 2.3. Cách đo thể tích vùng nhồi máu não trên CLVT	50
Hình 2.4. Đo IMT động mạch cảnh chung qua siêu âm 2 chiều.....	51
Hình 2.5. Bề dày lớp nội trung mạc và mảng xơ vữa động mạch cảnh chung qua siêu âm 2 chiều.....	52

DANH MỤC CÁC SƠ ĐỒ

Trang

Sơ đồ 1.1. Những cơ chế chính trong sự chết tế bào do nhồi máu não.....	8
Sơ đồ 1.2. Cơ chế chết tế bào thần kinh trong khu vực tranh tối tranh sáng.....	8
Sơ đồ 2.1. Sơ đồ nghiên cứu	56

ĐẶT VẤN ĐỀ

1. Tính cấp thiết của đề tài

Tai biến mạch máu não (TBMMN) hay đột quỵ não luôn là vấn đề thời sự của ngành y tế ở tất cả các quốc gia trên toàn thế giới, vì là bệnh lý thần kinh có tỷ lệ mắc, tỷ lệ tử vong và tàn tật rất cao, ảnh hưởng không chỉ về kinh tế mà còn tác động rất lớn đến tâm lý người bệnh, gia đình và toàn xã hội. Tại Hoa Kỳ, TBMMN là nguyên nhân gây tử vong đứng hàng thứ ba sau các bệnh tim mạch và ung thư, đồng thời là nguyên nhân hàng đầu gây tàn tật ở người trưởng thành [15], [61]. Về phân loại lâm sàng, nhồi máu não là một trong hai thể chính của TBMMN, chiếm đến 87% so với thể chảy máu não, nguyên nhân chủ yếu là do xơ vữa động mạch gây huyết khối tắc nghẽn dòng chảy mạch máu [9].

Ngày nay, nhiều yếu tố nguy cơ đối với đột quỵ não đã được y học nghiên cứu và chứng thực, bên cạnh các yếu tố nguy cơ truyền thống kinh điển là những bằng chứng về sự hiện diện gia tăng các chất chỉ điểm sinh học trong máu ở giai đoạn cấp của đột quỵ não [35]. Một chỉ điểm sinh học đặc hiệu được phát hiện trong máu ở giai đoạn sớm sẽ giúp ích cho chẩn đoán, đặc biệt trong những trường hợp cấp cứu nghi ngờ nhồi máu não cấp và khi liệu pháp tiêu sợi huyết được xem xét một cách cẩn trọng.

Các chất chỉ điểm sinh học viêm hiện nay như protein phản ứng C độ nhạy cao (hs-CRP) và phospholipase A2 liên kết với lipoprotein huyết thanh (Lp-PLA2) đã được đánh giá là giúp dự báo mức độ xơ vữa động mạch - yếu tố nguy cơ thực sự đối với sự phát triển đột quỵ não [40], [52]. Protein phản ứng C độ nhạy cao được biết đến như là chất chỉ điểm cho tình trạng viêm hệ thống, trong khi đó Lipoprotein-Associated Phospholipase A2 có vai trò là chất chỉ điểm viêm đặc hiệu cho mạch máu, độ biến thiên sinh học thấp, tham gia trực tiếp vào sự hình thành mảng xơ vữa động mạch.

Lp-PLA2 là một enzym được tạo ra bởi các tế bào đơn nhân, đại thực bào, tế bào lympho T, dưỡng bào và tế bào gan; ngoài ra Lp-PLA2 còn được tạo ra từ các

tế bào bọt trong nội mạc mạch vừa xơ và phóng thích từ mảng vừa xơ động mạch. Lp-PLA2 liên kết chủ yếu với các lipoprotein cholesterol tỷ trọng thấp trong máu (LDL-C). Lp-PLA2 thủy phân các phospholipid đã oxy hóa của LDL thành hai chất trung gian hóa học là axit béo tự do được oxy hóa và lysophosphatidylcholin (phân tử có hoạt tính sinh học sinh xơ vừa mạnh). Lp-PLA2 hoạt động như một chỉ điểm sinh học viêm đặc hiệu cho mạch máu xơ vừa, đồng thời có vai trò trực tiếp trong việc gây vỡ mảng vừa. Nhiều nghiên cứu đã cho thấy có mối liên quan giữa tăng nồng độ Lp-PLA2 huyết thanh và nguy cơ xuất hiện các biến cố tim mạch cũng như các biến cố mạch não trong tương lai [91], [106], [109], [110].

Trong điều kiện nước ta hiện nay, ở nhiều cơ sở y tế khi trang bị máy cộng hưởng từ chưa được phổ biến thì chụp cắt lớp vi tính vẫn là phương tiện chẩn đoán hình ảnh đầu tay và có một giá trị nhất định. Kỹ thuật này có độ nhạy thấp trong giai đoạn sớm của nhồi máu não và đòi hỏi một đội ngũ thầy thuốc chuyên khoa có kinh nghiệm. Vì thế, việc kết hợp xét nghiệm các chất chỉ điểm sinh học trong giai đoạn cấp của nhồi máu não là hoàn toàn cần thiết nhằm góp phần cho chẩn đoán và tiên lượng [34], [35], [80].

Tại Việt Nam hiện chưa có nghiên cứu về chất chỉ điểm sinh học Lp-PLA2 ở bệnh nhân nhồi máu não. Vì vậy, nhằm góp phần bước đầu tìm hiểu vai trò nồng độ Lp-PLA2 huyết thanh đối với bệnh lý nhồi máu não, chúng tôi tiến hành đề tài: **“Nghiên cứu nồng độ Lipoprotein-Associated Phospholipase A2 huyết thanh ở bệnh nhân nhồi máu não giai đoạn cấp”**.

2. Mục tiêu nghiên cứu

2.1. Xác định nồng độ Lp-PLA2 huyết thanh ở bệnh nhân nhồi máu não cấp trong 7 ngày đầu sau khởi phát và vai trò Lp-PLA2 trong tiên lượng nguy cơ nhồi máu não.

2.2. Khảo sát mối liên quan giữa nồng độ Lp-PLA2 huyết thanh với tình trạng lâm sàng, bề dày lớp nội trung mạc của động mạch cảnh qua siêu âm và mức độ tổn thương mô não trên hình ảnh chụp cắt lớp vi tính.

2.3. Bước đầu xây dựng mô hình dự báo nhồi máu não dựa trên sự kết hợp các yếu tố nguy cơ truyền thống với các chất chỉ điểm sinh học viêm.

3. Ý nghĩa khoa học và thực tiễn của đề tài

3.1. Ý nghĩa khoa học

Lp-PLA2 là một chỉ điểm sinh học viêm mới đặc hiệu cho mạch máu, có độ biến thiên sinh học thấp và tham gia trực tiếp vào quá trình hình thành mảng xơ vữa động mạch. Lp-PLA2 huyết thanh đóng vai trò quan trọng trong việc dự báo xơ vữa động mạch, dự báo nhồi máu não và tiên lượng mức độ tổn thương mô não giai đoạn cấp.

3.2. Ý nghĩa thực tiễn

Nghiên cứu đóng góp thêm chất chỉ điểm sinh học viêm trong thực hành lâm sàng cho việc dự báo nhồi máu não. Sự gia tăng nồng độ Lp-PLA2 huyết thanh dự báo mức độ xơ vữa động mạch, mức độ nặng trên lâm sàng và mức độ tổn thương mô não giai đoạn cấp.

Phối hợp xét nghiệm nồng độ Lp-PLA2 với hs-CRP và các yếu tố nguy cơ truyền thống giúp gia tăng dự báo nhồi máu não.

Trên phương diện đánh giá nguyên nhân nhồi máu não ở cơ chế bệnh học viêm, việc xây dựng mô hình dự báo nguy cơ nhồi máu não sẽ giúp các thầy thuốc lâm sàng lựa chọn được các yếu tố nguy cơ truyền thống chủ đạo và các chất chỉ điểm sinh học viêm đặc hiệu để góp phần chẩn đoán nhanh, chính xác và có hiệu quả.

4. Đóng góp của luận án

Luận án góp phần nghiên cứu chất chỉ điểm viêm mới đặc hiệu cho mạch máu xơ vữa trên bệnh nhân nhồi máu não tại Việt Nam. Nồng độ Lp-PLA2 huyết thanh tăng cao là yếu tố dự báo cho tình trạng xơ vữa động mạch và nguy cơ nhồi máu não trong giai đoạn cấp. Đánh giá sớm nồng độ Lp-PLA2 huyết thanh còn giúp tiên lượng mức độ nặng về lâm sàng và mức độ tổn thương mô não bị thiếu máu, từ đó đề ra chiến lược điều trị thích hợp, giảm thiểu tổn thương chức năng thần kinh và tử vong. Nghiên cứu góp phần bước đầu xây dựng mô hình dự báo nhồi máu não dựa trên các yếu tố nguy cơ truyền thống và các chất chỉ điểm sinh học viêm đặc hiệu.

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

Theo Tổ chức Y tế Thế giới, tai biến mạch máu não (TBMMN) còn gọi là đột quỵ não, là các thiếu sót chức năng thần kinh xảy ra đột ngột, với các triệu chứng khu trú hơn là lan toả, các triệu chứng tồn tại quá 24 giờ hoặc dẫn đến tử vong mà không có căn nguyên nào khác ngoài nguyên nhân từ mạch máu [8], [10], [15].

Theo định nghĩa này cơn thiếu máu não cục bộ thoáng qua, với các triệu chứng tồn tại dưới 24 giờ và những bệnh nhân với các triệu chứng của TBMMN, có nguyên nhân từ chảy máu dưới màng cứng, u não, nhiễm độc, hoặc chấn thương được loại trừ.

Nhồi máu não (NMN) 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 tổn thương não kéo dài và không hồi phục. Vị trí và mức độ tổn thương của não tùy thuộc vào vị trí của mạch máu bị tắc nghẽn [1], [34].

Trên lâm sàng có ba loại nhồi máu não thường gặp là:

- Nhồi máu não lớn: Nhồi máu não lớn khi ổ nhồi máu trên 75% diện tích khu vực cấp máu của động mạch não giữa, động mạch não sau và động mạch não trước hoặc toàn bộ ba khu vực động mạch phối hợp với nhau [29]. Nhồi máu động mạch não giữa gây yếu liệt, bán manh đồng danh, mất cảm giác và tùy thuộc vào bán cầu nhồi máu mà có thể bị ảnh hưởng đến chức năng ngôn ngữ hoặc giảm nhận thức không gian [13], [16], [121].

- Nhồi máu não ổ khuyết: là nhồi máu kích thước nhỏ, với đường kính dưới 15 mm. Thường gặp do tắc các nhánh xuyên cấp máu cho các vùng sâu của não [29].

- Nhồi máu não đường phân thùy hoặc nhồi máu não vùng giáp ranh là tổn thương não ở vùng cấp máu của các nhánh tận của hệ động mạch não. Cơ chế của loại nhồi máu này thường do lưu lượng máu thấp [8].

Phân loại nhồi máu não theo giai đoạn [16] gồm:

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

1.1.2. Nguyên nhân nhồi máu não

Có ba nguyên nhân lớn

- Huyết khối (thrombosis): Do tổn thương thành mạch máu tại chỗ gây hẹp rồi tắc mạch. Phần lớn do xơ vữa động mạch, ngoài ra còn do viêm động mạch, viêm động mạch dạng hạt Wegner, bệnh Takayashu, giang mai, bóc tách động mạch cảnh, động mạch sống - nền tự phát hoặc do chấn thương, u não chèn vào các mạch não, túi phình động mạch cảnh to đè vào động mạch não giữa.

Các bệnh khác: Bệnh Moyamoya, loạn phát triển xơ cơ mạch.

Các bệnh máu: Đa hồng cầu...

- Co thắt mạch (vasoconstriction): Mạch máu co thắt gây cản trở lưu thông dòng máu. Hay gặp trong chảy máu dưới nhện, sau đau nửa đầu (migraine), sau chấn thương, sau sản giật...

- Tắc mạch (embolism): Cục tắc từ một mạch ở xa não (từ tim, bệnh tim: bệnh do cấu trúc tim như tim bẩm sinh, bệnh tim mắc phải, bệnh van tim như hẹp hai lá do thấp, sa van hai lá, sau nhồi máu cơ tim, loạn nhịp tim: rung nhĩ, hội chứng yếu nút xoang, viêm nội tâm mạc cấp do nhiễm khuẩn, từ một mạch lớn ở vùng cổ), bong ra theo đường tuần hoàn lên não đến chỗ lòng mạch nhỏ hơn sẽ nằm lại đó gây tắc mạch [8], [16], [87], [119].

1.1.3. 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.

1.1.3.1. Cơ chế nghẽn mạch

- Cơ chế cục tắc huyết khối [13].

Quá trình tắc mạch xảy ra là cơ chế của tai biến thiếu máu não cấp tính. Các cục tắc có thể xuất phát từ tim ở bệnh nhân rung nhĩ hay nhồi máu cơ tim, hoặc bất thường van tim, mặt khác cục tắc cũng có thể xuất phát từ những mảng xơ vữa của động mạch cảnh vùng cổ hoặc từ quai động mạch chủ.

Các cục tắc từ động mạch đến động mạch được hình thành từ những mảng xơ vữa có đặc điểm là do sự kết dính của tiểu cầu với fibrin.

Các cục tắc từ tim đến động mạch thường cấu tạo phần lớn là tiểu cầu hoặc fibrin độc lập. Đôi khi cục tắc có thể từ một mảnh u nhầy, mảnh canxi hoá, mỡ hoặc khí. Thông thường các cục tắc theo hướng dòng chảy tới các mạch ngoại vi ở xa, đường kính nhỏ hơn gây tắc như động mạch não giữa, hiếm hơn là động mạch não trước. Trong trường hợp tắc hoàn toàn động mạch cảnh trong đoạn ngoài sọ, cơ chế huyết khối tắc mạch có thể xảy ra mà cục tắc từ mảng xơ vữa ở động mạch cảnh ngoài hoặc động mạch cảnh chung qua động mạch mắt gây tắc động mạch não giữa.

Quá trình huyết khối xảy ra ở những mạch có đường kính lớn ở ngoài sọ hoặc trong sọ thường kết hợp với những bất thường của thành động mạch, nơi đó thúc đẩy hình thành những mảng xơ vữa trong thành động mạch làm hẹp đường kính lòng mạch. Kiểu tổn thương này thường ở chỗ phân chia động mạch cảnh cũng như gốc các nhánh lớn của động mạch não trong sọ và các động mạch đường kính 50-400 μ m. Đây chính là nguyên nhân gây huyết khối hoặc cục tắc xa tạo những tổn thương ổ khuyết.

- Cơ chế khác gây nghẽn mạch

Tổn thương tăng huyết áp kiểu thoái hoá mỡ-kính, có thể là nguyên nhân gây nhồi máu não ổ khuyết. Thường xảy ra ở các động mạch đường kính dưới 200 μ m. Các mảng xơ vữa ở vị trí phân chia động mạch trong não có thể tạo những vi cục tắc gây tắc các động mạch phía sau.

Một bất thường khác của động mạch cũng gây cục tắc đó là viêm động mạch hoặc phình động mạch làm hẹp lòng động mạch gây tắc động mạch.

Cơ thất động mạch trong chảy máu màng não cũng có thể dẫn đến thiếu máu não. Con tăng huyết áp, cơn đau nửa đầu cũng có thể gây thiếu máu não [8], [10].

1.1.3.2. Cơ chế huyết động học

- Giảm tưới máu cục bộ

Trong trường hợp hẹp tắc động mạch cảnh trong, đoạn ngoài sọ, gây giảm rõ rệt lưu lượng máu não vùng hạ lưu. Sự rối loạn huyết động này chỉ xảy ra khi hẹp trên 70% có nghĩa đường kính lòng mạch còn lại dưới 2mm.

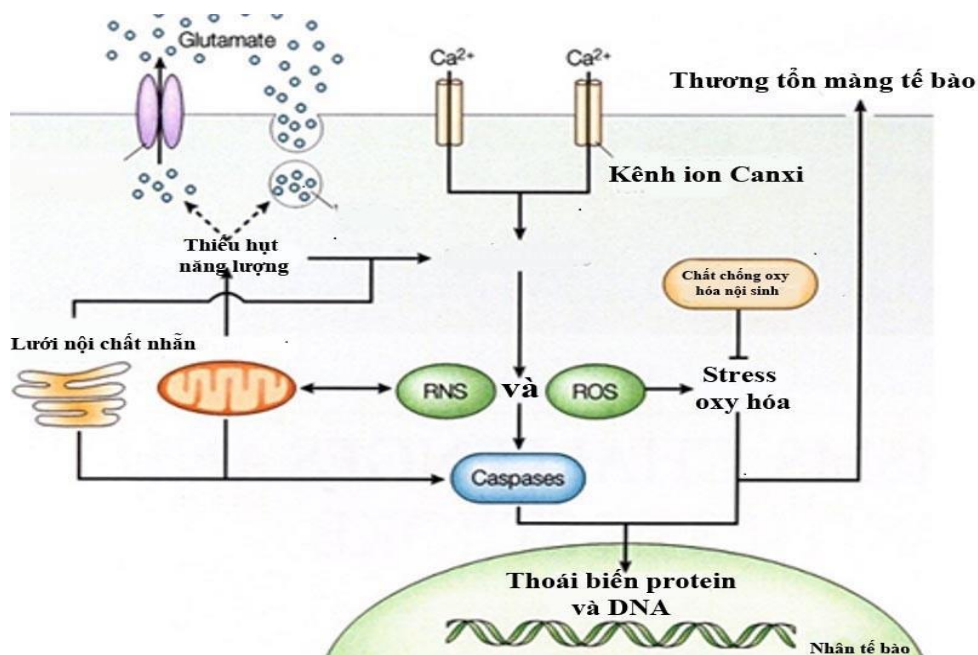
Trong một số trường hợp, nhất là ở người lớn tuổi hoặc người tăng huyết áp những chỗ uốn khúc động mạch cảnh có thể gây giảm lưu lượng máu đến não trong một số tư thế vận động nhất định của đầu và cổ. Sự giảm tưới máu cục bộ còn có thể xảy ra khi có rối loạn dòng chảy trong hoặc ngoài não. Trường hợp này gặp ở vùng quanh dị dạng mạch máu não hoặc u não, cũng như trong hẹp động mạch dưới đòn trước chỗ tách ra của động mạch đốt sống gây nên thiếu máu não từng cơn, gọi là “hội chứng đột máu” động mạch dưới đòn [13].

- Giảm tưới máu toàn bộ

Có những rối loạn của hệ thống tuần hoàn gây giảm huyết áp cấp tính hoặc suy tim nặng hay tình trạng tăng dung tích huyết cầu làm cho áp lực tưới máu não bị giảm, lúc đó lưu lượng máu não sẽ phụ thuộc vào mạng lưới tuần hoàn bàng hệ trong não. Hậu quả của giảm lưu lượng máu não phụ thuộc vào sự hình thành nhanh của dòng máu bù trừ cả về cường độ cũng như thời gian. Nếu giảm huyết áp nhẹ có thể chỉ gây thiếu máu não vùng giáp ranh, trong trường hợp giảm huyết áp nặng hoặc ngừng tuần hoàn có thể gây tổn thương nhu mô não trầm trọng [13].

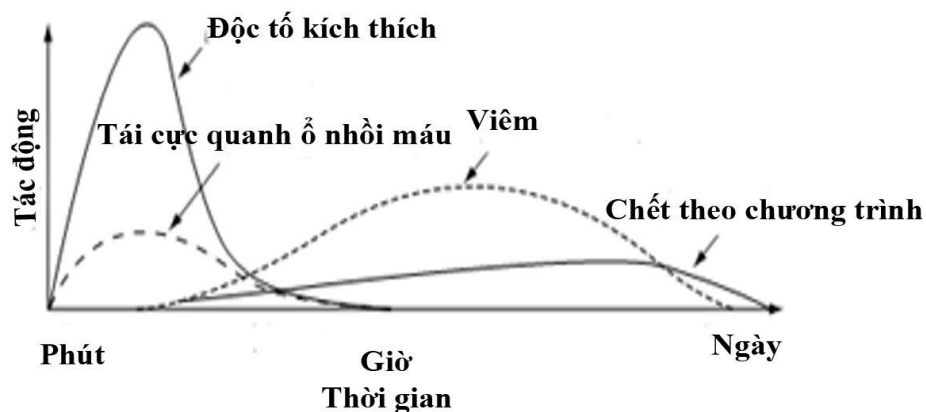
1.1.3.3. Cơ chế của chết tế bào do nhồi máu não

Nhồi máu não làm giảm lưu lượng máu và năng lượng cung cấp cho não, và kích hoạt ít nhất năm cơ chế quan trọng gây ra chết tế bào: kích thích gây độc tế bào và mất cân bằng ion, kích lực (stress) gây oxy-hóa/nitơ-hóa, quá trình viêm, chết theo chương trình, và quá trình khử cực ở vùng cạnh nhồi máu [64]. Có sự tương tác và phối hợp giữa nhiều cơ chế trong tổn thương tế bào và chết tế bào. Khi quá trình nhồi máu não xảy ra, dẫn đến mất sự cung cấp nguồn năng lượng, từ đó dẫn đến sự suy giảm chức năng của ty thể, và hoạt hóa các phân tử oxy và ni-tơ phản ứng [121]. Những quá trình này tiến triển lan rộng qua nhiều giờ hoặc nhiều ngày, gián tiếp gây tổn thương các thần kinh, tế bào thần kinh đệm và mạch máu. Những ảnh hưởng của các quá trình này lên sự tổn thương do nhồi máu được mô tả ở sơ đồ 1.1.



Sơ đồ 1.1. Những cơ chế chính trong sự chết tế bào do nhồi máu não [64]

Ở những khu vực giảm lưu lượng máu trầm trọng, tại vùng trung tâm của khu vực nhồi máu–sự chết tế bào do hoại tử và do kích thích gây độc tế bào xảy ra nhanh trong vòng vài phút và mô não sẽ bị tổn thương không hồi phục do không được cấp máu. Tuy nhiên, các tế bào ở các vùng ngoại vi được hỗ trợ nhờ các tuần hoàn bàng hệ, cho nên số phận của các tế bào này được quyết định bởi các yếu tố bao gồm mức độ thiếu máu và thời gian tái tưới máu. Ở vùng ngoại vi, được gọi là “vùng tranh tối tranh sáng”, quá trình chết tế bào xảy ra tương đối chậm. Nếu tác động sớm vào các cơ chế bệnh sinh trên được xem là một trong những phương pháp điều trị chính.



Sơ đồ 1.2. Cơ chế chết tế bào thần kinh trong khu vực tranh tối tranh sáng [121]

Các tế bào hình sao bị tổn thương sớm, phù não xuất hiện sớm và đầu tiên:

Nghiên cứu siêu cấu trúc hậu quả của thiếu máu cục bộ cấp trên các mẫu thực nghiệm phát hiện các biến đổi quan trọng của lớp nội mô của các mao mạch, có sự ứ đọng glycogen trong tế bào sao và nhất là sự phồng lên của tế bào sao. Hiện tượng này tuy không đặc hiệu nhưng xuất hiện sớm. Sự giảm áp lực oxy làm gián đoạn sự sản xuất ATP và dần dần dẫn đến sự mất K^+ , sự xâm nhập các ion Cl^- và Na^+ vào tế bào sao từ đó gây phù nề mô thần kinh đệm. 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 [8].

1.1.4. Các yếu tố nguy cơ nhồi máu não

1.1.4.1. Các yếu tố nguy cơ không thay đổi được

Tuổi, giới, sơ sinh trọng lượng thấp, chủng tộc, yếu tố về gen: là những yếu tố khá quan trọng mặc dù không thể thay đổi được nhưng nó giúp chúng ta tầm soát tích cực hơn các yếu tố nguy cơ khác. Nhiều nghiên cứu đã cho thấy nguy cơ bệnh tim mạch cũng như xơ vữa động mạch tăng dần theo tuổi [16], [85].

1.1.4.2. Các yếu tố nguy cơ có thể thay đổi được

- Tăng huyết áp

Tăng huyết áp (THA) được coi là yếu tố nguy cơ quan trọng đối với xơ vữa động mạch và là yếu tố nguy cơ hàng đầu trong cơ chế bệnh sinh của TBMMN. Nguy cơ tăng dần cùng với mức độ THA, tỷ lệ bệnh cơ tim thiếu máu cục bộ mới mắc ở người trung niên có huyết áp trên 160/95 mmHg cao gấp năm lần so với người có huyết áp bình thường theo nghiên cứu của Framingham. Ngược lại nguy cơ xơ vữa động mạch giảm đi khi THA được điều trị. THA có thể làm tăng xơ vữa động mạch bằng cơ chế trực tiếp gây chấn thương thông qua tác động cơ học lên các tế bào nội mô ở các vị trí đặc hiệu chịu áp lực cao hoặc cơ chế gián tiếp thông qua sự thay đổi tính thấm nội mô và làm tăng rõ rệt hoạt tính enzym của tiêu bào.

THA lâu dài gây tổn thương thành mạch, hình thành các mảng xơ vữa, tạo huyết khối tắc mạch, tạo các phình mạch nhỏ trong não, dễ gây trạng thái nhồi máu

ổ khuyết, chảy máu não và các rối loạn khác. Ở mọi vùng địa lý được nghiên cứu cho thấy tăng huyết áp tâm thu, huyết áp tâm trương hay cả tâm thu và tâm trương đều là yếu tố nguy cơ độc lập gây ra tất cả các loại TBMMN [6], [16].

- Đái tháo đường

Ở tất cả các nước Âu Châu và Bắc Mỹ đều đã chứng minh rằng đái tháo đường (ĐTĐ) là yếu tố nguy cơ gây ra tất cả các thể TBMMN nhất là thể nhồi máu não thông qua xơ vữa động mạch. Glucose máu tăng cao kéo dài làm rối loạn chức năng nội mạc, đây là yếu tố khởi phát làm thay đổi sự chuyển hóa lipid vào trong mạch máu, tạo điều kiện hình thành mảng xơ vữa động mạch. Chưa có nghiên cứu nào chỉ ra cho chúng ta thấy khi kiểm soát tốt ĐTĐ thì làm giảm tỷ lệ mới mắc TBMMN, nhưng bệnh nhân có glucose máu cao nếu bị nhồi máu não thì bị lan tỏa rộng hơn so với người có glucose máu mức bình thường [16], [33], [102].

- Thuốc lá

Hút thuốc lá làm THA, có thể gây tổn thương nhiễm độc liên tiếp tới các tế bào nội mô, thúc đẩy xơ vữa động mạch, thay đổi chức năng tiểu cầu, tăng sự tập trung fibrinogen máu, tăng hematocrit và độ nhớt máu, làm biến đổi nồng độ lipid nhất là làm giảm cholesterol-HDL, góp phần mạnh mẽ phát triển xơ vữa động mạch cảnh... Ngoài ra trong thuốc lá còn có chất nicotin làm THA, monoxid carbon làm giảm oxy tuần hoàn. Nghiên cứu của Charles H. và cs (2004), phân tích 32 công trình nghiên cứu đã xác định rằng hút thuốc lá làm gia tăng nguy cơ TBMMN [16], [41].

- Rối loạn lipid máu

Nhìn một cách tổng quát, theo Neaton J.D., Wentworth D., khi cholesterol lipoprotein tỉ trọng thấp (LDL-C) tăng 10% thì nguy cơ tim mạch tăng lên 20% thông qua xơ vữa động mạch trong đó có TBMMN. Hachinski và cs (1996) đã tiến hành nghiên cứu ở nhóm bệnh và nhóm chứng bằng định lượng nồng độ cholesterol toàn phần, HDL-C, triglycerid, LDL-C trên bệnh nhân bị bệnh lý tim mạch có nguồn gốc xơ vữa, kết quả cho thấy giảm HDL-C ($<0,90$ mmol/l), tăng triglycerid ($> 1,70$ mmol/l) cộng với có THA sẽ gia tăng gấp đôi nguy cơ TBMMN.

Sự hình thành của xơ vữa động mạch liên quan mật thiết với mức độ tăng lipid máu. Một giả thuyết đã được xác định từ lâu cho rằng mức lipoprotein lưu

hành càng cao thì càng có thể đi vào thành động mạch. HDL-C có tính bảo vệ liên quan đến khả năng thúc đẩy cholesterol rời khỏi các tế bào thành động mạch. Càng lớn tuổi thì việc tích lũy lipid trong thành động mạch càng tăng. Như vậy, tổn thương xơ vữa động mạch là sự kết hợp giữa sự gia tăng lipid trong thành động mạch và tổn thương nội mạc mạch máu [13], [15].

- Béo phì

Béo phì gây ra nhiều hậu quả nguy hại đáng kể, trong đó béo bụng là một yếu tố nguy cơ không trực tiếp gây TBMMN mà có lẽ thông qua các bệnh lý tim mạch. Béo phì kết hợp với các yếu tố nguy cơ của xơ vữa động mạch và bệnh mạch não gồm THA, kháng insulin, rối loạn dung nạp glucose, cholesterol máu cao, tăng triglycerid máu, HDL-C máu thấp, nồng độ fibrinogen máu cao. Nghiên cứu sức khỏe dinh dưỡng đã xác định rằng gia tăng chỉ số khối cơ thể (BMI) và tăng cân nặng sau 18 tuổi làm tăng yếu tố nguy cơ của nhồi máu não. Theo Shaper A.G., Wannamethee S.G., Walker M. tăng trọng lượng trên 30% làm gia tăng nguy cơ TBMMN [4], [16].

1.1.4.3. Các yếu tố nguy cơ mới

Nhiều yếu tố nguy cơ mới đang được nghiên cứu như tăng homocystein máu, viêm nhiễm, nhiễm khuẩn, rối loạn hô hấp lúc ngủ. Một vài số liệu cho thấy có sự liên hệ giữa fibrinogen và TBMMN. Gần đây các chỉ điểm sinh học viêm nhiễm như: protein phản ứng C, Lp-PLA2, amyloid A, interleukin-6 và sCAM-1 được xem là những yếu tố tiên lượng độc lập đối với bệnh lý tim mạch [24], [48], [135].

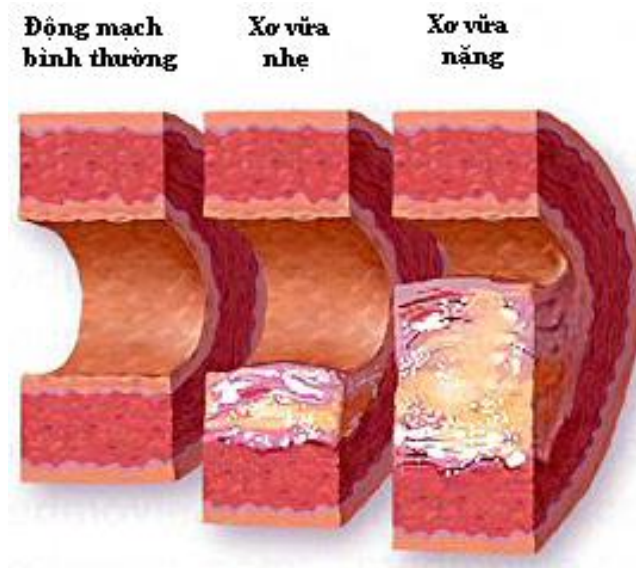
1.2. TỔNG QUAN VỀ XƠ VỮA ĐỘNG MẠCH

1.2.1. Đại cương về xơ vữa động mạch

Xơ vữa động mạch là những thương tổn lan tỏa tại động mạch, tiến triển từ từ trong nhiều năm, thậm chí hàng chục năm, cuối cùng dẫn đến hẹp hoặc tắc động mạch gây nhiều bệnh lý trên lâm sàng như hội chứng mạch vành cấp, tai biến mạch não, xơ vữa động mạch là một vấn đề thời sự được y học trên toàn thế giới quan tâm, xơ vữa động mạch đã được biết từ hàng ngàn năm nhưng bệnh sinh của nó cho đến nay vẫn chưa được khẳng định mà còn đang là giả thuyết và

các giả thuyết đang được chứng minh sáng tỏ dần, nhưng quá trình phát triển của bệnh là do nhiều yếu tố tác động.

Các tế bào nội mạc mạch máu bị rối loạn chức năng ở các nơi dễ mắc trên hệ thống động mạch sẽ làm mô dưới nội mạc tăng tập trung các thành phần của huyết tương. Điều này có thể gây nên một chuỗi các sự kiện gồm bám dính bạch cầu đơn nhân vào nội mạc để trở thành đại thực bào, kết hợp tiểu cầu và tạo thành các vi huyết khối và giải phóng các sản phẩm phóng thích từ tiểu cầu và đại thực bào gồm có các yếu tố tăng trưởng và cytokin. Điều này có thể kích thích sự tăng sinh các tế bào cơ trơn nội mạc ở những nơi bị tổn thương, từ đó sẽ làm lắng đọng một số chất gian bào mô liên kết tích lũy lipid [7], [17], [19], [37].



Hình 1.1. Xơ vữa động mạch [106]

Quá trình hình thành xơ vữa động mạch: Đầu tiên là những tổn thương của lớp tế bào nội mạc. Những tế bào nội mạc tổn thương giảm khả năng sản xuất nitric oxid (NO). NO được coi là chất chống xơ vữa động mạch nội sinh quan trọng nhất.

Sau khi tế bào nội mô bị tổn thương là sự bám dính của các tiểu cầu, tế bào đơn nhân và đại thực bào có thụ thể cho Cholesterol-LDL bị oxy hoá. Vì thế, chúng sẽ bắt giữ các phân tử này rồi biến đổi thành các tế bào bọt, các tế bào sau này sẽ thâm nhiễm vào thành mạch. Các tế bào cơ trơn sẽ di chuyển từ lớp áo giữa ra lớp nội mạc và tạo nên mảng xơ vữa [17], [19], [37].

Như vậy, tổn thương của tế bào nội mạc là điều kiện tiên quyết khởi động cho quá trình hình thành và phát triển của xơ vữa động mạch.

1.2.2. Cơ chế bệnh sinh xơ vữa động mạch

Có nhiều giả thuyết về xơ vữa động mạch, trong đó đáng chú ý là các giả thuyết: mỡ sinh, đơn dòng, đáp ứng tổn thương, tế bào và giả thuyết ty lạp thể [17], [19].

- Giả thuyết mỡ sinh: dựa vào sự gia tăng LDL-C huyết tương ở những người có thương tổn xơ vữa động mạch. Có sự lắng đọng lipid ở tế bào cơ trơn tăng sinh, ở đại thực bào và ở mô liên kết trong các thương tổn xơ vữa động mạch. Bình thường lớp nội mạc mang điện tích âm nên các thành phần hữu hình của máu bị đẩy xa không bị ngưng kết, lắng đọng. Khi bị xơ vữa động mạch sẽ làm gia tăng tính thấm của tế bào nội mạc đối với cholesterol tỷ trọng rất thấp và tỷ trọng thấp, rối loạn hoạt tính của những tế bào cơ trơn trong thành động mạch và lipoprotein lipase dẫn đến hậu quả rối loạn cân bằng dòng lipoprotein, dòng vào tế bào cao hơn dòng ra khỏi tế bào gây ứ trệ và tích lũy mỡ ở thành động mạch. Đây là giả thuyết được nhiều người công nhận nhất vì:

Thành phần cấu trúc của mảng xơ vữa động mạch chủ yếu là lipid.

Những người có nồng độ lipid máu cao hay bị xơ vữa động mạch hơn những người có nồng độ lipid máu bình thường.

Có thể gây xơ vữa động mạch trên thực nghiệm động mạch với chế độ ăn nhiều mỡ và cholesterol.

- Giả thuyết đơn dòng: mỗi thương tổn của xơ vữa động mạch bắt nguồn từ tế bào cơ trơn, tế bào này là cội nguồn của tất cả các tế bào tăng sinh nằm trong thương tổn.

- Giả thuyết tế bào: Sự xâm nhập vào thành động mạch của bạch cầu đơn nhân mất khả năng thực bào làm tổn thương hoặc kích thích phát triển các tế bào cơ trơn, đại thực bào, mô liên kết, lipid, phát triển những vùng tổn thương từ đó gây xơ vữa động mạch.

- Giả thuyết về ty lạp thể: Các enzym ty lạp thể tế bào ở thành mạch có thể gây thoái hóa và tích tụ mỡ ở tế bào cơ trơn, nhất là enzym cholesterol ester hydrolase.

- Giả thuyết đáp ứng tổn thương của Ross: Lớp nội mạc chịu nhiều nguyên nhân khác nhau như sự gia tăng cholesterol cao mạn tính hay do chấn thương, thuốc, vi khuẩn, miễn dịch, tự miễn. Tuy nhiên tổn thương nội mạc mạch máu có thể chỉ là những rối loạn chức năng không nhất thiết phải bong lớp nội mạc như thay đổi tính thấm, thay đổi tính chất chống đông nội mạc, gia tăng bài tiết những chất gây co mạch. Nội mạc khi bị tổn thương sẽ làm cho đơn bào gắn vào nội mạc, di chuyển xuyên qua nội mạc và chuyển thành đại thực bào. Đại thực bào có khả năng bắt giữ các hạt lipid, nhất là cholesterol tỷ trọng thấp đã thoái biến. Sự hiện diện của đại thực bào làm gia tăng tổn thương lớp nội mạc [17], [19], [37].

1.2.3. Xơ vữa động mạch và nhồi máu não

Bệnh xơ vữa động mạch là một trong những nguyên nhân chính của nhồi máu não trên lâm sàng. Tổn thương xơ vữa động mạch có nhiều dạng khác nhau, tùy theo từng bệnh nhân, tùy theo giai đoạn phát triển của bệnh, tổn thương chính xảy ra ở nội mạc động mạch, kể đến là lớp trung mạc.

Cơ chế tắc mạch do xơ vữa động mạch được giải thích như sau: Lớp áo trong của thành mạch do xơ vữa động mạch bị tổn thương vừa xơ tạo điều kiện thuận lợi cho việc kết dính tiểu cầu. Khi tiểu cầu bị kết dính, các yếu tố đông máu của tiểu cầu và huyết tương được huy động làm dính kết tiểu cầu và hồng cầu gây tắc các mạch lớn dần.

Giai đoạn đầu, cục tắc cấu tạo chủ yếu là tiểu cầu, không bền chắc và dễ bị tan đi, do đó bệnh lại hồi phục hoàn toàn trong 24 giờ gọi là thiếu máu não thoáng qua. Giai đoạn sau, khi hồng cầu bám vào cùng sợi tơ huyết; cấu trúc cục tắc trở nên bền vững. Khi bong ra bị đẩy lên não gây tắc mạch não thì nó không tan. Nếu tuần hoàn bàng hệ nghèo nàn, lâm sàng biểu hiện một tắc mạch não cục bộ gây nhồi máu não hình thành. Tuy nhiên cũng có khi các mảng không bong ra và cứ lớn càng dài lên phía trên đi vào não gây tắc các đường vào của mạch bàng hệ.

Xơ vữa động mạch xảy ra chủ yếu ở các động mạch lớn và ở những nơi có áp lực cao. Các tổn thương thường định vị ở các vùng có dòng xoáy, trên các chỗ

chia đôi, chỗ gấp khúc nơi sinh ra các tuần hoàn bàng hệ. Mảng xơ vữa không bao giờ xảy ra đơn độc mà có nhiều chỗ trên động mạch và xảy ra cùng lúc trên nhiều động mạch. Sự thay đổi hướng dòng chảy kéo theo rối loạn dòng chảy tại chỗ phân chia gây những luồng chảy đập vào hành cảnh gây dòng chảy xoáy dễ tạo điều kiện hình thành tổn thương xơ vữa [7], [17].

1.2.4. Các phương tiện thăm dò đánh giá tổn thương xơ vữa động mạch

1.2.4.1. Siêu âm

- Siêu âm động mạch cảnh đoạn ngoài sọ (Extracranial carotid ultrasound)

+ Khảo sát siêu âm hệ thống mạch máu động mạch cảnh cần hai kỹ thuật: Siêu âm kiểu B cho hình ảnh mạch máu và tổn thương thành mạch với đầu dò tần số cao ($\geq 7,5$ MHz); Siêu âm Doppler phân tích các chỉ số huyết động học nội mạch.

+ Các hệ thống Doppler: Doppler liên tục, Doppler năng lượng và Doppler xung.

+ Bệnh nhân nằm ngửa, hoặc bán ngửa, đầu duỗi và xoay 45° về phía người khám. Đầu dò tần số $\geq 7,5$ MHz để đánh giá bề dày lớp nội trung mạc và mảng xơ vữa, đầu dò tần số dưới 7,5 MHz để kiểm tra Doppler.

+ Ưu điểm và hạn chế: Siêu âm là phương pháp không xâm nhập, dễ thực hiện, ít tốn kém, độ an toàn cao và ngày càng được cải thiện. Tuy nhiên kỹ thuật này lại phụ thuộc nhiều vào kinh nghiệm của người thực hiện và chất lượng máy.

- Siêu âm Doppler xuyên sọ (Transcranial Doppler Ultrasound)

+ Doppler xuyên sọ là kỹ thuật siêu âm Doppler khảo sát xuyên qua cấu trúc của xương sọ và đo được tốc độ dòng máu ở các động mạch nền não. Kỹ thuật này được ứng dụng với nhiều mục đích theo dõi bệnh nhân hẹp động mạch cảnh, phát hiện hẹp động mạch trong sọ, phát hiện co thắt mạch sau chảy máu dưới nhện. Gần đây siêu âm Doppler xuyên sọ được đánh giá cao trong thuyên tắc não và do đó có tiềm năng hữu ích trong đánh giá và theo dõi bệnh nhân hẹp hoặc tắc động mạch cảnh.

+ Dùng đầu dò có tần số thấp (1 – 2MHz) sóng siêu âm có thể xuyên vào sọ ở những nơi có xương sọ tương đối mỏng (cửa sổ xương), vùng thái dương là vùng dễ thăm dò nhất.

Ưu điểm và hạn chế: Việc sử dụng siêu âm Doppler xuyên sọ có ưu điểm là đánh giá các chức năng mạch máu não, hẹp và tắc động mạch cảnh, tương đối không tốn kém, là kỹ thuật không xâm nhập, không nguy hại, có thể tiến hành để theo dõi bệnh nhân nhiều lần, có thể làm ngay tại giường cho bệnh nhân.

Sự chính xác của phương pháp siêu âm Doppler xuyên sọ phụ thuộc chủ yếu vào kiến thức và kinh nghiệm của người thao tác [31].

- Siêu âm nội mạch (Intravascular ultrasound)

Siêu âm nội mạch là dùng đầu dò qua da luồn vào lòng mạch tới vị trí khảo sát bằng hệ thống thông luồng rất nhỏ và dây dẫn mỏng dưới hướng dẫn chất cản quang.

Ưu điểm và hạn chế: Siêu âm nội mạch dùng để đánh giá tổn thương xơ vữa mạch, các điều kiện thành mạch máu khác như giải phẫu và cấu trúc mạch máu ngoại vi gần thành mạch máu bao gồm u xâm nhập. Với độ phân giải cao, siêu âm nội mạch tốt hơn siêu âm ngoài da chứng minh dày nội mạc và mảng bám; khảo sát đặc tính của mảng cũng tốt hơn như phân biệt kiểu mảng bám là mảng hoại tử hay mảng xơ.

Đây là một kỹ thuật xâm nhập, dùng đầu dò đơn và nhiều loại với tần số cao, giá đắt nên được sử dụng giới hạn ở trung tâm chuyên biệt, phù hợp với đánh giá can thiệp mạch máu, đánh giá thay đổi thành mạch và biến chứng sau can thiệp. Thao tác bằng tay và đi qua tổn thương hẹp mang lại nguy cơ. Phải xem xét nguy cơ và lợi ích trước tiến hành. Siêu âm nội mạch không chứng minh cải thiện kết quả, giảm tỷ lệ đột quỵ não, hoặc ngăn ngừa tái hẹp.

1.2.4.2. Chụp mạch máu cắt lớp vi tính (Computed tomographic angiography)

Là phương pháp chụp ảnh cắt lớp với phương pháp hỗ trợ của máy tính, dựa vào tính chất hấp thụ tia X của mạch máu. Trong những năm gần đây kỹ thuật chụp mạch máu cắt lớp vi tính và phần mềm hình ảnh tiến bộ nhanh chóng chụp mạch máu cắt lớp vi tính trở thành công cụ mạnh trong chẩn đoán hình ảnh mạch máu - thần kinh nhất là trong tình huống cấp cứu đòi hỏi một kỹ thuật hình ảnh nhanh, thiết thực để giải đáp những câu hỏi sống còn trên lâm sàng cho quyết định điều trị

rõ ràng. Nhận diện mạch máu tắc để quyết định dùng phương pháp tiêu huyết khối trong nhồi máu não. Kỹ thuật có độ tin cậy cao (sau chụp mạch máu cản quang), không xâm nhập, được ưa chuộng. Chi tiết giải phẫu trong và ngoài lòng mạch sẽ được phát hiện như vôi hóa, huyết khối.

Ưu điểm và hạn chế: là phương pháp không xâm nhập. Chụp mạch máu cắt lớp vi tính cho hình ảnh động mạch cảnh xơ vữa, khảo sát tuần hoàn động mạch cảnh dễ dàng và nhanh, giảm thiểu nhiễu. Không phụ thuộc dòng chảy như chụp cộng hưởng từ mạch, siêu âm nên tốt hơn để phát hiện các chỗ hẹp với thiết diện lòng mạch còn rất nhỏ, đường kính, độ dài chỗ hẹp, các vùng vôi hóa. Chụp mạch máu cắt lớp vi tính thuận tiện, nguy cơ thấp và ít tốn thời gian hơn so với chụp mạch máu cản quang.

Hạn chế là, không có khả năng cung cấp dữ liệu sinh lý như vận tốc, hướng chảy như siêu âm, cộng hưởng từ mạch máu. Ở vùng vôi hóa nặng, bao hết chu vi làm chùm tia khó xuyên từ đó làm giảm chính xác khi dựng hình. Nguy cơ của chất phóng xạ và sử dụng thuốc cản quang gây độc cho thận hoặc phản ứng dị ứng [31].

1.2.4.3. Chụp cộng hưởng từ mạch máu (*Magnetic resonance angiography*)

Chụp cộng hưởng từ mạch máu đã phát triển trên hai mươi năm qua. Chụp cộng hưởng từ mạch máu là một kỹ thuật hình ảnh mạch máu dùng cộng hưởng từ có khả năng hiện thị tuần hoàn trong và ngoài sọ.

Ưu điểm và hạn chế: Chụp cộng hưởng từ mạch máu là công cụ hữu ích để đánh giá mạch máu não, mạch máu động mạch cảnh trong sọ. Là phương pháp không xâm nhập và không nguy hiểm cho bệnh nhân vì bức xạ hoặc chất cản quang đã được ion-hóa. Chụp cộng hưởng từ mạch máu cho hình ảnh ba chiều toàn bộ động mạch cảnh hoặc động mạch đốt sống thân-nền. Hiện nay, chụp cộng hưởng từ mạch máu được xem là một trong những phương tiện hàng đầu đánh giá tắc động mạch hoặc sàng lọc phình mạch trong sọ não. Phương pháp này có thể thay thế chụp mạch máu cản quang để đánh giá hẹp do bệnh xơ vữa động mạch, ngoại trừ hẹp nhiều (70%).

Phụ thuộc vào dòng máu từ trường nên dễ bị ảnh hưởng những điều kiện làm cản trở dòng máu phân lớp. Không chính xác, cho nhiều ảnh ở những người mang kim loại. Ảnh hưởng của chuyển động. Dòng máu chảy chậm và hỗn loạn sẽ mất tín hiệu nên không phân biệt tắc hoàn toàn hay gần tắc [25].

1.2.4.4. Chụp mạch máu số hóa xóa nền (*Digital subtraction angiography*)

Chụp mạch máu số hóa xóa nền là một dạng đặc biệt của X/quang để kiểm tra dòng chảy ở lòng mạch, đặc biệt là quá trình cung cấp máu cho não của động mạch. Phương pháp dựa vào thu nhận hình ảnh chụp mạch trước và sau tiêm thuốc. Chụp mạch máu số hóa xóa nền là tiêu chuẩn vàng so với các phương pháp khác để đánh giá mạch máu đột sống và động mạch ngoài sọ.

Ưu điểm và hạn chế: Chụp mạch máu số hóa xóa nền tốt nhất để phân biệt gần tắc và tắc của động mạch cảnh có ý nghĩa quyết định phẫu thuật hay không. Chụp mạch máu số hóa xóa nền cho hình ảnh tổn thương nối tiếp tốt nhất. Cung cấp thông tin về lộ trình từ động mạch đùi đến động mạch chủ, bệnh lý khó hoặc không thể điều trị nội mạch (bóc tách, phình mạch), đánh giá tính khả thi khi sử dụng phương tiện này đi vào mạch máu uốn cong.

Chụp động mạch đòi hỏi có kinh nghiệm và điều kiện lý tưởng. Điều này bị hạn chế trong trường hợp cấp cứu. Là kỹ thuật xâm nhập, nguy cơ tiềm tàng nhồi máu não do thuyên tắc động mạch và chất cản quang. Biến chứng đáng ngại là đột quy não, với tần suất dưới 1% ngay cả đối với thầy thuốc có kinh nghiệm thực hiện [31].

1.3. CÁC CHỈ ĐIỂM SINH HỌC VIÊM TRONG NHỒI MÁU NÃO

Các chỉ điểm sinh học viêm cho thấy những triển vọng đáng kể trong việc xác định những bệnh nhân có yếu tố nguy cơ cao trong bối cảnh dự phòng tiên phát lẫn thứ phát. Những chỉ điểm sinh học viêm được sử dụng phổ biến nhất ở các bệnh lý tim mạch là những chỉ điểm được sử dụng để định lượng mức độ đáp ứng viêm của cơ thể [105].

Xơ vữa động mạch và hội chứng mạch vành cấp được xem là những biểu hiện của tình trạng viêm mạch máu. Các yếu tố nguy cơ đối với bệnh lý mạch vành sẽ thúc đẩy sự suy chức năng nội mạc. Các tế bào nội mạch bị suy sẽ biểu hiện ra ngoài các

phân tử kết dính từ đó thúc đẩy sự gắn và xâm nhập của các tế bào bạch cầu gây viêm (tế bào T, tế bào mono và dưỡng bào) vào bên trong khoang dưới nội mạc.

Các tế bào bạch cầu sẽ sản xuất ra các interleukin, cytokin và các chất oxy phản ứng từ đó khởi động một quá trình viêm khu trú trong thành của mạch máu. Các lipoprotein gây xơ vữa như lipoprotein tỷ trọng thấp (LDL) cũng sẽ xâm nhập vào khoang dưới nội mạc, nơi mà chúng sẽ bị mắc kẹt trong hệ thống protein nền (matrix proteins) giữa các tế bào, bị oxy-hóa bởi các enzym, kết tụ lại và cuối cùng bị thực bào bởi các đại thực bào, và các đại thực bào này sẽ phát triển thành các tế bào bọt. Mảng xơ vữa sẽ phát triển và từ đó hình thành lõi lipid.

Khi tình trạng viêm nặng lên, khả năng của các đại thực bào trong việc thực bào các mảnh vụn bị hoại tử cũng như các tế bào chết theo chương trình sẽ giảm đi, và sẽ hình thành nhân hoại tử. Hậu quả về mặt lâm sàng của tình trạng viêm bị khuếch đại ổn định bên trong mảng xơ vữa là sự tăng nguy cơ các biến cố tim mạch thứ phát do suy yếu hoặc mất tính toàn vẹn về mặt cấu trúc. Điều này sẽ làm tăng nguy cơ vỡ đột ngột của mảng vữa và hình thành cục huyết khối ở trên bề mặt và làm hẹp lòng động mạch. Do đó tình trạng xơ vữa có thể được xem là một bệnh lý về viêm [7], [110], [123].

Nhồi máu não được chẩn đoán khi có biểu hiện lâm sàng đặc trưng mà không có bằng chứng chảy máu trên hình ảnh học. Quy trình chẩn đoán nhồi máu não bao gồm lâm sàng, hình ảnh học với chụp CLVT hoặc chụp cộng hưởng từ và hình ảnh chụp mạch não, Doppler hay chụp mạch cộng hưởng từ. Hình ảnh học thường cho biểu hiện muộn nên việc ứng dụng điều trị có khi chậm trễ. Do đó việc tìm ra một chất chỉ điểm sinh học phản ánh được tính đặc hiệu và độ nhạy trong chẩn đoán hoặc theo dõi và đánh giá tiến trình điều trị là vô cùng cấp thiết và quan trọng [35], [76], [98].

Một chỉ điểm sinh học của xơ vữa động mạch lý tưởng nên có liên quan trực tiếp đến con đường tạo thành mảng vữa và viêm, có độ đặc hiệu cao và độ biến thiên sinh học thấp [88], [133].

- Protein phản ứng C (CRP)

Nhiều nghiên cứu ghi nhận protein phản ứng C là một trong những chất được sản sinh do đáp ứng cấp thời của cơ thể với các tổn thương viêm và huỷ hoại mô bất kể có nhiễm khuẩn không. Đáng chú ý là chất protein phản ứng C ít bị ảnh hưởng bởi một số thuốc điều trị như cortisone và nồng độ protein phản ứng C giảm dần khi tổn thương tại chỗ không còn nữa.

Trong thiếu máu cục bộ não, có các dấu hiệu viêm đỏ là sự tăng các cytokin và protein phản ứng C. Những nghiên cứu gần đây cho thấy mức protein phản ứng C tăng cao có liên quan đến tiên lượng gần của bệnh nhân TBMMN. Mario Di Napoli và cs nghiên cứu về ảnh hưởng của protein phản ứng C lên tiên lượng của bệnh nhân TBMMN lần đầu trong vòng một năm cho thấy giá trị protein phản ứng C tăng cao có liên quan với mức độ nặng của bệnh. Sau theo dõi một năm còn cho thấy nhóm có protein phản ứng C cao có tỉ lệ tử vong tăng rõ rệt bất kể các phương pháp điều trị trong thời gian theo dõi [95].

Nghiên cứu của Lê Chuyên và cộng sự [2] cho thấy nồng độ protein phản ứng C huyết thanh ở bệnh nhân nhồi máu não cao hơn nhóm chứng ($14,64 \pm 11,33$ mg/L so với $3,99 \pm 2,97$ mg/L). Kích thước tổn thương nhồi máu càng lớn thì nồng độ protein phản ứng C càng tăng.

Với kỹ thuật định lượng protein phản ứng C siêu nhạy (hypersensitive C Reaction Protein - hs CRP), việc dự phòng bệnh tim mạch đã đạt được những bước tiến mới vì đã phát hiện protein phản ứng C ở mức độ rất thấp.

Protein phản ứng C có vai trò trong tiên lượng nhồi máu não nhưng không có giá trị trong chẩn đoán, vì chỉ điểm này phản ánh hiện tượng viêm hệ thống và có độ biến thiên sinh học lớn [110], [135].

- Myeloperoxidase (MPO)

Là một glycoprotein được tiết ra từ các bạch cầu đa nhân trung tính bị kích hoạt. MPO là enzym của tiêu thể của bạch cầu trung tính có tác dụng cho xúc tác phản ứng giữa H_2O_2 và ion Cl^- để tạo ra hypochlorite, là chất có tác dụng diệt khuẩn

rất mạnh. MPO có một vai trò quan trọng trong sinh bệnh học của xơ vữa động mạch và cơ chế viêm [110].

Kết quả nghiên cứu của Phan Thị Phương, Hoàng Khánh về nồng độ MPO ở nhóm bệnh nhân nhồi máu não ($145,44 \pm 144,71$ pmol/L), cao hơn hẳn nhóm chứng ($46,33 \pm 12,31$ pmol/L, với $p < 0,001$), với giá trị nhỏ nhất 29,6 pmol/L và giá lớn nhất trị 775,3 pmol/L. Có mối tương quan thuận mức độ vừa giữa nồng độ MPO và kích thước thương tổn (với $r = 0,415$, $p = 0,007$, $y = 19,03x + 77,16$). Các tác giả kết luận: nồng độ MPO huyết tương được thống kê cao hơn đáng kể ở những bệnh nhân sau khi mắc đột quỵ thiếu máu não cục bộ so với nhóm chứng [26].

MPO có liên quan đến nguy cơ nhồi máu não nhưng vai trò trực tiếp của nó liên quan đến sinh bệnh học vẫn chưa rõ ràng. MPO được đề xuất như một chỉ điểm tiềm năng cho nhồi máu não chứ không phải là chỉ điểm của chẩn đoán viêm mạch máu.

Hầu hết các chỉ điểm phản ánh hiện tượng viêm hệ thống (ví dụ hs-CRP là chất phản ứng giai đoạn cấp) đều phụ thuộc vào sự hiện diện của nhiễm khuẩn, các rối loạn dạng thấp, béo phì.... Hơn nữa, protein phản ứng C có độ biến thiên sinh học lớn ngay trong mỗi cá thể, vì thế việc định lượng nhắc lại theo thời gian là một vấn đề cần phải lưu ý do sự biến thiên rất lớn của nó [105], [111].

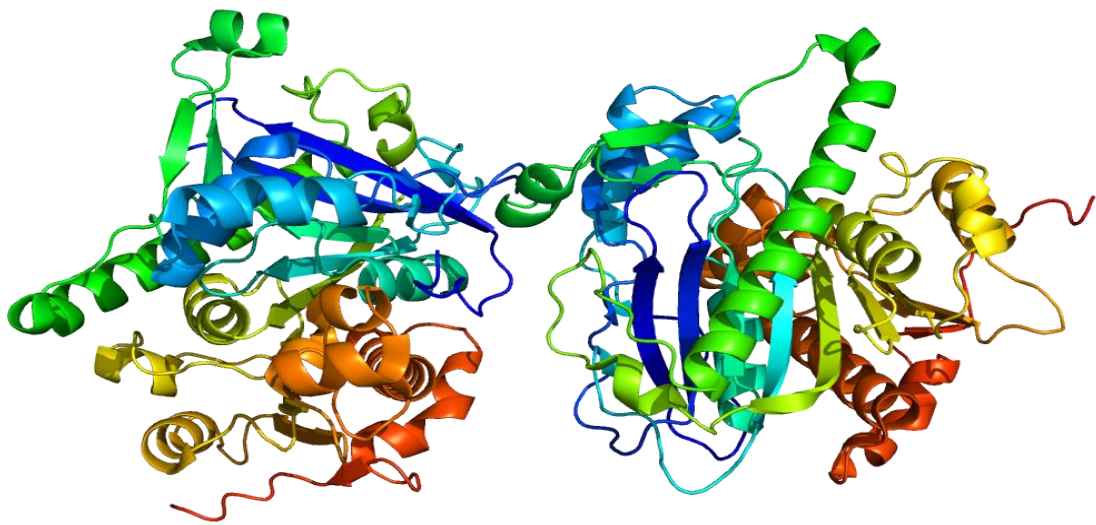
Một chỉ điểm sinh học viêm mới phát hiện gần đây có độ đặc hiệu cho mạch máu là Lp-PLA2. Chỉ điểm sinh học này hầu như là chất duy nhất nhờ tính đặc hiệu cao của nó, tham gia vào tiến trình viêm của mảng vữa. Điều này cùng với độ biến thiên sinh học thấp làm cho Lp-PLA2 trở thành một chỉ điểm sinh học hứa hẹn để đánh giá xơ vữa động mạch, dự báo nguy cơ nhồi máu não.

1.4. TỔNG QUAN VỀ LIPOPROTEIN-ASSOCIATED PHOSPHOLIPASE A2

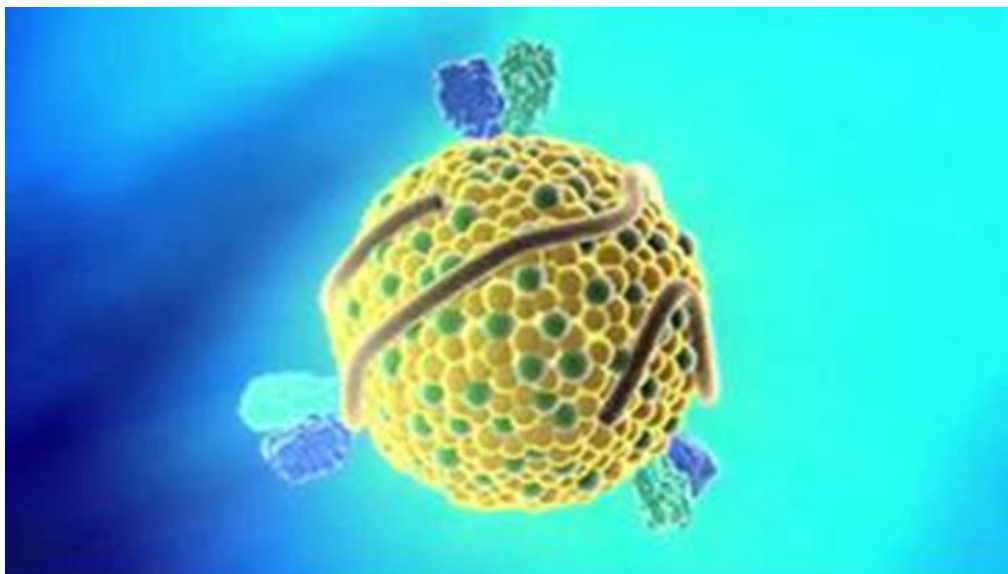
1.4.1. Cấu tạo của Lipoprotein-Associated Phospholipase A2

Lipoprotein-Associated Phospholipase A2 (Lp-PLA2) và vai trò của nó được biết đến là một chất chỉ điểm sinh học mới trong xơ vữa động mạch và viêm mạch máu được nghiên cứu trong vài năm gần đây. Lp-PLA2 là một enzym có trọng lượng phân tử 45,4 kDa (kilodalton) và là một thành viên của gia đình

enzym phospholipase A2. Các tế bào đơn nhân, đại thực bào, tế bào lympho T, dưỡng bào (mast cell) và tế bào gan là những nguồn chủ yếu sản sinh enzym Lp-PLA2. Những tế bào này có liên quan đến bệnh sinh tạo vữa thành động mạch và tiến trình tới xơ vữa động mạch. Ở người, Lp-PLA2 được liên kết chủ yếu với LDL-C (80%), Lp-PLA2 liên kết ít với HDL-C (15-20%) và gắn kết không đáng kể với cholesterol lipoprotein tỷ trọng rất thấp (very low density lipoprotein cholesterol) [110], [139].



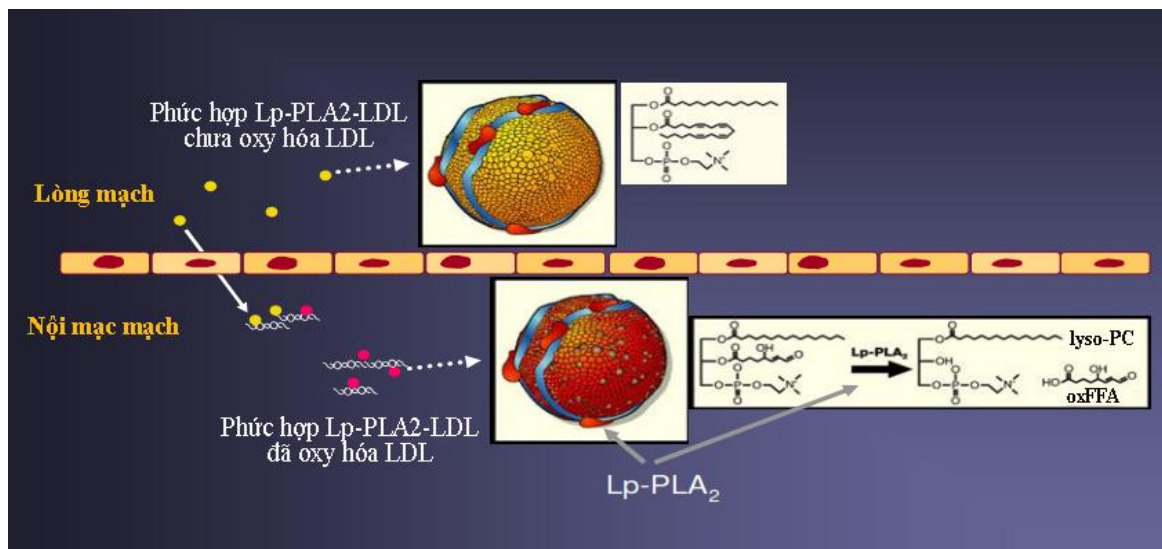
Hình 1.2. Cấu trúc phân tử Lp-PLA2 [55]



Hình 1.3. Lp-PLA2 liên kết với phân tử LDL-C [139]

1.4.2. Cơ chế bệnh sinh xơ vữa động mạch của Lipoprotein-Associated Phospholipase A2

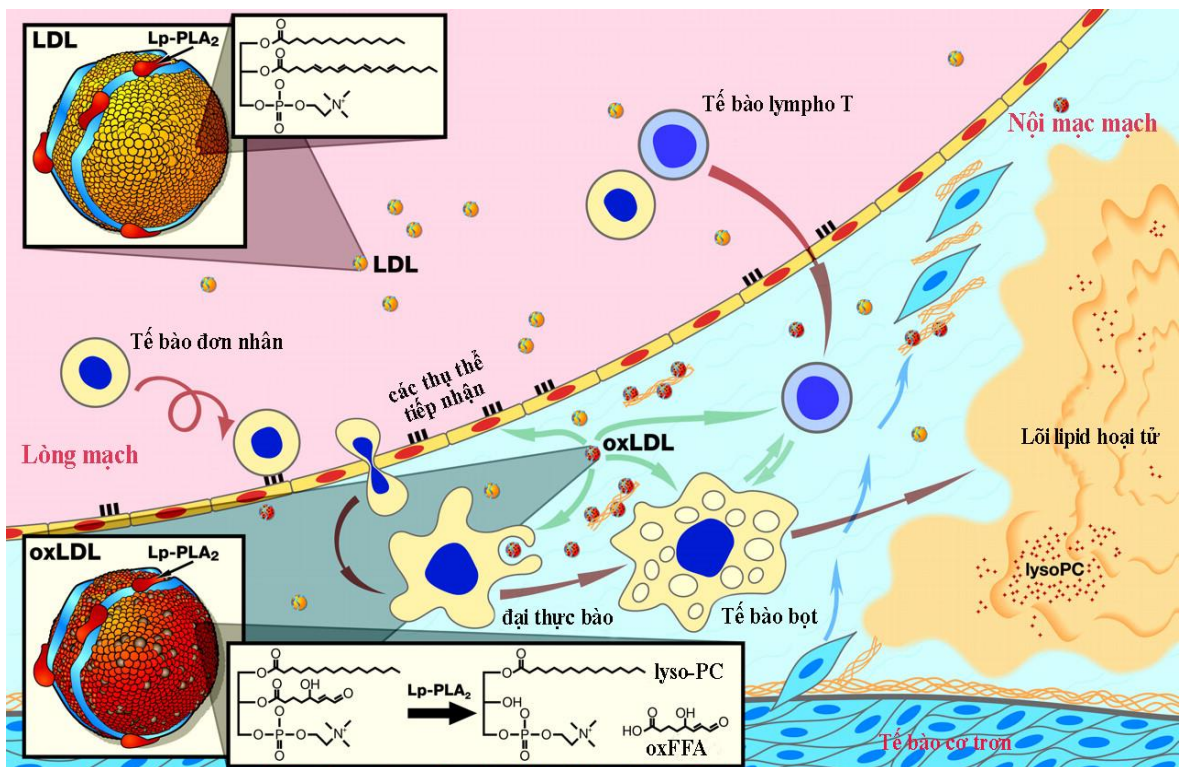
Ban đầu, sự liên kết của Lp-PLA₂ với các lipoprotein LDL và HDL xảy ra trong lòng mạch khi chúng cùng lưu hành trong máu, tuy nhiên lúc này lipoprotein LDL vẫn chưa bị biến đổi khi gắn kết với Lp-PLA₂. Sự liên kết thực sự có ý nghĩa và có hoạt tính sinh học khi phức hợp Lp-PLA₂-LDL xâm nhập vào lớp nội mạc mạch máu. Lúc này sẽ có sự oxy hóa thành phần phospholipid của hạt LDL và enzym này được cung cấp chất nền để hoạt động. Khi các phospholipid bị oxy hóa ở hạt LDL thì Lp-PLA₂ sẽ hoạt hóa nhanh chóng bằng cách phân tách một trong các axit béo đến vị trí *sn*-2 của phân nửa phân tử glycerol (một rượu đa chức và là thành phần quan trọng của chất béo) và giải phóng hai chất trung gian hóa học có hoạt tính mạnh là lysophosphatidylcholine (lyso-PC) và oxidized free fatty acid (oxFFA) tức axit béo tự do đã oxy hóa (Hình 1.4). Nói cách khác, Lp-PLA₂ thủy phân mối liên kết ester của phân tử LDL đã oxy hóa để tạo ra hai chất trung gian hóa học tiền viêm có hoạt tính sinh học mạnh là lyso-PC và oxFFA. Sau đó tiến trình tiền viêm sẽ được bắt đầu [84], [130], [139].



Hình 1.4. Con đường chuyển hóa Lp-PLA₂ khi liên kết với LDL-C [139]

Lyso-PC có ái lực hóa học mạnh với các tế bào đơn nhân và tế bào lympho T nên có khả năng gây hóa ứng động tế bào đơn nhân bằng cách gia tăng số lượng thụ thể (receptor) của các phân tử kết dính hiện diện trên bề mặt lớp nội mạc mạch máu

nhằm thu hút nhiều tế bào đơn nhân thâm nhập vào nội mạc mạch. Khi đã vào trong nội mạc mạch, tế bào đơn nhân chuyển dạng thành đại thực bào và thực bào các phức hợp Lp-PLA₂-LDL mà LDL ở đó đã được oxy hóa tạo thành tế bào bọt (foam cell). Các tế bào bọt được tạo thành ngày càng nhiều sẽ kết tập với nhau tạo thành vệt mỡ (fatty streak) và theo thời gian sẽ phát triển thành mảng xơ vữa động mạch (hình 1.5) [92], [93], [139].

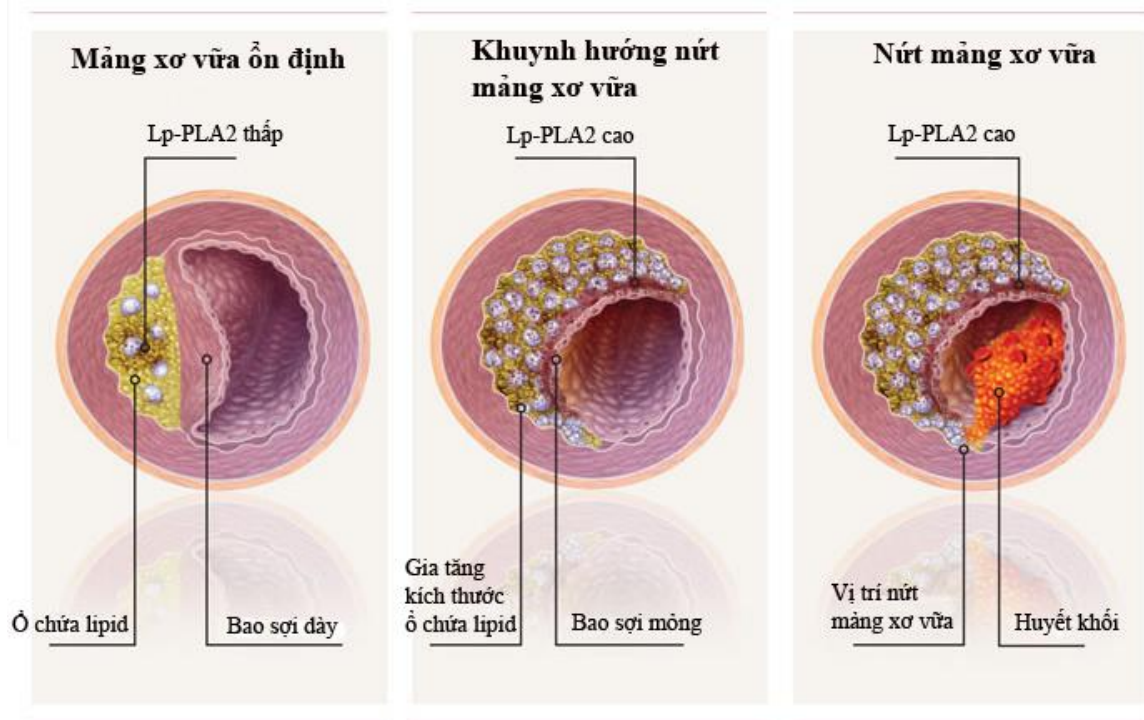


Hình 1.5. Lp-PLA₂ và quá trình sinh xơ vữa động mạch [139]

Lyso-PC là nhân tố chính thúc đẩy quá trình rối loạn chức năng nội mạc mạch máu, kích thích các đại thực bào tăng sinh và gây ra quá trình chết tế bào ở các tế bào cơ trơn mạch máu [139]. Lyso-PC còn có thể kích thích sản xuất tại chỗ metalloproteinase nên từ đó làm mỏng đi phần vỏ xơ của mảng vữa và làm mất tính toàn vẹn về mặt cấu trúc của mảng vữa, thông qua phá hủy các collagen nên gây tăng nguy cơ vỡ mảng vữa [47], [84], [110].

Tại các mảng vữa, Lp-PLA₂ hiện diện chủ yếu trong các lõi lipid hoại tử, quanh các mảng vữa không ổn định dễ nứt vỡ cũng như quanh các mảng vữa đã vỡ và hiện diện mức độ ít trong các tổn thương ít tiến triển. Nồng độ Lp-PLA₂ tập

trung trong mảng xơ vữa càng cao thì mảng xơ vữa càng có khuynh hướng mất tính ổn định, gây nguy cơ nứt vỡ mảng xơ vữa về sau tạo huyết khối bám thành trong lòng mạch, từ đó gây tắc nghẽn lòng mạch (Hình 1.6).



Hình 1.6. Tác động của nồng độ Lp-PLA2 lên mảng xơ vữa động mạch [110]

Tại nội mạch mạch máu, các đại thực bào và các tế bào bọt cũng có thể sản xuất tại chỗ nhiều Lp-PLA2, các Lp-PLA2 này có thể trở lại lòng mạch lưu hành trong máu. Tại mảng xơ vữa, Lp-PLA2 cũng có thể được phóng thích lại vào tuần hoàn máu [79], [139]. Như vậy sẽ có sự gia tăng nồng độ Lp-PLA2 trong máu tuần hoàn và từ đó có thể được định lượng.

Chính vì vậy, một tiến trình viêm liên quan đến xơ vữa động mạch có thể xảy ra khu trú tại thành mạch nhưng được báo hiệu bằng cách gia tăng mức độ hiện diện các chất chỉ điểm sinh học viêm vào hệ thống tuần hoàn. Điều này đã được chứng minh bởi sự hiện diện gia tăng nồng độ Lp-PLA2 ở người có xơ vữa động mạch chủ [139]. Nghiên cứu của Lavi và cộng sự cho thấy nồng độ Lp-PLA2 gia tăng trong máu lấy từ xoang vành của người có các mảng xơ vữa mạch vành đáng kể; tuy nhiên, khi không hiện diện mảng xơ vữa mạch vành thì nồng độ của Lp-PLA2 giảm xuống rõ rệt [88].

Từ những lý do trên, Lp-PLA2 được xem xét là một chất trung gian của tiến trình hình thành mảng vữa [139].

Nghiên cứu về sự biến đổi trong ngày của nồng độ Lp-PLA2, Leonard A. Kaminsky và cộng sự năm 2012 đã tiến hành nghiên cứu ở 10 người nam và 8 người nữ khỏe mạnh, tuổi từ 22 đến 76. Tất cả các đối tượng được lấy máu cách mỗi 4 giờ một lần và lấy trong vòng 24 giờ để định lượng nồng độ Lp-PLA2. Các tác giả nhận thấy nồng độ Lp-PLA2 biến đổi trong ngày là rất thấp và do đó đã đề nghị không cần lấy máu nhiều lần trong ngày để định lượng nồng độ Lp-PLA2 [82].

1.4.3. Lipoprotein-Associated Phospholipase A2 và đáp ứng viêm trong hệ thần kinh trung ương

Các nghiên cứu gần đây đã giúp nhìn rõ vai trò quan trọng của Lp-PLA2 trong việc đánh giá các chức năng bình thường cũng như các quá trình bệnh lý bên trong hệ thần kinh trung ương. Tất cả các nhóm chính của Lp-PLA2 đều xuất hiện bên trong hệ thần kinh trung ương.

Sự tắc nghẽn dòng máu trong trường hợp đột quỵ thiếu máu não sẽ khởi động rất nhiều các biến đổi về mặt sinh lý và sinh hóa, bao gồm sự sụt giảm nguồn năng lượng một cách nhanh chóng, sự bài xuất ra các amin trung gian hóa học loại kích thích, khởi động quá trình khử cực màng tế bào thần kinh, và sự đi vào tế bào của dòng ion Ca^{2+} . Rất nhiều những sự thay đổi này sẽ dẫn đến sự tăng các kích lực oxy-hóa, dẫn đến sự tạo thành của các chủng oxy phản ứng (ROS), là những yếu tố quan trọng có liên quan đến sự chết muộn của tế bào thần kinh [124].

Các tế bào sao là tế bào chính trong hệ thần kinh trung ương, đóng rất nhiều vai trò chức năng quan trọng trong việc cung cấp nguồn dinh dưỡng đến các tế bào thần kinh, điều hòa nội mô Canxi, và điều hòa sự dẫn truyền tín hiệu thần kinh, cũng như điều hòa chức năng bảo vệ của vật chủ. Các tế bào sao đã được chứng minh là có chứa tất cả những nhóm lớn của PLA2. Bên cạnh tế bào sao, người ta biết rất ít về Lp-PLA2 trong các dạng tế bào thần kinh đệm khác, chẳng hạn như các tế bào vi thần

kinh đệm và các tế bào thần kinh đệm ít nhánh. Các tế bào vi thần kinh đệm là các tế bào miễn dịch và có rất nhiều các tính chất giống với các tế bào đại thực bào và tế bào sao. Trong các tế bào vi thần kinh đệm N9, các chất ức chế Lp-PLA2 có thể dẫn đến sự bài tiết TNF-alpha do LPS kích ứng, điều này cho thấy có sự liên quan của Lp-PLA2 trong con đường cytokin [43], [125].

Các phospholipid trên màng của hệ thần kinh trung ương rất giàu các acid béo đa nối đôi (PUFA). Chuyển hóa của các acid béo đa nối đôi được PLA2 và acyltransferase kiểm soát một cách chặt chẽ – được biết dưới tên gọi chu trình acyl hóa – khử acyl-hóa [124].

Các nghiên cứu cho thấy Lp-PLA2 có liên quan đến quá trình biến đổi oxy-hóa của LDL, một quá trình có thể dẫn đến sự hình thành của mảng xơ vữa và tạo ra các phân tử tiền viêm. Những phân tử này có thể huy động các đại thực bào có thể góp phần vào sự hình thành của mảng xơ vữa [84], [110].

Thiếu máu não cục bộ thoáng qua có thể dẫn đến tăng đáng kể hoạt động của Lp-PLA2. Nồng độ tăng của Lp-PLA2 có thể khởi động một chuỗi các phản ứng viêm.

Sự tăng nồng độ của Lp-PLA2 là chỉ điểm của quá trình viêm mạch có liên quan đến sự hình thành của mảng vữa bên trong mạch máu. Do 68% các trường hợp đột quỵ não và nhồi máu cơ tim có nguyên nhân do cục máu đông, không phải do tình trạng hẹp mạch máu và 50% những trường hợp nhồi máu cơ tim xảy ra ở những bệnh nhân có các giá trị cholesterol bình thường, cho nên Lp-PLA2 hiện tại đã được sử dụng cùng với các xét nghiệm cao cấp khác về lipoprotein [46].

Lp-PLA2 là một chỉ điểm đặc hiệu của quá trình viêm bên trong mảng vữa, có thể đóng một vai trò trực tiếp trong sự hình thành của những mảng xơ vữa có nguy cơ cao bị vỡ. Ngược lại với những yếu tố nguy cơ truyền thống, việc định lượng lipid, và hầu hết các xét nghiệm hình ảnh học mạch máu khác không đánh giá một cách trực tiếp về nguy cơ thiếu máu cấp tính trong thành mạch máu [110], [111], [130].

Nồng độ Lp-PLA2 tăng, cùng với các chất trung gian lipid khác trong các tế bào sao phản ứng, có liên quan đến sự tăng đáp ứng viêm được quan sát thấy trong suốt giai đoạn này của thiếu máu não [43].

1.4.4. Các yếu tố ảnh hưởng đến nồng độ Lipoprotein-Associated Phospholipase A2

1.4.4.1. Nguyên nhân tăng Lp-PLA2 máu

- Di truyền: Nghiên cứu của Persson M. ở Thụy Điển cho thấy những người da trắng trung niên, gen PLA2G7 có ảnh hưởng đến nồng độ Lp-PLA2 [108]. Nghiên cứu của Xu Liu và cs (2014) ghi nhận A379V trong gen PLA2G7 đóng góp gây nhồi máu não ở dân số miền Bắc Trung Quốc [137].

- Thói quen:

+ Hút thuốc: Nghiên cứu ATTICA ở Hy Lạp cho thấy hút thuốc liên quan với gia tăng xơ vữa động mạch của Lp-PLA2 và làm giảm chống xơ vữa của HDL-Lp-PLA2. Những kết quả này hỗ trợ hơn nữa vai trò của hút thuốc lá như là nguyên nhân quan trọng cần tránh đối với bệnh tim mạch [78], [126].

+ Uống nhiều rượu: Uống nhiều rượu và uống kéo dài làm tăng còn uống vừa phải làm giảm Lp-PLA2 [40].

- Tuổi: Tăng Lp-PLA2 liên quan đến tuổi, nhiều nghiên cứu dịch tễ cho biết có sự tương quan người lớn tuổi và tăng nồng độ Lp-PLA2 [53].

- Thay đổi hormon: Nghiên cứu Women's Health Initiative (WHI) đánh giá nguy cơ đột quỵ não do tăng nồng độ Lp-PLA2 ở phụ nữ mãn kinh cao hơn ở nhóm chúng. Điều trị bổ sung oestrogen/progestogen hay oestrogen làm giảm Lp-PLA2. Trước mãn kinh phụ nữ rất ít mắc các bệnh lý tim mạch, nhưng sau mãn kinh tỷ lệ mắc bệnh gia tăng cùng với tăng nồng độ Lp-PLA2 [131].

- Bệnh đái tháo đường: Những phát hiện về vai trò của Lp-PLA2 trong bệnh mạch vành và bệnh lý mạch máu đã cuốn hút sự chú ý của các chuyên gia ĐTD vì bệnh ĐTD thường gây xơ vữa động mạch. Nghiên cứu của Nelson T.L và cs (2010) trên bệnh nhân đái tháo đường typ 2 cho thấy ĐTD có mối tương quan đáng kể với Lp - PLA2, khi chưa điều chỉnh với (OR 1,68 95% CI 1,31-2,15) hoặc điều chỉnh (OR 1,67 95% CI 1,30-2,13). Persson M và cs (2007) nghiên cứu mối liên quan giữa Lp-PLA2 và hội chứng chuyển hóa trong 4.480 bệnh nhân ĐTD không có tiền sử bệnh mạch vành, kết quả Lp-PLA2 cao hơn bình thường ở bệnh nhân ĐTD. Lp-PLA2 đã được coi là một dấu hiệu dự báo rối loạn chức năng nội mô ở những bệnh nhân đái tháo đường [68], [74], [107].

1.4.4.2. Nguyên nhân giảm Lp-PLA2 máu

Nồng độ Lp-PLA2 có thể giảm khi điều trị với các thuốc hạ lipid máu như statin, niacin, fenofibrat, acid béo omega-3 và ezetimib. Tuy nhiên, chưa có dữ liệu nào về nồng độ đích khi điều trị với các thuốc trên để cải thiện hậu quả lâm sàng. Hiện nay, chất ức chế Lp-PLA2 đang được nghiên cứu [60], [79], [84].

1.5. TÌNH HÌNH NGHIÊN CỨU LIPOPROTEIN-ASSOCIATED PHOSPHOLIPASE A2 Ở BỆNH LÝ NHỒI MÁU NÃO

1.5.1. Nghiên cứu nước ngoài

Vào năm 2005, Cục Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ (FDA) đã công nhận xét nghiệm nồng độ Lp-PLA2 giúp đánh giá những bệnh nhân có nguy cơ cao bị đột quỵ não do thiếu máu và mới đây tháng 12 năm 2014 đã chấp nhận thêm xét nghiệm hoạt độ Lp-PLA2 nhằm giúp dự báo nguy cơ mắc bệnh mạch vành và nhồi máu não trong tương lai [63], [83].

Bảng 1.1. Các nghiên cứu nồng độ Lp-PLA2 và đột quỵ não [63]

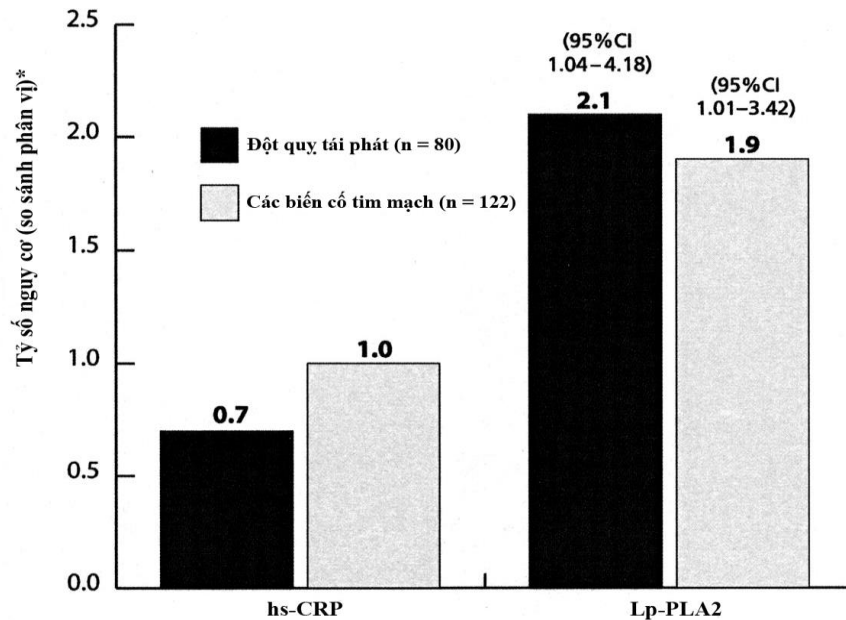
Nghiên cứu đột quỵ não	Năm	Đối tượng	Bệnh/chứng	Tỷ số nguy cơ (HR) giữa nhóm phân vị Lp-PLA2 cao so với nhóm phân vị thấp (KTC 95%)
Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) [40]	2005	Người lớn khỏe mạnh 45-64 tuổi	194/766	1,93 (1,14 – 3,23)
Rotterdam [104]	2005	Phụ nữ và nam giới khỏe mạnh 55 tuổi	110/1820	1,97 (1,16 – 3,28)
Furie và cộng sự [59]	2007	Đột quỵ não trong 6 tháng sau cơn thiếu máu não thoáng qua hoặc đột quỵ não lần đầu	685/586	Lp-PLA2 dự báo có ý nghĩa nguy cơ tái phát đột quỵ não trong 6 tháng
Malmo Diet and Cancer Study [109]	2008	Phụ nữ và nam giới khỏe mạnh 45-69 tuổi	152/5047	1,92 (1,20-3,10)
Northern Manhattan Stroke Study (NOMAS) [53]	2009	Bệnh nhân trên 40 tuổi đột quỵ não lần đầu	Mẫu 467	Lp-PLA2 gây tăng 2,1 lần nguy cơ đột quỵ não tái phát

Nghiên cứu thuần tập bệnh chứng nguy cơ xơ vữa trong cộng đồng (Atherosclerosis Risk in Community/ARIC) ở nhóm dân số trong độ tuổi từ 45 đến 64. Nồng độ Lp-PLA2 và protein phản ứng C được định lượng để đánh giá vai trò dự báo nguy cơ đột quỵ não trong tương lai. Tổng cộng 194 trường hợp đột quỵ não trong thời gian theo dõi và 766 trường hợp không bị đột quỵ não, thời gian theo dõi từ 6 đến 8 năm. Nồng độ LDL là tương đương nhau giữa nhóm đột quỵ và không đột quỵ lần lượt là 136,6 mg/dL và 132 mg/dL. Ngược lại, có sự chênh lệch nồng độ Lp-PLA2 trong nhóm tam phân vị trên so với nhóm tam phân vị được tham chiếu trong dự báo đột quỵ, tỷ số nguy cơ HR là 1,93 và có ý nghĩa thống kê với $p = 0,01$. Nồng độ Lp-PLA2 đã được điều chỉnh với các yếu tố khác gồm tuổi, giới, chủng tộc, tình trạng hút thuốc lá hiện tại, huyết áp tâm thu, đái tháo đường, nồng độ LDL, HDL và hs-CRP. Các tác giả đã nhận định nồng độ Lp-PLA2 là yếu tố có thể dự báo được nguy cơ đột quỵ não trong tương lai, độc lập với nồng độ của LDL [40].

Nghiên cứu Rotterdam dựa trên cộng đồng nhằm đánh giá ảnh hưởng bởi tăng nồng độ Lp-PLA2 đối với nguy cơ đột quỵ. Thời gian theo dõi khoảng 6,4 năm đối với nhóm đột quỵ do thiếu máu não và 7,2 năm đối với nhóm bệnh mạch vành. Nhóm nghiên cứu 1.820 người được lựa chọn ngẫu nhiên, trong đó có 308 bệnh nhân bị bệnh mạch vành và 110 bệnh nhân bị đột quỵ não. Các khoảng tứ phân vị của Lp-PLA2 hoạt độ được dùng để đánh giá dựa trên tỷ số nguy cơ (HR). Khi so sánh với nhóm tứ phân vị thứ nhất thì tỷ số nguy cơ (được điều chỉnh theo tuổi và giới) ở nhóm tứ phân vị thứ hai, ba và bốn lần lượt là 1,06; 1,56 và 1,97 ($p = 0,02$). Sau khi điều chỉnh với các yếu tố nguy cơ tim mạch thì tỷ số nguy cơ lần lượt là 1,08; 1,58 và 1,97 ($p = 0,03$). Kết quả nghiên cứu cho thấy nồng độ Lp-PLA2 là yếu tố dự báo độc lập đột quỵ não. Nồng độ cholesterol toàn phần và cholesterol không phải HDL giống nhau ở các bệnh nhân đột quỵ so với nhóm chứng [104].

Nghiên cứu Northern Manhattan Stroke Study (NOMAS) dựa trên quần thể nghiên cứu gồm 467 người trên 40 tuổi bị đột quỵ lần đầu, nhằm đánh giá nồng độ Lp-PLA2 tại thời điểm đột quỵ có giúp dự báo nguy cơ đột quỵ não tái phát và các biến cố tim mạch. 90% các đối tượng được lấy máu trong vòng sáu ngày sau khởi phát đột quỵ lần đầu và xét nghiệm hs-CRP, Lp-PLA2 được thực hiện [53]. Kết quả

ngiên cứu cho thấy nồng độ hs-CRP dự báo nguy cơ tử vong nhưng không phải yếu tố dự báo tốt về nguy cơ đột quỵ (HR = 0,7; KTC 95% 0,34–1,32). Ngược lại, nồng độ Lp-PLA2 cho nguy cơ đột quỵ tái phát gấp 2,1 lần (HR = 2,1; KTC 95% 1,04–4,18) (Hình 1.7).



Hình 1.7. Mối liên hệ giữa nồng độ Lp-PLA2 với nguy cơ đột quỵ tái phát [52]

Nghiên cứu của Furie và cộng sự tại Bệnh viện Đa khoa Massachusetts về nồng độ Lp-PLA2 ở những bệnh nhân bị đột quỵ do thiếu máu não cấp tính. Nghiên cứu so sánh 685 bệnh nhân bị đột quỵ do thiếu máu não trước đó có cơn thiếu máu não thoáng qua và 586 bệnh nhân đột quỵ não trước đó chưa có cơn thiếu máu não thoáng qua. Những bệnh nhân bị đột quỵ hoặc thiếu máu não thoáng qua được xét nghiệm Lp-PLA2 ở thời điểm bảy ngày sau khởi phát đột quỵ và sáu tháng sau đột quỵ não. Nồng độ Lp-PLA2 được định lượng bằng phương pháp so màu. Khi so sánh giá trị trung bình Lp-PLA2 tại thời điểm ban đầu và sau sáu tháng nhận thấy sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê, điều này cho thấy không có sự ức chế giảm hoạt động của Lp-PLA2 sau đột quỵ não như những gì quan sát thấy sau hội chứng vành cấp. Như vậy, nồng độ Lp-PLA2 là yếu tố dự báo có ý nghĩa nguy cơ tái phát đột quỵ não sớm trong sáu tháng và vẫn hoàn toàn có ý nghĩa khi được điều chỉnh đa biến với các yếu tố liên quan như đái tháo đường, tăng huyết áp, tăng lipid máu, rung nhĩ, hút thuốc lá và các thể đột quỵ [59].

Nghiên cứu Malmo Diet and Cancer study của Persson M. và cộng sự tiến hành tiến cứu 5.394 đối tượng nam và nữ khỏe mạnh tuổi từ 45 đến 69. Theo dõi trung bình mười năm ghi nhận 152 trường hợp bị đột quỵ do thiếu máu não và 195 trường hợp bị bệnh mạch vành. Các tác giả đưa ra kết luận nồng độ Lp-PLA2 tăng tương quan với gia tăng nguy cơ nhồi máu não (nguy cơ tương đối RR là 1,79; KTC 95% 1,16-2,76) và độc lập với các yếu tố nguy cơ tim mạch khác [109].

Ngoài ra, nghiên cứu thuần tập của Cojocar I.M và cộng sự đã nhận thấy giá trị của nồng độ Lp-PLA2 ở những bệnh nhân đột quỵ không do thuyên tắc mạch và có phản ứng viêm nặng. Đối tượng gồm 47 bệnh nhân nhồi máu não có phản ứng viêm nặng (tuổi trung bình $63 \pm 4,23$) so với 38 bệnh nhân nhồi máu não không có phản ứng viêm (tuổi trung bình $61 \pm 5,52$) và 114 người ở nhóm chứng lớn tuổi. Bệnh nhân nhồi máu não có phản ứng viêm nặng có nồng độ Lp-PLA2 cao hơn so với nhóm chứng (RR = 12,1; KTC 95% 6,22-19,33; $p < 0,0001$). Các tác giả đi tới kết luận rằng Lp-PLA2 dự báo mạnh mẽ nguy cơ nhồi máu não tái phát và gia tăng nguy cơ tử vong. Lp-PLA2 được sử dụng không chỉ để phân tầng nguy cơ đột quỵ não mà còn là mục tiêu điều trị [43].

1.5.2. Nghiên cứu trong nước

Tại Việt Nam nghiên cứu về Lp-PLA2 còn rất hạn chế. Hiện nay chúng tôi không tìm thấy nghiên cứu nào về vai trò nồng độ Lp-PLA2 đối với bệnh lý nhồi máu não. Hiện có một nghiên cứu về Lp-PLA2 trong bệnh lý mạch vành và một nghiên cứu trong bệnh lý tăng huyết áp có hội chứng chuyển hóa.

Nghiên cứu của Đoàn Quyết Dũng và cộng sự [5] tại Bệnh viện Trung ương Huế và Đại học Y Dược Huế về sự tương quan giữa nồng độ Lp-PLA2 và các yếu tố nguy cơ trên bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp. Tỷ lệ tăng Lp-PLA2 ở bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp là 73,2% và nồng độ Lp-PLA2 trung bình $33,07 \pm 26,67$ IU/ml cao hơn nồng độ Lp-PLA2 trung bình ở nhóm chứng là $14,04 \pm 1,1$ IU/ml, sự khác biệt hoàn toàn có ý nghĩa thống kê. Các tác giả đã nhận thấy có

mối tương quan giữa nồng độ Lp-PLA2 với LDL-C ($r = 0,53$; $p < 0,05$). Không có mối tương quan giữa nồng độ Lp-PLA2 với thang điểm Killip, glucose máu, cholesterol toàn phần và HDL-C.

Nghiên cứu của Đỗ Văn Hùng và cộng sự [12] tại Bệnh viện Trung ương Huế và Đại học Y Dược Huế về nồng độ Lp-PLA2 huyết thanh ở 50 bệnh nhân tăng huyết áp có hội chứng chuyển hóa và 30 bệnh nhân tăng huyết áp không có hội chứng chuyển hóa. Kết quả cho thấy nồng độ Lp-PLA2 trung bình ở nhóm bệnh nhân tăng huyết áp có hội chứng chuyển hóa là $46,92 \pm 8,06$ IU/ml cao hơn so với nhóm không có hội chứng chuyển hóa là $14,92 \pm 1,1$ IU/ml, sự khác biệt là có ý nghĩa thống kê. Ngoài ra có mối tương quan giữa nồng độ Lp-PLA2 với tăng huyết áp ($r = 0,46$; $p < 0,05$), glucose máu ($r = 0,34$; $p < 0,05$), HDL-C ($r = -0,76$; $p < 0,05$) và triglycerid ($r = 0,67$; $p < 0,05$).

Chương 2

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu gồm 234 người tuổi từ 18 tuổi trở lên, được phân chia thành hai nhóm: nhóm bệnh nhân nhồi máu não cấp (119 người) và nhóm chứng không bị nhồi máu não (115 người). Thời gian nghiên cứu từ tháng 10 năm 2011 đến tháng 12 năm 2014.

2.1.1. Nhóm bệnh

Gồm 119 bệnh nhân bị nhồi máu não cấp lần đầu (trong bảy ngày đầu sau khởi phát). Các bệnh nhân được điều trị nội trú tại Khoa Nội Tim mạch và Khoa Hồi sức cấp cứu Bệnh viện Trung ương Huế.

2.1.1.1. Tiêu chuẩn chẩn đoán nhồi máu não

- Lâm sàng: Dựa vào tiêu chuẩn lâm sàng về đột quỵ não của Tổ chức Y tế Thế giới năm 1989 [8], [10].

- + Có các triệu chứng thần kinh khu trú
- + Triệu chứng đó xảy ra đột ngột.
- + Triệu chứng kéo dài trên 24 giờ
- + Không bị chấn thương sọ não
- Cận lâm sàng:

Kết quả chụp cắt lớp vi tính sọ não có vùng mô não giảm tỷ trọng thuộc khu vực tưới máu của động mạch não tương ứng.

2.1.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ

- Chúng tôi không đưa vào nghiên cứu những đối tượng không tình nguyện hoặc gia đình không cho phép tham gia nghiên cứu.

- Nhồi máu do nguồn truyền tắc từ tim (bệnh nhân rung nhĩ, nhồi máu cơ tim vừa mới xảy ra, bệnh lý van tim, thay van tim hay viêm nội tâm mạc).

- Nhồi máu não chuyển dạng xuất huyết não, nhồi máu do huyết khối tĩnh mạch, bóc tách động mạch hay nhồi máu não vùng giao thủy.

- Nhồi máu do nguyên nhân khác: huyết học, viêm động mạch Takayasu, bệnh Moyamoya, bệnh lý nhiễm khuẩn.

- Bệnh nhân đang điều trị với các thuốc hạ lipid máu như: statin, niacin, fenofibrat, acid béo omega-3 và ezetimib... do các thuốc này có thể làm thay đổi nồng độ Lp-PLA2.

- Bệnh nhân mắc bệnh miễn dịch, bệnh lý ác tính, phụ nữ có thai.

2.1.2. Nhóm chứng

Gồm 115 người tuổi từ 18 tuổi trở lên, đến khám sức khỏe tại khoa Khám bệnh Bệnh viện Trung ương Huế.

Tiêu chuẩn chọn:

- Độ tuổi và tỷ lệ giới tính tương đương với nhóm bệnh.
- Cùng sống trong vùng dịch tễ (khu vực miền Trung).
- Không phân biệt nghề nghiệp và trình độ học vấn.
- Tình nguyện tham gia nghiên cứu.

Tiêu chuẩn loại trừ:

- Tiền sử bệnh lý đột quỵ não.
- Có dấu hiệu bệnh lý nhiễm khuẩn, viêm.
- Có sử dụng các thuốc hạ lipid máu.
- Phát hiện mắc bệnh miễn dịch, bệnh lý ác tính, phụ nữ mang thai.

2.2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

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

2.2.2. Công thức tính cỡ mẫu: theo công thức tính cỡ mẫu ước lượng một tỷ lệ.

$$N = Z_{1-\alpha/2}^2 \cdot \frac{p(1-p)}{d^2}$$

Trong đó:

Z : với mức ý nghĩa $\alpha = 5\%$ thì $Z_{1-\alpha/2} = 1,96$.

p : tỷ lệ của một nghiên cứu trước đó.

Theo nghiên cứu của Cojocar I.M, tỷ lệ tăng nồng độ Lp-PLA2 ở bệnh nhân NMN cấp là 79%) [43], do đó chọn $p = 0,79$.

d : là độ chính xác mong muốn. Trong nghiên cứu này, chúng tôi chọn $d = 0,08$.

Áp dụng vào công thức ta có:

$$n_{Lp-PLA2} = 1,96^2 \cdot \frac{0,79 (1 - 0,79)}{0,08^2} \approx 100$$

Như vậy, cỡ mẫu nghiên cứu cần tối thiểu 100 bệnh nhân. Thực tế, chúng tôi tiến hành nghiên cứu 119 bệnh nhân.

2.2.3. Các bước tiến hành nghiên cứu

2.2.3.1. Các thăm dò lâm sàng và cận lâm sàng thực hiện trong nghiên cứu

- Khám lâm sàng thực hiện tại Khoa Nội Tim mạch, Khoa Hồi sức cấp cứu , Khoa Khám bệnh tại Bệnh viện Trung ương Huế.

- Các xét nghiệm công thức máu, sinh hóa, siêu âm động mạch cảnh và chụp cắt lớp vi tính sọ não được thực hiện tại Khoa Huyết học, Khoa Hóa sinh và Khoa Thăm dò chức năng và Khoa Chẩn đoán hình ảnh Bệnh viện Trung ương Huế.

- Định lượng nồng độ Lp-PLA2 và hs-CRP huyết thanh được thực hiện tại Khoa Hóa sinh Bệnh viện Trung ương Huế.

Cụ thể

+ Đối với nhóm bệnh nhân bị nhồi máu não

Các bệnh nhân vào viện trong thời gian 7 ngày đầu sau khởi phát đột quỵ não sẽ được khai thác bệnh sử, tiền sử các yếu tố nguy cơ, khám lâm sàng ghi nhận các triệu chứng cơ năng và thực thể, đánh giá mức độ rối loạn ý thức theo thang điểm Glasgow và mức độ nặng đột quỵ theo thang điểm đột quỵ của Viện Sức khỏe Quốc gia Hoa Kỳ, làm các xét nghiệm cơ bản gồm công thức máu, bilan lipid máu, glucose máu, ure, creatinin máu, điện tâm đồ. Tiến hành lấy mẫu huyết thanh gửi xét nghiệm tại khoa Hóa sinh để định lượng nồng độ Lp-PLA2 và hs-CRP.

Sau đó bệnh nhân được chỉ định chụp cắt lớp vi tính sọ não. Nếu kết quả chụp cho thấy hình ảnh nhồi máu não, chúng tôi đưa bệnh nhân vào nhóm nghiên

cứu. Nếu kết quả chụp là chảy máu não hoặc các tổn thương não khác thì không đưa vào nghiên cứu. Nếu kết quả chụp chưa thấy tổn thương, chúng tôi tiến hành chụp cắt lớp vi tính sọ não lại sau 48 – 72 giờ.

Một số bệnh nhân nhồi máu não khi tình trạng lâm sàng ổn định sẽ được chỉ định siêu âm động mạch cảnh để đánh giá bề dày lớp nội trung mạc.

Kết quả chụp cắt lớp vi tính và siêu âm được đánh giá bởi các bác sĩ của chuyên khoa Chẩn đoán hình ảnh.

+ Đối với nhóm chứng không bị nhồi máu não:

Đối tượng nghiên cứu được khám lâm sàng, đo các chỉ số nhân trắc, làm xét nghiệm bilan lipid máu, glucose máu, tiến hành lấy mẫu huyết thanh gửi xét nghiệm tại khoa Hóa sinh để định lượng nồng độ Lp-PLA2 và hs-CRP.

2.2.3.2. Lập bệnh án theo mẫu bệnh án nghiên cứu (Phụ lục 3)

2.2.3. Các biến số và một số tiêu chuẩn được áp dụng trong nghiên cứu

2.2.3.1. Tuổi

Tuổi tính theo năm và được phân thành hai nhóm tuổi là < 60 tuổi và ≥ 60 tuổi.

2.2.3.2. Giới tính

Giới tính được phân thành hai nhóm là nam và nữ.

2.2.3.3. Uống rượu

Có uống rượu và không uống rượu (chúng tôi chỉ chọn những bệnh nhân uống > 2 drinks (cữ)/ngày (1 drink = 14g rượu tương đương 355 ml bia hoặc 148 ml rượu vang đỏ hoặc 40 ml rượu mạnh) [34], [134].

2.2.3.4. Hút thuốc lá

Định nghĩa hút thuốc lá theo Tổ chức Khảo sát Sức khỏe Hoa Kỳ [42]:

Có hút thuốc: là những người đã hút ít nhất 100 điều thuốc và hiện tại còn đang hút.

Không hút thuốc: là những người chưa bao giờ hút thuốc lá, hoặc đã từng hút ít hơn 100 điều thuốc, hoặc trước đây có hút nhưng đã bỏ thuốc lá trên 5 năm.

2.2.3.5. Chỉ số khối cơ thể

Tiến hành đo chiều cao và cân nặng của bệnh nhân bằng thước đo mẫu được gắn với cân bàn (sử dụng cân bàn hiệu TZ 20).

Đơn vị biểu thị: cân nặng = kg, chiều cao = m

Chỉ số khối cơ thể được tính toán dựa theo công thức:

$$\text{BMI} = \text{cân nặng}/(\text{chiều cao})^2$$

Bảng 2.1. Tiêu chuẩn chẩn đoán béo phì cho người Châu Á [4]

Phân loại		BMI (kg/m ²)
Gầy		< 18,5
Bình thường		18,5 – 22,9
Béo phì (≥ 23)	Tăng cân	23 – 24,9
	Béo phì độ 1	25 – 29,9
	Béo phì độ 2	≥ 30

2.2.3.6. Huyết áp

Sử dụng máy đo huyết áp đồng hồ hiệu ALPKA 2 do Nhật Bản sản xuất. Bệnh nhân nằm nghỉ 15 phút trước khi đo. Chọn huyết áp tay trái làm chuẩn, đo ba lần và lấy trung bình cộng giữa ba lần đo.

Bảng 2.2. Phân loại tăng huyết áp theo khuyến cáo của Hội Tăng huyết áp Việt Nam năm 2014 [20]

Phân loại	HATT (mmHg)	HATTr (mmHg)
Huyết áp tối ưu	< 120	< 80
Huyết áp bình thường	< 130	< 85
Huyết áp bình thường cao	130 - 139	85 - 89
THA độ 1	140 - 159	90 - 99
THA độ 2	160 - 179	100 - 109
THA độ 3	≥ 180	≥ 110
THA tâm thu đơn độc	≥ 140	< 90

Tiêu chuẩn chẩn đoán tăng huyết áp: HATT ≥ 140 mmHg và/hoặc HATTr ≥ 90 mmHg trong tối thiểu hai lần đo cách biệt nhau.

2.2.3.7. Thang điểm Glasgow

Bảng 2.3. Thang điểm Glasgow [44]

Khám	Biểu hiện chi tiết	Điểm
Đáp ứng mở mắt	- Mở mắt tự nhiên	4
	- Mở mắt khi gọi	3
	- Mở mắt khi kích thích đau	2
	- Không đáp ứng với bất kỳ kích thích nào	1
Đáp ứng với lời nói	- Trả lời đúng câu hỏi	5
	- Trả lời chậm chạp mất định hướng	4
	- Trả lời không phù hợp với câu hỏi	3
	- Lời nói vô nghĩa	2
	- Không đáp ứng lời nói	1
Đáp ứng với vận động	- Thực hiện vận động theo yêu cầu	6
	- Đáp ứng vận động phù hợp khi kích thích đau	5
	- Đáp ứng vận động không phù hợp khi kích thích đau	4
	- Co cứng kiểu mất vỏ não khi kích thích đau	3
	- Duỗi cứng kiểu mất vỏ não khi kích thích đau	2
	- Không đáp ứng khi kích thích đau	1
	Cộng	15

Phân loại mức độ rối loạn ý thức theo thang điểm Glasgow như sau [44], [87]:

3 - 5 điểm : rất nặng

6 - 8 điểm : nặng

9 - 12 điểm : vừa

≥ 13 điểm : nhẹ và bình thường

Chúng tôi phân thang điểm Glasgow trong nghiên cứu thành hai mức: (3-8 điểm) và (9-15 điểm).

2.2.3.8. Thang điểm đột quy của Viện sức khỏe Quốc gia Hoa Kỳ (National Institutes of Health Stroke Scale-NIHSS)

Bảng 2.4. Thang điểm đột quy của Viện sức khỏe quốc gia Hoa Kỳ [72]

Khám	Biểu hiện chi tiết	Điểm
1a. Ý thức	Tỉnh thức (hoàn toàn tỉnh thức, đáp ứng ngay khi gọi, hợp tác tốt)	0
	U ám (ngủ gà, tỉnh khi gọi hoặc lay, đáp ứng chính xác)	1
	Sững sờ (chỉ thức tỉnh khi kích thích mạnh, đáp ứng kém chính xác)	2
	Hôn mê (không đáp ứng với kích thích)	3
1b. Hỏi tháng và tuổi bệnh nhân (hai câu hỏi)	Trả lời chính xác cả hai câu	0
	Trả lời chính xác được một câu	1
	Không chính xác cả hai câu	2
1c. Yêu cầu mở/nắm mắt và nắm chặt tay (hai yêu cầu)	Làm theo đúng cả hai yêu cầu	0
	Làm theo đúng chỉ một yêu cầu	1
	Không đúng theo cả hai yêu cầu	2
2. Nhìn phối hợp	Bình thường	0
	Liệt vận nhãn một phần của một hay hai mắt	1
	Xoay mắt đầu sang một bên hoặc liệt vận nhãn (nghiêm pháp mắt - đầu)	2
3. Thị trường	Bình thường	0
	Bán manh một phần	1
	Bán manh hoàn toàn	2
	Bán manh hai bên	3
4. Liệt mặt	Không liệt	0
	Liệt nhẹ (chỉ mất cân đối khi cười và nói, vận động chủ động vẫn bình thường)	1
	Liệt một phần (liệt rõ rệt, nhưng vẫn còn cử động phần nào)	2
	Liệt hoàn toàn (hoàn toàn không có chút cử động nào của nửa mặt)	3

5. Vận động tay phải (đuôi thẳng tay 90° nếu ngồi, hoặc 45° nếu nằm, trong 10 giây)	Không lệch (giữ được hơn 10 giây)	0
	Lệch (giữ được, nhưng lệch thấp xuống trước 10 giây)	1
	Không chống được trọng lực (lệch nhanh, nhưng có cố giữ lại)	2
	Rơi tự do (tay rơi hoàn toàn, cố nhưng không cưỡng lại được)	3
	Không hề cử động	4
Vận động tay trái	Không lệch (giữ được hơn 10 giây)	0
	Lệch (giữ được, nhưng lệch thấp xuống trước 10 giây)	1
	Không chống được trọng lực (lệch nhanh, nhưng có cố giữ lại)	2
	Rơi tự do (tay rơi hoàn toàn, cố nhưng không cưỡng lại được)	3
	Không hề cử động	4
6. Vận động chân phải (nằm ngửa, giờ chân tạo góc 30° trong 5 giây)	Không lệch (giữ được 30 độ hơn 5 giây)	0
	Lệch (lệch xuống ở tư thế trung gian khi gần hết 5 giây)	1
	Không chống được trọng lực (rơi xuống giường trước 5 giây)	2
	Rơi tự do	3
	Không hề cử động	4
Vận động chân trái	Không lệch (giữ được 30 độ hơn 5 giây)	0
	Lệch (lệch xuống ở tư thế trung gian khi gần hết 5 giây)	1
	Không chống được trọng lực (rơi xuống giường trước 5 giây)	2
	Rơi tự do	3
	Không hề cử động	4
7. Mất điều phối vận động (thử nghiệm pháp ngón trỏ-mũi và gót-gối)	Không mất điều phối	0
	Có nhưng chỉ ở tay hoặc chỉ ở chân	1
	Có ở cả tay lẫn chân	2
8. Cảm giác	Bình thường (không mất cảm giác)	0
	Giảm một phần	1
	Giảm nặng	2

9. Chứng lãng quên một bên	Không có lãng quên nửa người	0
	Lãng quên một thứ: thị giác hoặc xúc giác hoặc thính giác	1
	Lãng quên ít nhất là hai thứ kể trên	2
10. Loạn vận ngôn	Nói bình thường	0
	Nhẹ/trung bình (nói nhịu nói lắp vài từ, hiểu được nhưng có khó khăn)	1
	Nói lắp/nhịu không thể hiểu được (nhưng không loạn ngôn ngữ)	2
11. Ngôn ngữ	Bình thường	0
	Mất ngôn ngữ nhẹ/trung bình	1
	Mất ngôn ngữ nặng (đầy đủ biểu hiện thể Broca hay Wernicke, hay biến thể)	2
	Chứng câm lạng hoặc mất ngôn ngữ toàn bộ	3
Tổng điểm		42

Phân loại mức độ đột quỵ trên lâm sàng theo thang điểm NIHSS như sau [132]:

0 điểm : không có nhồi máu não

1 - 4 điểm : nhẹ

5 - 14 điểm : trung bình

15 - 20 điểm : nặng

21 - 42 điểm : rất nặng

Chúng tôi phân thang điểm NIHSS trong nghiên cứu thành hai mức gồm nhẹ và vừa < 15 điểm; nặng $\geq$ 15 điểm.

2.2.3.9. Bilan lipid máu

Bảng 2.5. Phân loại rối loạn các thành phần lipid máu [4], [97]

Bilan lipid máu	mg/dl	mmol/l	Phân loại
Cholesterol toàn phần	< 200	< 5,2	Bình thường
	200 - 239	5,2 - 6,2	Cao giới hạn
	≥ 240	≥ 6,2	Cao
HDL - Cholesterol	< 40	< 1	Thấp
	40 - 59	1 – 1,5	Bình thường
	≥ 60	≥ 1,6	Cao
LDL - Cholesterol	< 100	< 2,6	Tối ưu
	100 - 129	2,6 - 3,4	Gần tối ưu
	130 - 159	3,4 - 4,2	Cao giới hạn
	160 - 189	4,2 - 5	Cao
	≥ 190	≥ 5	Rất cao
Triglycerid	< 150	< 1,7	Bình thường
	150 - 199	1,7 - 2,3	Cao giới hạn
	200 - 499	2,3 - 5,7	Cao
	≥ 500	≥ 5,7	Rất cao

Như vậy, bệnh nhân có rối loạn các thành phần lipid máu khi:

Cholesterol toàn phần ≥ 5,2 mmol/l

Triglycerid ≥ 1,7 mmol/l

LDL - Cholesterol ≥ 3,4 mmol/l

HDL - Cholesterol < 1,0 mmol/l

2.2.3.10. Glucose máu

Bệnh nhân được chẩn đoán đái tháo đường khi có tiền sử đái tháo đường hay theo tiêu chuẩn chẩn đoán của Hiệp hội ĐTĐ Hoa Kỳ (ADA) năm 2012 [39]:

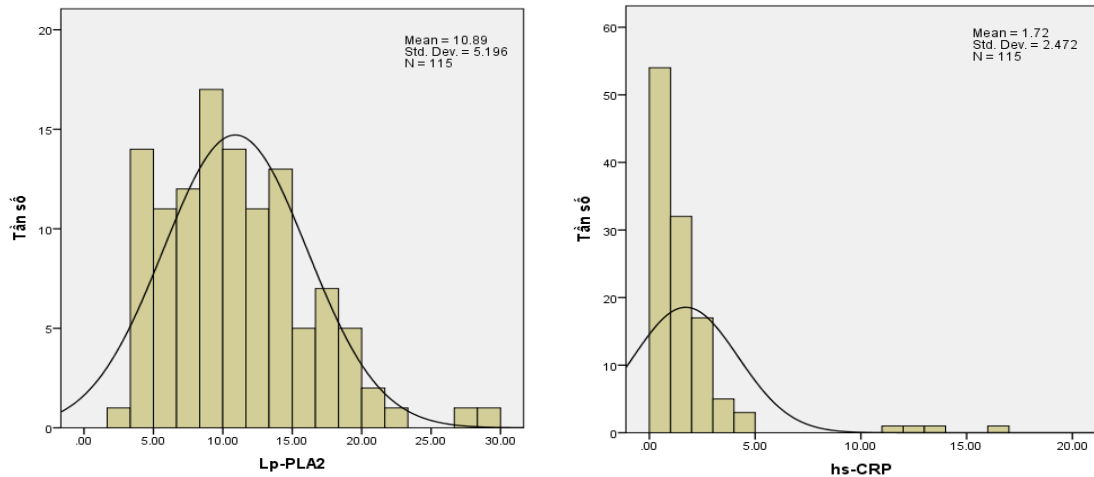
Glucose < 5,6 mmol/l: bình thường

5,6 mmol/l ≤ Glucose < 7 mmol/l: tăng đường huyết mức rối loạn dung nạp glucose máu đối

Glucose ≥ 7 mmol/l: tăng đường huyết mức đái tháo đường

2.2.3.11. Nồng độ Lp-PLA2 huyết thanh

Giới hạn sinh lý nồng độ một chất hóa sinh được tính toán dựa trên nhóm chứng và nằm trong khoảng trung bình ± 2 x độ lệch chuẩn ($\bar{X} \pm 2SD$) nếu phân bố dữ liệu thuộc phân phối chuẩn; nếu phân phối không chuẩn thì dữ liệu được hoán chuyển sang phân phối chuẩn bằng cách logarit hóa, sau đó quy đổi trở lại [9].



Hình 2.1. Phân phối dữ liệu nồng độ Lp-PLA2 và hs-CRP huyết thanh

Nhận thấy nồng độ Lp-PLA2 thuộc phân phối chuẩn. Do đó mức tăng nồng độ Lp-PLA2 được xác định như sau:

Nồng độ Lp-PLA2 (IU/ml)	Ngưỡng giá trị
Giới hạn bình thường ($\bar{X} \pm 2SD$)	0,50 – 21,29
Nồng độ tăng	> 21,29

2.2.3.12. Nồng độ hs-CRP huyết thanh

Nồng độ hs-CRP không thuộc phân phối chuẩn, mức tăng nồng độ hs-CRP được xác định như sau:

Nồng độ hs-CRP (mg/l)	
Giới hạn bình thường sau logarit hóa ($\bar{X}_{\log} \pm 2SD_{\log}$)	-2,09 – 2,12
Giới hạn bình thường quy đổi lại: $e^{\bar{X}_{\log}-2SD_{\log}} - e^{\bar{X}_{\log}+2SD_{\log}}$	0,12 – 8,33
Nồng độ tăng	> 8,33

2.2.3.13. Bề dày lớp nội trung mạc động mạch cảnh

Đánh giá bề dày lớp nội trung mạc động mạch cảnh theo hướng dẫn của Hội Tăng huyết áp Châu Âu/ Hội Tim mạch Châu Âu năm 2007 như sau [33], [122]:

$IMT < 0,9 \text{ mm}$: bình thường

$0,9 \text{ mm} \leq IMT \leq 1,49 \text{ mm}$: dày lớp nội trung mạc

$IMT \geq 1,5 \text{ mm}$: mảng xơ vữa

2.2.3.14. Hình ảnh nhồi máu não trên chụp cắt lớp vi tính

Vị trí bán cầu não tổn thương được phân thành: bán cầu não trái, bán cầu não phải, tổn thương cả hai bán cầu não, bán cầu tiểu não trái, bán cầu tiểu não phải.

Động mạch chi phối vùng tổn thương được chia thành: động mạch não trước, động mạch não giữa, động mạch não sau, động mạch tiểu não, phối hợp các động mạch.

Nhồi máu não được phân thành hai thể: nhồi máu não không ổ khuyết (do tắc động mạch lớn) khi đường kính vùng nhồi máu trên 15mm và nhồi máu não ổ khuyết (do tắc động mạch nhỏ) khi đường kính vùng nhồi máu từ 3 đến 15mm [10].

2.2.4. Các kỹ thuật sử dụng trong nghiên cứu

2.2.4.1. Kỹ thuật định lượng nồng độ Lp-PLA2 huyết thanh

Quy trình lấy mẫu bệnh phẩm, bảo quản mẫu bệnh phẩm và kỹ thuật tiến hành được thực hiện nghiêm ngặt dựa theo hướng dẫn của nhà cung cấp thuốc thử hãng Cusabio, Hoa Kỳ (CSB – E0831h) [70].

+ Kỹ thuật lấy mẫu bệnh phẩm và bảo quản mẫu bệnh phẩm:

Bệnh phẩm: huyết thanh

Nơi lấy mẫu bệnh phẩm: Khoa Nội Tim mạch và Khoa Hồi sức cấp cứu Bệnh viện Trung ương Huế.

Nơi tiến hành định lượng Lp-PLA2: Khoa Hóa sinh Bệnh viện Trung ương Huế.

Thời điểm lấy mẫu bệnh phẩm:

Tất cả bệnh nhân nhồi máu não trong 7 ngày đầu sau khởi phát và nhóm chứng được định lượng nồng độ Lp-PLA2 huyết thanh, lấy 3 ml máu ở tĩnh mạch (không cần nhịn đói).

Bảo quản mẫu bệnh phẩm:

Tất cả mẫu nghiệm được thực hiện theo một quy trình chuẩn. Sau khi lấy mẫu để 30 phút đợi co cục máu, rồi quay ly tâm 3000 vòng/phút x 10 phút, sau đó tách lấy huyết thanh và lưu mẫu trong tủ lạnh, mẫu bệnh phẩm ổn định bảy ngày khi bảo quản ở nhiệt độ 2 – 8°C, ba tháng ở nhiệt độ -20°C. Khi chạy mẫu thì ly tâm lại sau khi rã đông, chỉ rã đông một lần [70].

- Nguyên lý định lượng Lp-PLA2 huyết thanh:

Dùng kỹ thuật ELISA để định lượng Lp-PLA2 trong huyết thanh.

- Dựa vào tính đặc hiệu của kháng nguyên – kháng thể theo phương pháp sandwich: các giếng được phủ kháng thể đặc hiệu cho Lp-PLA2 người. Standard, mẫu và Biotin-kháng thể được thêm vào. Sau khi rửa đi các Biotin-kháng thể không kết hợp, Avidin - Horseradish Peroxidase (HPR) liên hợp được thêm vào. Tiếp sau khi các giếng được rửa lần hai, cơ chất Tetramethyl-Benzidine (TMB) được thêm vào giếng. Tiếp theo, dung dịch ngừng phản ứng thêm vào sẽ chuyển từ màu xanh sang màu vàng, đậm độ màu tỷ lệ thuận với nồng độ Lp-PLA2 trong mẫu thử, được đo ở bước sóng 450 nm [70].

+ Phương tiện, hóa chất:

Máy phân tích tự động hiệu Evolis Twin Plus, do Đức sản xuất.

Thuốc thử được cung cấp của hãng Cusabio, Hoa Kỳ (CSB – E0831h).

- Các bước tiến hành kỹ thuật

+ *Chuẩn bị thuốc thử:*

Đưa tất cả thuốc thử về nhiệt độ phòng trước khi sử dụng.

a. Dung dịch rửa

Hòa 20 ml dung dịch rửa với nước cất để được dung dịch 500 ml.

b. Chuẩn (S0-S7)

Ly tâm lọ chuẩn (dạng đông khô) với tốc độ 6000 vòng/ phút trong 30 giây. Thêm 1ml dung dịch hòa loãng vào lọ chuẩn (dạng đông khô) để được dung dịch chuẩn gốc có nồng độ 200 IU/ml (S7), để ít nhất 15 phút, lắc đều. Hòa tiếp nhiều lần để được các dung dịch chuẩn trực dụng (S6-S1) có nồng độ lần lượt là 100 IU/ml; 50 IU/ml; 25 IU/ml; 12,5 IU/ml; 6,25 IU/ml; 3,12 IU/ml. S0 có nồng độ 0 IU/ml.

c. Biotin-antibody (biotin gắn với kháng thể)

Pha dung dịch hòa loãng biotin-kháng thể theo tỷ lệ biotin-kháng thể là 1:100.

d. Avidin-HRP

Pha dung dịch hòa loãng Avidin-HRP theo tỷ lệ Avidin-HRP là 1:100.

+ *Tiến hành:*

Tiến hành theo quy trình cài đặt trên máy tự động Evolis Twin Plus. Tổng thời gian làm xét nghiệm Lp-PLA2 khoảng 470 phút. Vẽ đường cong chuẩn trước, control đạt thì tiến hành đo mẫu.

Các bước tiến hành như sau:

- Hút 100 µl mỗi calibrator, control hoặc mẫu bệnh nhân vào các giếng.
- Ủ 120 phút ở 37⁰ C.
- Loại bỏ chất lỏng, không rửa.
- Hút 100 µl dung dịch Biotin-kháng thể trực dụng vào mỗi giếng.
- Ủ 60 phút ở 37⁰ C.
- Rửa các giếng 3 lần với 200 µl dung dịch rửa cho mỗi giếng trong một lần rửa
- Hút 100 µl dung dịch Avidin-HRP trực dụng vào mỗi giếng.
- Ủ 60 phút ở 37⁰ C.
- Rửa các giếng ba lần với 200 µl dung dịch rửa cho mỗi giếng trong một lần rửa.
- Hút 90 µl cơ chất TMB vào mỗi giếng.
- Ủ 10 – 30 phút ở 37⁰ C.
- Hút 50 µl dung dịch ngừng phản ứng vào mỗi giếng
- Tiến hành đo với bước sóng 450 trong 30 phút.

- Lưu ý: tuyệt đối không sử dụng máu vỡ hồng cầu, máu đục, máu vàng để định lượng Lp-PLA2 [70].

2.2.4.2. Kỹ thuật định lượng nồng độ hs-CRP huyết thanh

Địa điểm thực hiện: Khoa Hóa sinh Bệnh viện Trung ương Huế.

Mẫu bệnh phẩm để định lượng hs-CRP cũng là mẫu huyết thanh định lượng Lp-PLA2.

- Nguyên lý định lượng hs-CRP huyết thanh:

hs-CRP được định lượng bằng phương pháp miễn dịch đo độ đục. Kháng thể kháng CRP trong thuốc thử kết hợp với CRP trong mẫu bệnh phẩm tạo thành phức hợp miễn dịch kháng nguyên – kháng thể khiến dung dịch phản ứng có độ đục. Nồng độ CRP trong mẫu thử tỷ lệ thuận với độ đục do phức hợp miễn dịch kháng nguyên – kháng thể tạo ra.

- Phương tiện và hóa chất:

- + Phương tiện: máy xét nghiệm OLYMPUS AU640, tại Khoa Hóa sinh, Bệnh viện Trung ương Huế.

- + Hóa chất: hóa chất xét nghiệm hs-CRP, chất chuẩn hs-CRP, chất kiểm tra chất lượng hs-CRP.

Thuốc thử của hãng Beckman Coulter (OLYMPUS).

- Các bước tiến hành

- + Máy phân tích cần chuẩn bị để thực hiện phân tích mẫu: máy đã được cài đặt chương trình xét nghiệm hs-CRP. Máy đã được chuẩn với xét nghiệm hs-CRP. Kết quả kiểm tra chất lượng với xét nghiệm hs-CRP đạt yêu cầu không nằm ngoài dải cho phép và không vi phạm luật kiểm tra chất lượng.

- + Nạp mẫu bệnh phẩm vào máy phân tích.

- + Ra lệnh cho máy phân tích mẫu bệnh phẩm.

- + Đợi cho máy phân tích mẫu bệnh phẩm theo chương trình của máy.

- + Ghi nhận kết quả hs-CRP huyết thanh của mẫu bệnh phẩm.

2.2.4.3. Định lượng bilan lipid máu

Các xét nghiệm lipid máu bằng phương pháp so màu dùng enzym với bộ kit của hãng Roche được thực hiện trên máy Cobas 6000 tại Khoa Sinh hóa Bệnh viện Trung ương Huế.

Công thức chuyển đổi đơn vị:

Cholesterol, cholesterol HDL và cholesterol LDL: mmol/l x 38,66 = mg/dl

Triglycerid: mmol/l x 85,5 = mg/dl

Định lượng cholesterol huyết thanh theo phương pháp so màu dùng enzym, kỹ thuật CHOD-PAP (Cholesterol Oxidase-Phenazol Amino Peroxydase).

Định lượng triglycerid huyết thanh theo phương pháp so màu dùng enzym với kỹ thuật GPO-PAP (Glycerol Phosphate Oxidase–Phenazol Amino Peroxydase).

2.2.4.4. Chụp cắt lớp vi tính sọ não

Máy chụp CLVT hiệu HiSpeed Dual 2 lớp cắt của hãng GE do Hoa Kỳ sản xuất đặt tại khoa Chẩn đoán hình ảnh Bệnh viện Trung ương Huế.



Hình 2.2. Máy chụp CLVT hiệu HiSpeed Dual hãng GE

Kỹ thuật chụp cắt lớp vi tính sọ não quy ước

- Tháo bỏ các vật dụng kim loại ở vùng đầu mặt.
 - Tư thế bệnh nhân nằm ngửa trên bàn chụp.
 - Đầu đặt ngay thẳng và cân xứng hai bên trên giá đỡ.
 - Mặt phẳng cắt đi ngang qua sọ não theo đường đuôi mắt-lỗ tai ngoài (đường OM – orbitomeatal line).
 - Giới hạn các lớp cắt: phía dưới là lỗ cằm, phía trên cùng là đỉnh vòm sọ.
 - Trường nhìn 180 – 210 mm.
 - Chia các lớp cắt làm hai mức:
- Mức 1: cắt các lớp mỏng theo trục (axial) 2/5 mm qua vùng hố sau, từ lỗ cằm đến trên hố yên.

Mức 2: cắt các lớp dày theo trục (axial) 10/10 mm từ trên hố yên đến đỉnh vòm sọ

- Thông số chụp: điện thế 120 KV, mAs 100-130, thời gian một lớp cắt 01 giây.

- Chọn cửa sổ:

+ Cửa sổ nhu mô:

Vùng hố sọ sau: độ rộng cửa sổ 120-160 HU, trung tâm cửa sổ 45-50 HU.

Vùng trên hố sọ: độ rộng cửa sổ 80-100 HU, trung tâm cửa sổ 40-45 HU.

+ Cửa sổ xương:

Độ rộng cửa sổ 2000-3000 HU, trung tâm cửa sổ 300 HU.

- Bệnh nhân không tiêm thuốc cản quang trong chụp CLVT

Những dấu hiệu sớm về nhồi máu não:

+ Mất lớp dải trắng của thùy đảo.

+ Mờ hình ảnh của nhân đậu.

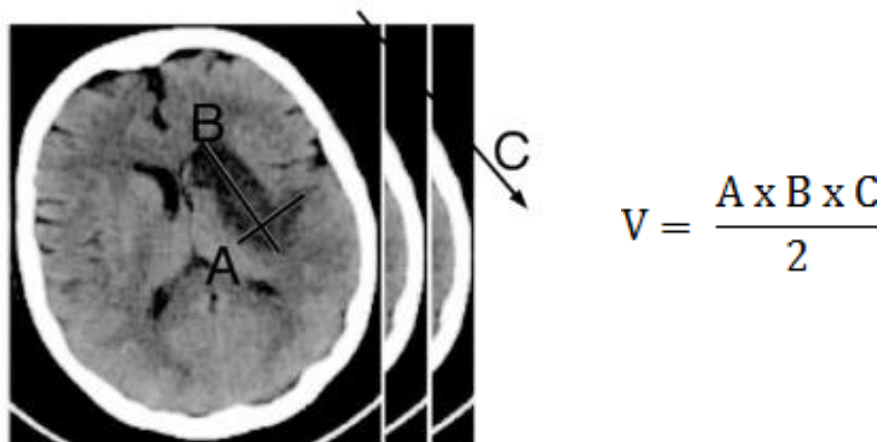
+ Mờ các rãnh của cuộn não.

+ Các dấu hiệu tăng tỷ trọng của các động mạch não.

Chụp não cắt lớp vi tính xác định vị trí, kích thước, mức độ phù và hiệu ứng choán chỗ. Chụp não cắt lớp vi tính trong giai đoạn tối cấp (0 – 6 giờ) nhu mô bình thường trừ nhồi máu rộng thấy phù nề và giảm đậm. Trong giai đoạn cấp (tuần đầu) thấy phù nề và giảm đậm bờ không rõ và có hình thang (động mạch não giữa), hình tam giác đáy ngoài (nhánh động mạch não giữa), hình chữ nhật sát đường giữa (động mạch não trước) và hình dấu phẩy (nhồi máu nhánh sâu) [18], [38].

Thể tích vùng nhồi máu não trên CLVT:

Thể tích vùng nhồi máu được tính theo công thức [120]:



Hình 2.3. Cách đo thể tích vùng nhồi máu não trên CLVT [120]

Trong đó:

V là thể tích vùng nhồi máu não (đơn vị cm^3). $1 \text{ cm}^3 = 1 \text{ ml}$

A là đường kính lớn nhất theo mặt phẳng ngang (cm)

B là đường kính lớn nhất theo mặt phẳng ngang vuông góc với A (cm)

C là đường kính theo trục đứng (bằng số lát cắt nhân với độ dày lát cắt) (cm)

2.2.4.5. Đo bề dày lớp nội trung mạc động mạch cảnh (IMT)

Máy siêu âm Acuson Antares hãng SIEMENS do Đức sản xuất với đầu dò tần số 7 - 10 MHz, đặt tại khoa Thăm dò chức năng Bệnh viện Trung ương Huế.

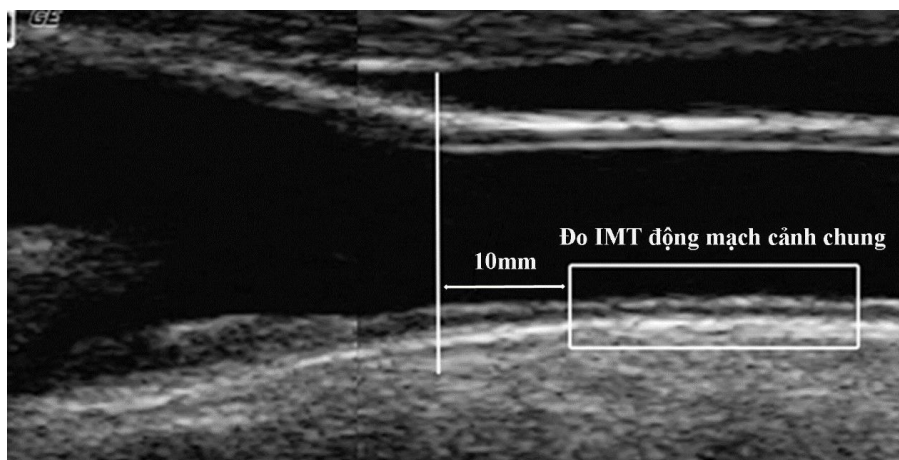
- Vị trí đo: Trước chỗ chia đôi của động mạch cảnh chung 10 mm.

- Cách lấy hình ảnh bề dày lớp nội trung mạc: Hình ảnh cấu trúc thành động mạch qua siêu âm 2 chiều, cắt dọc gồm ba lớp. Lớp nội mạc (intima) và lớp ngoài (adventitia) tạo ra hai đường hồi âm (echogenic) song song và chen giữa là lớp giữa (media) không hồi âm.

Trên siêu âm có thể thấy đường trong cùng tương đối rõ là lớp nội mạc, đường đen kế tiếp là lớp giữa và đường trắng ngoài cùng là lớp ngoài của động mạch.

Bề dày lớp nội trung mạc động mạch cảnh chung trên siêu âm được tính từ bắt đầu của lớp nội mạc ở phía trong lòng mạch, đó là lớp hồi âm đầu tiên, ngang qua vùng giảm hồi âm đến bắt đầu của lớp ngoại mạc (ranh giới của lớp ngoại - trung mạc), lớp hồi âm thứ hai.

Đo khoảng cách từ điểm trên bề mặt lớp nội mạc ở phía lòng mạch thẳng góc tương xứng đến điểm nằm trên ranh giới lớp ngoại - trung mạc.

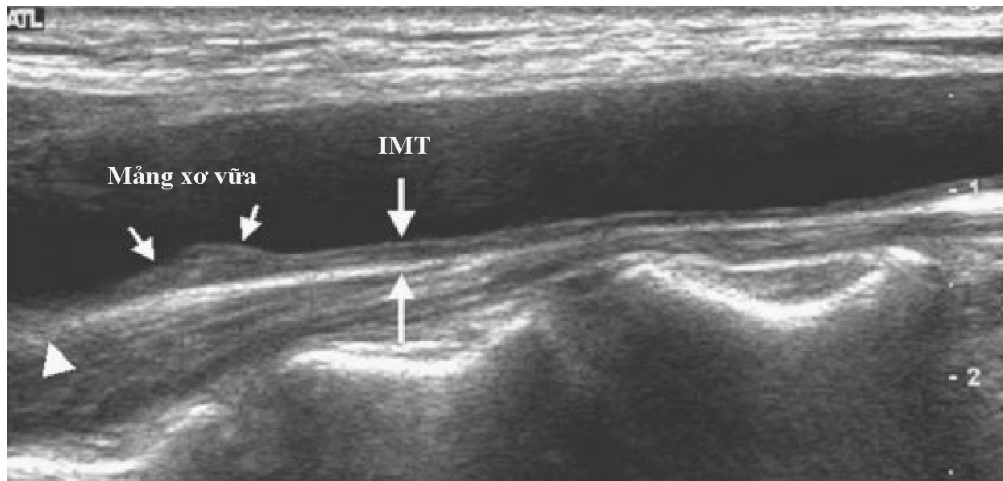


Hình 2.4. Đo IMT động mạch cảnh chung qua siêu âm 2 chiều [122]

Đo ít nhất ba điểm khác nhau ở vị trí khảo sát, bề dày lớp IMT được tính theo công thức:

$$R = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n |y_i|$$

Trong đó R là bề dày trung bình cộng lớp IMT tại vị trí khảo sát, đơn vị biểu thị mm. n là số điểm khảo sát. y_i là bề dày lớp IMT tại điểm i, đơn vị biểu thị mm.



Hình 2.5. Bề dày lớp nội trung mạc và mảng xơ vữa động mạch cảnh chung qua siêu âm 2 chiều [89]

2.2.5. Xử lý số liệu

Dữ liệu nghiên cứu được xử lý và phân tích bằng các phần mềm thống kê SPSS (Statistical Package for Social Science) phiên bản 20.0, MedCalc phiên bản 12.5 và phần mềm R phiên bản 3.1.2.

- Các biến số định lượng được trình bày bằng giá trị trung bình và độ lệch chuẩn nếu dữ liệu của biến thuộc phân phối chuẩn, hoặc bằng giá trị trung vị và khoảng tứ phân vị nếu phân phối của biến không chuẩn [86].

- Các biến số định tính được mô tả bằng tần số và tỷ lệ phần trăm.

- So sánh giá trị trung bình giữa các nhóm bằng kiểm định tham số Independent samples t và giá trị trung vị bằng kiểm định phi tham số Mann-Whitney đối với các biến số định lượng.

- So sánh tỷ lệ phần trăm giữa các nhóm cho các biến số định tính bằng kiểm định Chi bình phương.

- Phân chia tam phân vị nồng độ Lp-PLA2 huyết thanh dựa trên nhóm chứng, ngưỡng phân chia các khoảng tham chiếu tam phân vị là giá trị tại phân vị thứ 33 và phân vị thứ 67 của bách phân vị nồng độ Lp-PLA2 [56].

- Khảo sát sự tương quan tuyến tính giữa hai biến số định lượng bởi hệ số tương quan r theo Pearson nếu hai biến số đều thuộc phân phối chuẩn, ngược lại sử dụng Spearman khi phân phối của hai biến không đạt chuẩn.

$$r = \frac{\left[\sum X_i Y_i - \frac{(\sum X_i)(\sum Y_i)}{n} \right]}{\sqrt{\left[\sum (X_i)^2 - \frac{(\sum X_i)^2}{n} \right] \left[\sum (Y_i)^2 - \frac{(\sum Y_i)^2}{n} \right]}}$$

Phân loại mức độ tương quan như sau [57]:

- $r < 0$: tương quan nghịch
- $r \approx 0$: không tương quan
- $r > 0$: tương quan thuận
- $0,1 \leq |r| < 0,3$: tương quan mức độ yếu
- $0,3 \leq |r| < 0,5$: tương quan mức độ vừa
- $|r| \geq 0,5$: tương quan mức độ mạnh

Xác lập phương trình đường thẳng hồi quy tuyến tính $y = \beta_0 + \beta_1 x$

- Sử dụng phân tích hồi quy tuyến tính đa biến để xác định yếu tố độc lập thực sự có khả năng dự báo sự thay đổi bề dày lớp nội trung mạc của động mạch cảnh chung. Trong đó, bề dày lớp nội trung mạc là biến số phụ thuộc, các yếu tố dự đoán liên quan có thể là biến định lượng hoặc biến định tính.

Phương trình hồi quy tuyến tính đa biến có dạng:

$$y = \alpha + \beta_1 x_{1i} + \beta_2 x_{2i} + \dots + \varepsilon_i$$

Trong đó: α là điểm cắt trên trục tung, β là hệ số hồi quy, ε là phần dư, y là biến phụ thuộc, x là biến độc lập.

- Sử dụng phân tích hồi quy logistic đơn biến để xác định các yếu tố có liên quan đến dự báo nhồi máu não. Các yếu tố liên quan có mức ý nghĩa $p < 0,05$ sẽ được đưa vào phân tích hồi quy đa biến logistic bằng phương pháp đưa vào hết (Enter) nhằm xác định

yếu tố độc lập thật sự có giá trị tiên đoán [9]. Trong đó, nhồi máu não là biến số phụ thuộc, các yếu tố tiên đoán cũng có thể là biến định lượng hoặc biến định tính.

Phương trình hồi quy logistic đa biến:

$$\ln\left(\frac{p}{1-p}\right) = \alpha + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \dots + \varepsilon$$

Trong đó: p là xác suất để một biến cố xảy ra. $1 - p$ là xác suất để biến cố không xảy ra, α là điểm cắt trên trục tung, β là hệ số hồi quy và ε là phần dư, x_i là các biến độc lập.

Ngoài ra, đánh giá sự phù hợp của mô hình hồi quy đa biến logistic bằng kiểm định Hosmer-Lemeshow goodness of fit. Nếu nhận được giá trị $p > 0,05$ sẽ cho thấy mô hình phù hợp tốt với dữ liệu.

- Tỷ số chênh (Odds ratio/OR) được tính toán trong phân tích hồi quy logistic hoặc từ bảng 2 x 2 qua công thức:

	Bệnh	Không bệnh	Tổng số
Xét nghiệm (+)	a	b	a + b
Xét nghiệm (-)	c	d	c + d
Tổng số	a + c	b + d	a + b + c + d

$$OR = \frac{a \times d}{b \times c}$$

Độ nhạy = $a/(a+c)$ là khả năng phát hiện khi xét nghiệm dương tính đối với người thực sự mắc bệnh

Độ đặc hiệu = $d/(d+b)$ là khả năng phát hiện khi xét nghiệm âm tính đối với người thực sự không bệnh

Giá trị dự báo dương tính = $a/(a+b)$

Giá trị dự báo âm tính = $d/(d+c)$

- Đánh giá năng lực chẩn đoán hay độ chính xác của một xét nghiệm dựa vào đường cong ROC (Receiver Operating Characteristic curve) và được xác định bởi chỉ số diện tích dưới đường cong (AUC /Area Under the Curve). Đồ thị đường cong ROC có trục tung biểu thị độ nhạy (tỷ lệ dương tính thật) và trục hoành biểu thị $1 -$

độ đặc hiệu (tỷ lệ dương tính giả). Mỗi vị trí trên đường cong ROC biểu thị một cặp giá trị của độ nhạy và độ đặc hiệu. Một xét nghiệm được cho là có độ chính xác cao trong chẩn đoán hoặc có giá trị dự báo cao khi đường cong biểu diễn càng nằm về phía trái bên trên của đồ thị.

Đánh giá mức độ chính xác bởi diện tích dưới đường cong ROC như sau [27]:

- $> 0,9$: Rất tốt
- $0,8 - 0,9$: Tốt
- $0,7 - 0,8$: Trung bình
- $0,6 - 0,7$: Kém
- $0,5 - 0,6$: Không có giá trị

- Xây dựng mô hình dự báo nhồi máu não được thực hiện bởi phân tích BMA (Bayesian Model Averaging) trong phần mềm R. Trong đó mô hình có số lượng biến dự báo (các biến độc lập) ít nhất, tiêu chuẩn thông tin Bayesian (Bayesian information criterion/BIC) có giá trị nhỏ nhất và xác suất xuất hiện biến dự báo nào nhiều nhất thì được xem là mô hình dự báo tối ưu nhất trong dự báo nhồi máu não [36].

- Tất cả các giá trị xác suất được phân tích bằng kiểm định hai chiều và được xem là có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

Đánh giá giá trị p:

$p < 0,05$: sự khác biệt được xem là có ý nghĩa thống kê.

$p < 0,01$: sự khác biệt được xem là có ý nghĩa thống kê mạnh.

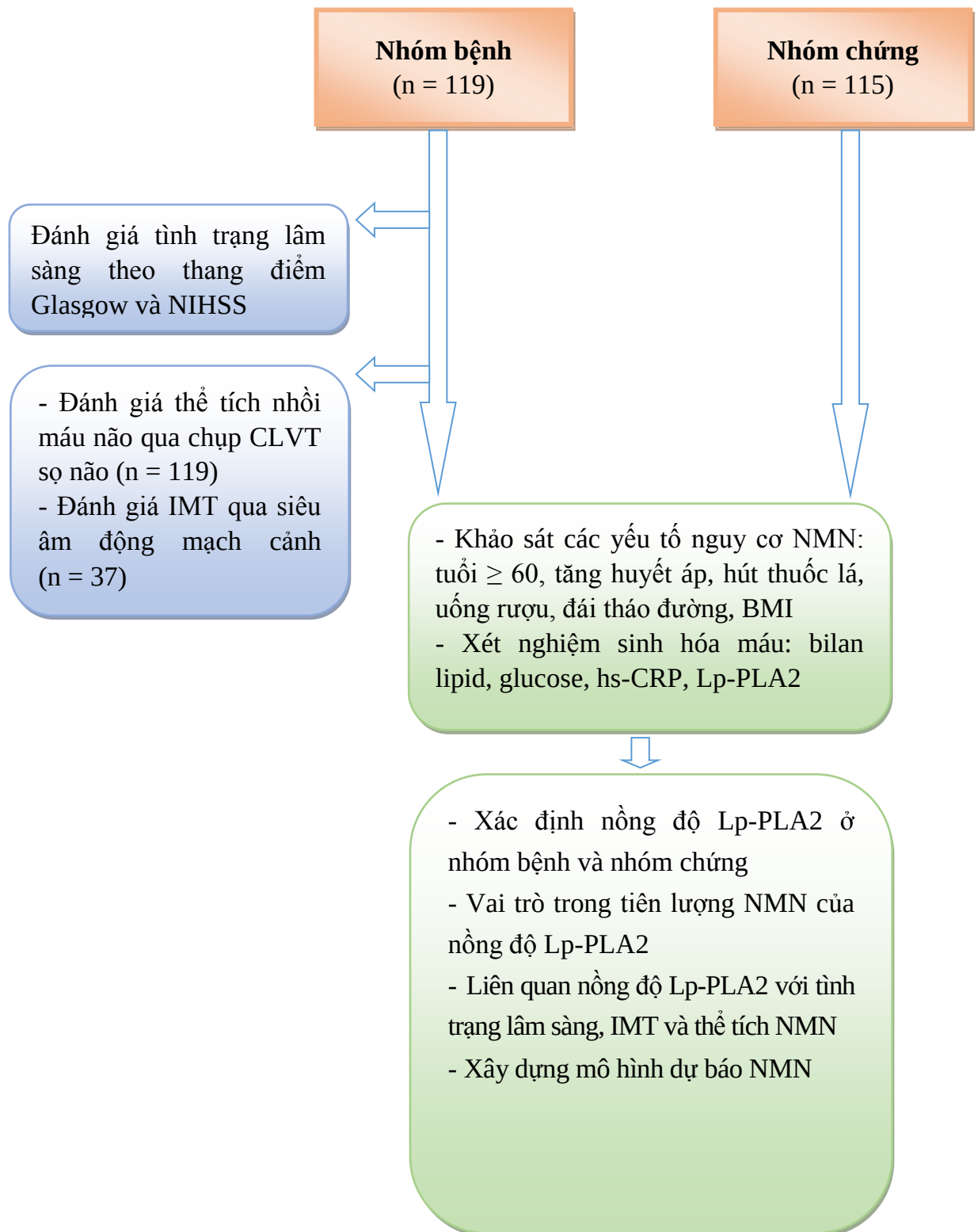
$p < 0,001$: sự khác biệt được xem là rất có ý nghĩa thống kê.

2.3. ĐẠO ĐỨC TRONG NGHIÊN CỨU

- Đề cương nghiên cứu đã được thông qua Hội đồng Khoa học và Hội đồng Y đức của Trường Đại học Y Dược Huế và 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.

- Thông tin cá nhân cũng như thông tin về tình trạng sức khỏe của bệnh nhân được bảo mật hoàn toàn, chỉ có người nghiên cứu mới có thể tiếp cận.



Sơ đồ 2.1. Sơ đồ nghiên cứu

Chương 3

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Qua nghiên cứu 119 bệnh nhân nhồi máu não giai đoạn cấp và 115 người ở nhóm chứng, chúng tôi có kết quả nghiên cứu như sau:

3.1. ĐẶC ĐIỂM CỦA ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

3.1.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Bảng 3.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Một số yếu tố	Nhóm bệnh (n = 119)	Nhóm chứng (n = 115)	p
Tuổi (năm) (Nhỏ nhất – Lớn nhất)	66,03 ± 12,12 (30 – 86)	63,49 ± 11,26 (38 – 93)	> 0,05
Nam Nữ	69 (58,0%) 50 (42,0%)	66 (57,4%) 49 (42,6%)	> 0,05
Huyết áp tâm thu (mmHg)	153,66 ± 26,61	133,57 ± 15,17	< 0,001
Huyết áp tâm trương (mmHg)	86,01 ± 12,39	81,78 ± 8,14	< 0,001
Glucose máu (mmol/l)	5,80 (5,10 – 7,10)	5,70 (5,1 – 6,5)	> 0,05
Cholesterol toàn phần (mmol/l)	5,32 (4,67 – 6,17)	5,30 (4,34 – 6,34)	> 0,05
LDL-C (mmol/l)	3,12 (2,62 – 3,72)	3,03 (2,36 – 3,82)	> 0,05
HDL-C (mmol/l)	1,22 (0,97 – 1,43)	1,30 (1,10 – 1,60)	< 0,05
Triglycerid (mmol/l)	2,27 (1,35 – 2,90)	2,38 (1,72 – 3,42)	> 0,05
BMI (kg/m ²)	20,87 ± 2,25	21,77 ± 2,25	< 0,05
hs-CRP (mg/l)	3,11 (1,32 – 11,24)	1,04 (0,60 – 2,03)	< 0,001

Nhận xét: Có sự khác biệt ý nghĩa thống kê về trị số trung bình huyết áp và trị số trung vị nồng độ HDL-C, BMI, và hs-CRP giữa nhóm bệnh và nhóm chứng ($p < 0,05$). Không có sự khác biệt có ý nghĩa về tuổi, tỷ lệ nam nữ, nồng độ glucose máu, cholesterol, LDL-C, triglycerid giữa nhóm bệnh và nhóm chứng ($p > 0,05$).

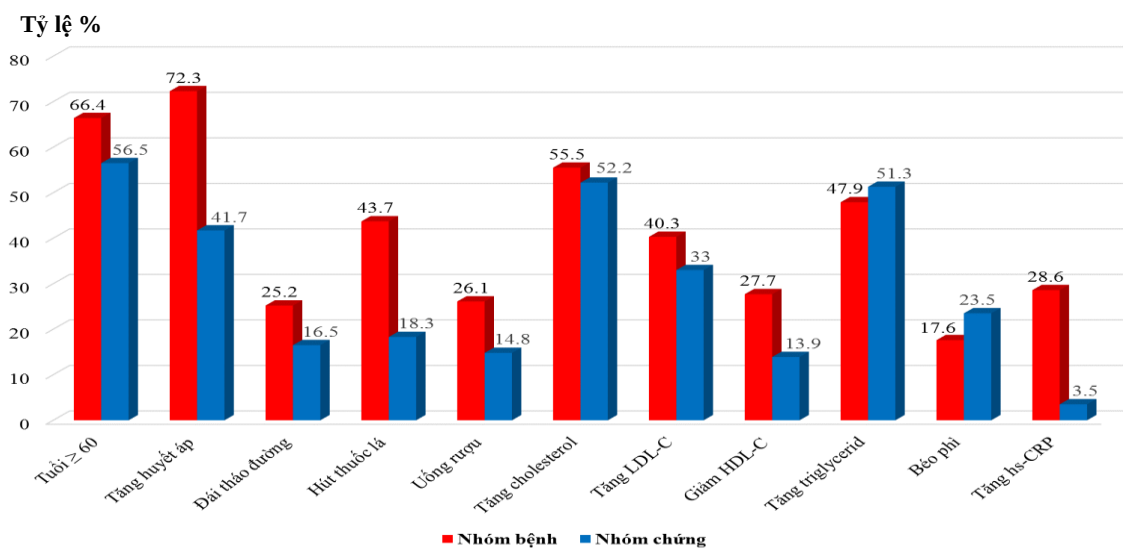
Ở nhóm bệnh, tuổi thấp nhất là 30 tuổi, tuổi cao nhất là 86 tuổi.

3.1.2. Phân bố các yếu tố nguy cơ nhồi máu não ở đối tượng nghiên cứu

Bảng 3.2. Tỷ lệ các yếu tố nguy cơ nhồi máu não của đối tượng nghiên cứu

Yếu tố nguy cơ	Nhóm bệnh (n = 119)	Nhóm chứng (n = 115)	p
Tuổi ≥ 60	79 (66,4%)	65 (56,5%)	$> 0,05$
Tăng huyết áp	86 (72,3%)	48 (41,7%)	$< 0,001$
Đái tháo đường	30 (25,2%)	19 (16,5%)	$> 0,05$
Hút thuốc lá	52 (43,7%)	21 (18,3%)	$< 0,001$
Uống rượu	31 (26,1%)	17 (14,8%)	$> 0,05$
Tăng cholesterol	66 (55,5%)	60 (52,2%)	$> 0,05$
Tăng LDL-C	48 (40,3%)	38 (33%)	$> 0,05$
Giảm HDL-C	33 (27,7%)	16 (13,9%)	$< 0,05$
Tăng triglycerid	57 (47,9%)	59 (51,3%)	$> 0,05$
Béo phì	21 (17,6%)	27 (23,5%)	$> 0,05$
Tăng hs-CRP	34 (28,6%)	4 (3,5%)	$< 0,001$

Nhận xét: Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỷ lệ ở các yếu tố tăng huyết áp, tiền sử hút thuốc lá, giảm nồng độ HDL-C, tăng nồng độ hs-CRP và tăng nồng độ Lp-PLA2 ở nhóm bệnh và nhóm chứng ($p < 0,05$). Không có khác biệt ý nghĩa về tỷ lệ ở tuổi ≥ 60 , đái tháo đường, uống rượu, tăng nồng độ cholesterol, tăng LDL-C, tăng triglycerid, béo phì ở nhóm bệnh và chứng ($p > 0,05$).



Biểu đồ 3.1. Tỷ lệ các yếu tố nguy cơ nhồi máu não của đối tượng nghiên cứu

3.1.3. Đặc điểm lâm sàng của nhóm bệnh

Bảng 3.3. Mức độ rối loạn ý thức đánh giá theo thang điểm Glasgow

Thang điểm Glasgow	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %
(3 – 8 điểm)	10	8,4
(9 – 15 điểm)	109	91,6
Tổng	119	100

Nhận xét: Bệnh nhân có thang điểm Glasgow từ 9 đến 15 điểm chiếm tỷ lệ nhiều nhất là 91,6%; nhóm có thang điểm từ 3 đến 8 điểm là 8,4%.

Bảng 3.4. Mức độ lâm sàng đánh giá theo thang điểm NIHSS

Thang điểm NIHSS	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %
Nhẹ và vừa (< 15 điểm)	90	75,6
Nặng (≥ 15 điểm)	29	24,4
Tổng	119	100

Nhận xét: Bệnh nhân biểu hiện tình trạng lâm sàng mức độ nhẹ và vừa chiếm tỷ lệ nhiều nhất là 75,6%; mức độ nặng là 24,4%.

3.1.4. Đặc điểm hình ảnh chụp não cắt lớp vi tính ở nhóm bệnh

3.1.4.1. Bán cầu não tổn thương

Bảng 3.5. Đặc điểm bán cầu não tổn thương

Bán cầu não	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %
Bán cầu não trái	60	50,4
Bán cầu não phải	46	38,6
Cả hai bán cầu	5	4,2
Bán cầu tiểu não trái	3	2,6
Bán cầu tiểu não phải	5	4,2
Tổng	119	100

Nhận xét: Trong nhồi máu đại não thì bán cầu não trái có tỷ lệ nhồi máu cao nhất chiếm 50,4%; nhồi máu ở cả hai bán cầu chiếm tỷ lệ thấp 4,2%. Trong nhồi máu tiểu não thì bán cầu tiểu não phải chiếm tỷ lệ nhiều nhất là 4,2%.

3.1.4.2. Động mạch não tổn thương

Bảng 3.6. Đặc điểm động mạch não tổn thương

Động mạch não	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %
Động mạch não trước	13	10,9
Động mạch não giữa	71	59,7
Động mạch não sau	21	17,6
Động mạch tiểu não	8	6,7
Phối hợp các động mạch	6	5,1
Tổng	119	100

Nhận xét: Động mạch não giữa có tỷ lệ tổn thương cao nhất chiếm 59,7%; sau là động mạch não sau 17,6%; động mạch não trước 10,9%; tổn thương phối hợp các động mạch chiếm tỷ lệ thấp nhất 5,1%.

3.1.4.3. Thể nhồi máu não

Bảng 3.7. Đặc điểm thể nhồi máu não

Thể nhồi máu não	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %
Ổ khuyết	56	47,1
Không ổ khuyết	63	52,9
Tổng	119	100

Nhận xét: Thể nhồi máu não không do ổ khuyết chiếm tỷ lệ nhiều nhất 52,9%; thể nhồi máu não do ổ khuyết chiếm 47,1%.

3.2. NỒNG ĐỘ Lp-PLA2 HUYẾT THANH Ở BỆNH NHÂN NHỒI MÁU NÃO CẤP TRONG BẢY NGÀY ĐẦU SAU KHỞI PHÁT VÀ VAI TRÒ TRONG TIÊN LƯỢNG NGUY CƠ NHỒI MÁU NÃO

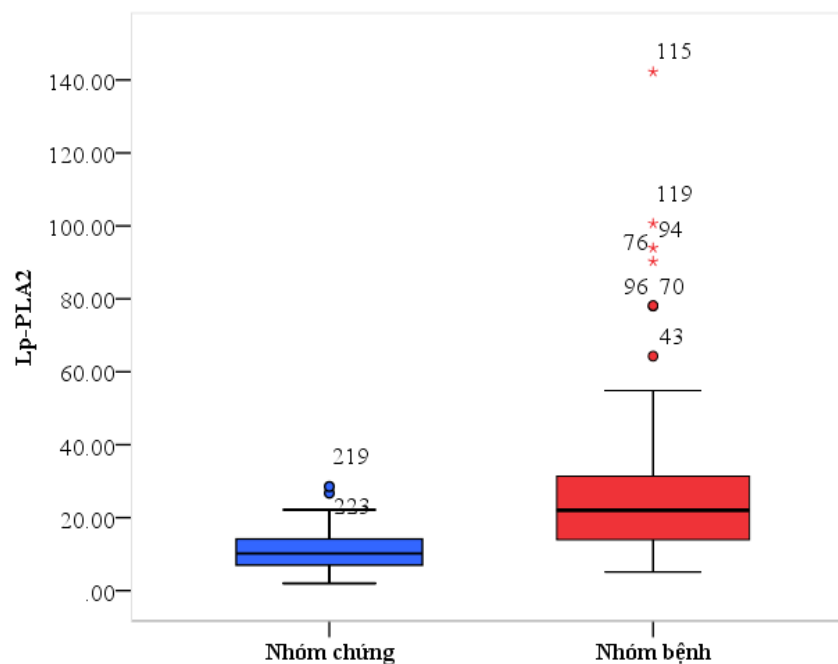
3.2.1. Nồng độ Lp-PLA2 huyết thanh ở bệnh nhân nhồi máu não giai đoạn cấp

3.2.1.1. Nồng độ Lp-PLA2 huyết thanh ở nhóm bệnh và nhóm chứng

Bảng 3.8. Nồng độ Lp-PLA2 huyết thanh ở nhóm bệnh và nhóm chứng

Thông số		Nhóm bệnh (n=119)	Nhóm chứng (n=115)	p
Lp-PLA2 (IU/ml)	$\bar{X} \pm SD$	26,19 $\pm$ 20,50	10,89 $\pm$ 5,19	< 0,001
	Trung vị	22,03	10,23	< 0,001
	Khoảng tứ phân vị	(13,89 – 31,40)	(6,96 – 14,21)	
Tăng Lp-PLA2		62 (52,1%)	3 (2,6%)	< 0,001

Nhận xét: Giá trị trung bình và trung vị của nồng độ Lp-PLA2 ở nhóm bệnh cao hơn so với nhóm chứng. Sự khác biệt giữa hai nhóm có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$).



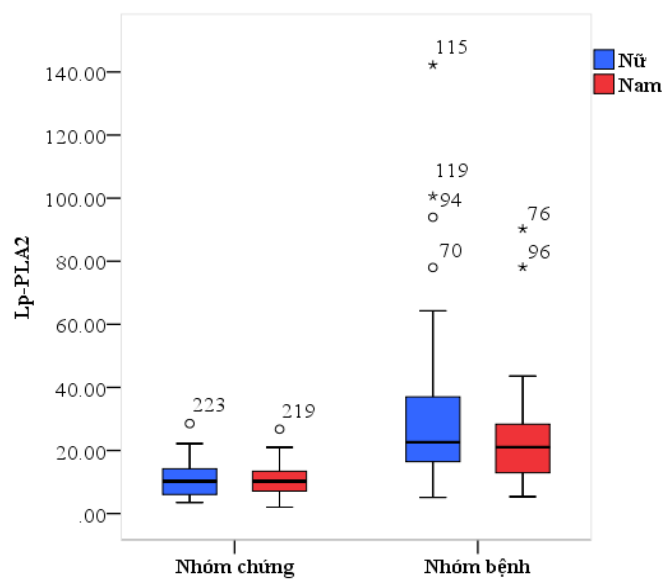
Biểu đồ 3.2. Nồng độ Lp-PLA2 huyết thanh ở nhóm bệnh và nhóm chứng

3.2.1.2. Nồng độ Lp-PLA2 huyết thanh theo giới ở nhóm bệnh và nhóm chứng

Bảng 3.9. Nồng độ Lp-PLA2 huyết thanh theo giới ở nhóm bệnh và nhóm chứng

	Lp-PLA2 (IU/ml)	Giới tính		p
		Nam (n = 135)	Nữ (n = 99)	
Nhóm bệnh (n = 119)	$\bar{X} \pm SD$	22,73 $\pm$ 14,42	30,98 $\pm$ 26,14	< 0,05
	Logarit hóa	2,96 $\pm$ 0,59	3,17 $\pm$ 0,74	> 0,05
	Trung vị	21,05	22,63	> 0,05
	Khoảng tứ phân vị	12,81 – 28,53	15,86 – 37,24	
Nhóm chứng (n = 115)	$\bar{X} \pm SD$	10,97 $\pm$ 4,99	10,78 $\pm$ 5,51	> 0,05
	Trung vị	10,22	10,23	> 0,05
	Khoảng tứ phân vị	7,11 – 13,43	5,81 – 14,31	

Nhận xét: Vì phân bố nồng độ Lp-PLA2 theo giới ở nhóm bệnh và nhóm chứng đều không thuộc phân phối chuẩn nên lựa chọn giá trị $p > 0,05$. Do đó, không có sự khác biệt ý nghĩa nồng độ Lp-PLA2 giữa nam và nữ ở nhóm bệnh và nhóm chứng.



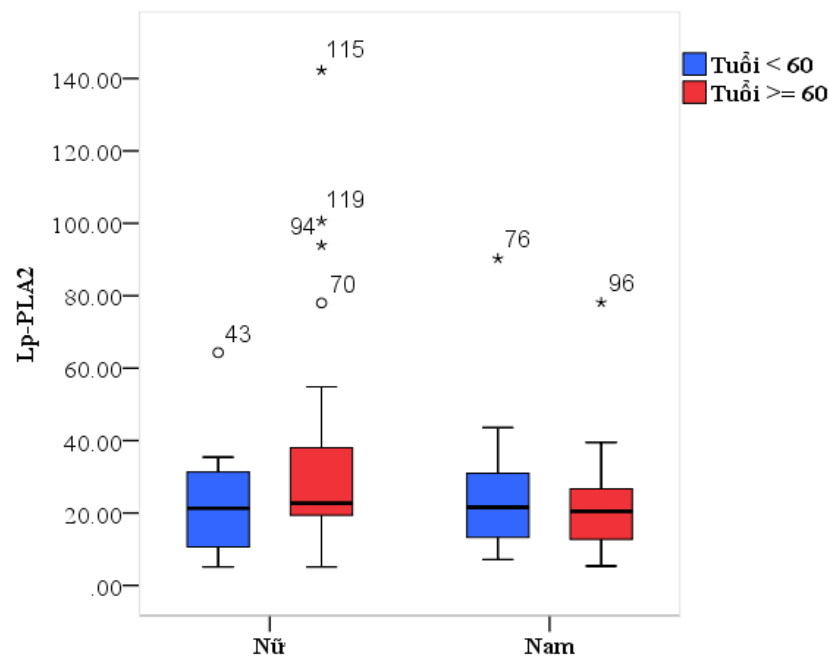
Biểu đồ 3.3. Nồng độ Lp-PLA2 huyết thanh theo giới ở nhóm bệnh và nhóm chứng

3.2.1.3. Nồng độ Lp-PLA2 huyết thanh theo tuổi và giới ở nhóm bệnh

Bảng 3.10. Nồng độ Lp-PLA2 huyết thanh theo tuổi và giới ở nhóm bệnh

Giới	Giá trị Lp-PLA2 (IU/ml)	Nhóm tuổi		p
		< 60 tuổi (n = 40)	≥ 60 tuổi (n = 79)	
Nam (n = 69)	$\bar{X} \pm SD$	23,81 ± 15,87	21,86 ± 13,27	> 0,05
	Trung vị	21,60	20,48	> 0,05
	Khoảng tứ phân vị	12,91 – 31,38	12,37 – 26,94	
Nữ (n = 50)	$\bar{X} \pm SD$	24,06 ± 18,18	32,49 ± 27,53	> 0,05
	Trung vị	21,29	22,72	> 0,05
	Khoảng tứ phân vị	10,37 – 33,38	19,22 – 38,09	

Nhận xét: Sự khác biệt giá trị trung bình và trung vị nồng độ Lp-PLA2 về giới theo nhóm tuổi không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).



Biểu đồ 3.4. Nồng độ Lp-PLA2 huyết thanh theo tuổi và giới ở nhóm bệnh

3.2.1.4. Nồng độ Lp-PLA2 huyết thanh với một số yếu tố nguy cơ ở nhóm bệnh

Bảng 3.11. Nồng độ Lp-PLA2 huyết thanh với một số yếu tố nguy cơ ở nhóm bệnh

Yếu tố nguy cơ		Lp-PLA2 (IU/ml)	p
Tuổi (năm)	≥ 60	22,06 (15,03 – 32,78)	> 0,05
	< 60	21,45 (11,79 – 31,37)	
Giới	Nam	21,05 (12,81 – 28,53)	> 0,05
	Nữ	22,63 (15,86 – 37,24)	
Huyết áp	Tăng	22,05 (13,98 – 31,39)	> 0,05
	Không tăng	21,05 (13,75 – 31,72)	
Đái tháo đường	Có	22,91 (14,53 – 33,05)	> 0,05
	Không	19,66 (12,53 – 29,09)	
Hút thuốc lá	Có	22,99 (15,69 – 30,07)	> 0,05
	Không	20,87 (12,71 – 34,26)	
Uống rượu	Có	20,38 (13,63 – 25,00)	> 0,05
	Không	23,15 (13,92 – 34,42)	
Tăng cholesterol	Có	22,82 (13,83 – 31,35)	> 0,05
	Không	21,05 (13,83 – 32,45)	
Tăng LDL-C	Có	23,24 (12,17 – 32,14)	> 0,05
	Không	21,60 (15,47 – 31,38)	
Giảm HDL-C	Có	19,22 (9,43 – 24,61)	< 0,05
	Không	24,30 (15,47 – 32,38)	
Tăng triglycerid	Có	22,03 (14,55 – 33,62)	> 0,05
	Không	22,49 (11,85 – 31,34)	
Béo phì	Có	25,77 (15,28 – 34,46)	> 0,05
	Không	21,37 (13,65 – 31,35)	
Tăng hs-CRP	Có	21,05 (12,81 – 31,76)	> 0,05
	Không	23,96 (20,03 – 31,73)	

Nhận xét: Chỉ có sự khác biệt ý nghĩa về giá trị trung vị nồng độ Lp-PLA2 giữa bệnh nhân có giảm nồng độ HDL-C và bệnh nhân có nồng độ HDL-C bình thường ($p < 0,05$).

Bảng 3.12. Phân loại nồng độ Lp-PLA2 huyết thanh với một số yếu tố nguy cơ ở nhóm bệnh

Yếu tố nguy cơ	Lp-PLA2 bình thường $\leq 21,29$ IU/ml (n = 57)	Lp-PLA2 tăng $> 21,29$ IU/ml (n = 62)	p
Tuổi ≥ 60	42 (67,7%)	37 (64,9%)	$> 0,05$
Nam	35 (61,4%)	34 (54,8%)	$> 0,05$
Nữ	22 (38,6%)	28 (45,2%)	
Tăng huyết áp	45 (78,9%)	41 (66,1%)	$> 0,05$
Đái tháo đường	18 (31,6%)	12 (19,4%)	$> 0,05$
Hút thuốc lá	22 (38,6%)	30 (48,4%)	$> 0,05$
Uống rượu	19 (33,3%)	12 (19,4%)	$> 0,05$
Tăng cholesterol	29 (50,9%)	37 (59,7%)	$> 0,05$
Tăng LDL-C	23 (40,4%)	25 (40,3%)	$> 0,05$
Giảm HDL-C	23 (40,4%)	10 (16,1%)	$< 0,05$
Tăng triglycerid	27 (47,4%)	30 (48,4%)	$> 0,05$
Béo phì	8 (14%)	13 (21%)	$> 0,05$
Tăng hs-CRP	14 (24,6%)	20 (32,3%)	$> 0,05$

Nhận xét: Chỉ có sự khác biệt ý nghĩa về tỷ lệ giảm nồng độ HDL-C giữa nhóm nồng độ Lp-PLA2 tăng và bình thường ($p < 0,05$). Không có sự khác biệt ý nghĩa ở các yếu tố còn lại giữa hai nhóm nồng độ Lp-PLA2 ($p > 0,05$).

3.2.2. Vai trò Lp-PLA2 huyết thanh trong tiên lượng nguy cơ nhồi máu não

3.2.2.1. Nguy cơ nhồi máu não theo tam phân vị nồng độ Lp-PLA2

Bảng 3.13. Tỷ số chênh nguy cơ nhồi máu não theo tam phân vị nồng độ Lp-PLA2

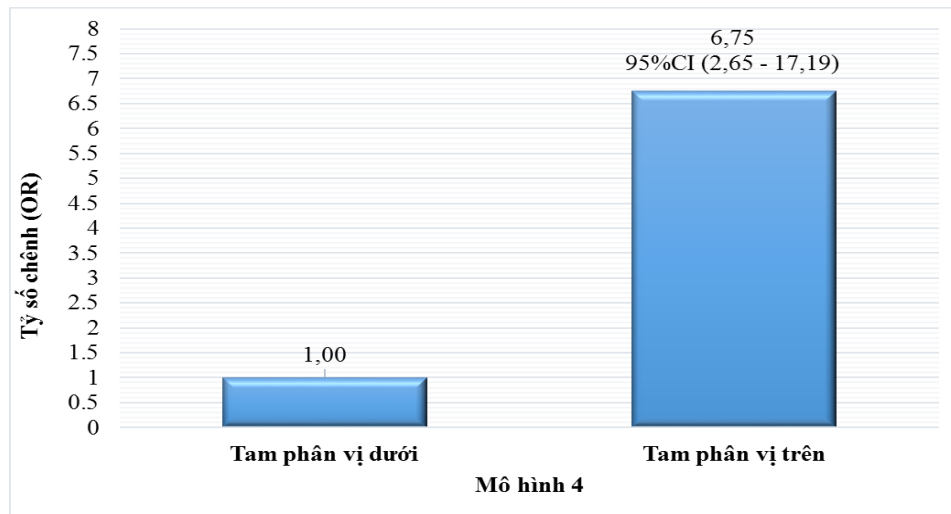
Tỷ số chênh (OR)	Nồng độ Lp-PLA2		
	Tam phân vị dưới $\leq 8,28$ IU/ml (n = 50)	Tam phân vị giữa 8,29 – 12,92 IU/ml (n = 53)	Tam phân vị trên $\geq 12,93$ IU/ml (n = 131)
Mô hình 1 OR Lp-PLA2 độc lập Khoảng tin cậy 95% Giá trị p	1,00 (tham chiếu)	1,14 0,47 – 2,77 > 0,05	7,75 3,66 – 16,42 < 0,05
Mô hình 2 * OR điều chỉnh Khoảng tin cậy 95% Giá trị p	1,00 (tham chiếu)	1,16 0,47 – 2,84 > 0,05	7,78 3,66 – 16,56 < 0,05
Mô hình 3 ** OR điều chỉnh Khoảng tin cậy 95% Giá trị p	1,00 (tham chiếu)	0,91 0,32 – 2,58 > 0,05	7,12 2,99 – 16,96 < 0,05
Mô hình 4 *** OR điều chỉnh Khoảng tin cậy 95% Giá trị p	1,00 (tham chiếu)	0,89 0,29 – 2,72 > 0,05	6,75 2,65 – 17,19 < 0,05

* Mô hình 2: OR điều chỉnh bởi tuổi, giới tính

** Mô hình 3: OR điều chỉnh bởi mô hình 2 và tăng huyết áp, hút thuốc lá, đái tháo đường, uống rượu, LDL-C, HDL-C, BMI

*** Mô hình 4: OR điều chỉnh bởi mô hình 3 và hs-CRP

Nhận xét: Có sự gia tăng ý nghĩa tỷ số chênh (OR) ở tam phân vị trên so với tam phân vị dưới ở tất cả các mô hình ($p < 0,05$). Như vậy, sự gia tăng nồng độ Lp-PLA2 huyết thanh sẽ làm gia tăng nguy cơ nhồi máu não.



Biểu đồ 3.5. So sánh tỷ số chênh giữa tam phân vị dưới và tam phân vị trên của nồng độ Lp-PLA2 huyết thanh

3.2.2.2. Phân tích hồi quy logistic mối liên quan giữa một số yếu tố nguy cơ trong tiên lượng nhồi máu não

Bảng 3.14. Hồi quy đơn biến logistic mối liên quan giữa một số yếu tố nguy cơ trong tiên lượng nhồi máu não

Yếu tố nguy cơ	Hệ số B	p	Tỷ số chênh (OR)	Khoảng tin cậy 95%
Tuổi ≥ 60	0,42	$> 0,05$	1,52	0,89 – 2,58
Giới (nam)	0,02	$> 0,05$	1,03	0,61 – 1,72
Tăng huyết áp	1,29	$< \mathbf{0,001}$	3,64	2,11 – 6,28
Hút thuốc lá	1,25	$< \mathbf{0,001}$	3,47	1,92 – 6,30
Đái tháo đường	-0,53	$> 0,05$	0,59	0,31 – 1,12
Uống rượu	0,71	$< \mathbf{0,05}$	2,03	1,05 – 3,92
Tăng LDL-C	0,28	$> 0,05$	1,32	0,77 – 2,24
Giảm HDL-C	0,89	$< \mathbf{0,05}$	2,45	1,25 – 4,83
Béo phì	-0,36	$> 0,05$	0,69	0,37 – 1,32
Tăng hs-CRP	-2,41	$< \mathbf{0,001}$	0,09	0,03 – 0,26
Tăng Lp-PLA2	-3,70	$< \mathbf{0,001}$	0,03	0,01 – 0,08

Nhận xét: Kết quả phân tích hồi quy đơn biến logistic cho thấy các yếu tố nguy cơ gồm tăng huyết áp, hút thuốc lá, uống rượu, giảm HDL-C, tăng hs-CRP và

tăng Lp-PLA2 là có liên hệ ý nghĩa với dự báo nhồi máu não ($p < 0,05$). Sáu yếu tố này sẽ được đưa vào phân tích hồi quy đa biến logistic để xác định yếu tố độc lập thực sự có thể dự báo đột quỵ nhồi máu não.

Bảng 3.15. Hồi quy đa biến logistic mối liên quan giữa một số yếu tố nguy cơ trong tiên lượng nhồi máu não

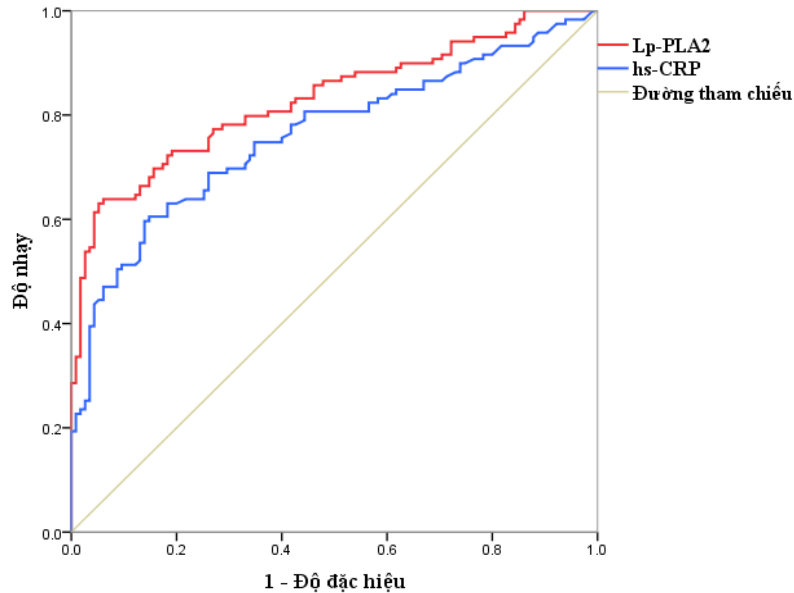
Yếu tố nguy cơ	Hệ số B	p	Tỷ số chênh (OR)	Khoảng tin cậy 95%
Tăng huyết áp	1,56	< 0,001	4,76	2,12 – 10,69
Hút thuốc lá	1,39	< 0,05	4,00	1,58 – 10,16
Uống rượu	0,34	$> 0,05$	1,41	0,52 – 3,81
Giảm HDL-C	1,15	< 0,05	3,16	1,35 – 7,39
Tăng hs-CRP	-2,08	< 0,001	0,12	0,04 – 0,42
Tăng Lp-PLA2	-3,86	< 0,001	0,02	0,01 – 0,08
Hằng số	3,31	$< 0,001$	27,48	

Nhận xét: Kết quả phân tích hồi quy đa biến logistic cho thấy chỉ còn năm yếu tố nguy cơ gồm tăng huyết áp, hút thuốc lá, giảm HDL-C, tăng hs-CRP và tăng Lp-PLA2 là những yếu tố độc lập thực sự có giá trị dự báo nhồi máu não ($p < 0,05$).

Phương trình hồi qui logistic được xác định như sau:

Logit (xác suất tiên lượng nhồi máu não) = $3,31 + 1,56 \times \text{tăng huyết áp} + 1,39 \times \text{hút thuốc lá} + 0,34 \times \text{uống rượu} + 1,15 \times \text{giảm HDL-C} - 2,08 \times \text{tăng hs-CRP} - 3,86 \times \text{tăng Lp-PLA2}$.

3.2.2.3. Diện tích dưới đường cong ROC của nồng độ Lp-PLA2 huyết thanh trong tiên lượng nhồi máu não



Biểu đồ 3.6. Đường cong ROC của nồng độ Lp-PLA2 và hs-CRP huyết thanh trong tiên lượng nhồi máu não

Bảng 3.16. Diện tích dưới đường cong ROC của nồng độ Lp-PLA2 và hs-CRP huyết thanh trong tiên lượng nhồi máu não

	Diện tích	Điểm cắt	Độ nhạy	Độ đặc hiệu	p
Lp-PLA2 (IU/ml)	0,83	19,11	62%	94%	< 0,001
hs-CRP (mg/l)	0,76	2,41	60%	86%	< 0,001
So sánh diện tích dưới đường cong ROC					
	Diện tích		Khoảng tin cậy 95%		p
Lp-PLA2 (IU/ml)	0,83		0,77 – 0,87		< 0,05
hs-CRP (mg/l)	0,76		0,70 – 0,82		

Nhận xét:

Diện tích dưới đường cong ROC của nồng độ Lp-PLA2 là 0,83 với $p < 0,001$ và khoảng tin cậy 95% là 0,77 – 0,87. Giá trị điểm cắt tối ưu tại đường cong ROC là 19,11 IU/ml; độ nhạy 62% và độ đặc hiệu 94%.

Diện tích dưới đường cong ROC của nồng độ hs-CRP là 0,76 với $p < 0,001$ và khoảng tin cậy 95% là 0,70 – 0,82. Giá trị điểm cắt tối ưu tại đường cong ROC là 2,41 mg/l; độ nhạy 60% và độ đặc hiệu 86%.

Như vậy, trong tiên lượng nhồi máu não, xét nghiệm nồng độ Lp-PLA2 huyết thanh có độ chính xác tốt, còn xét nghiệm nồng độ hs-CRP huyết thanh chỉ có độ chính xác ở mức trung bình. Sự khác biệt giá trị diện tích dưới đường cong ROC giữa hai xét nghiệm là có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

Bảng 3.17. Nguy cơ nhồi máu não tại giá trị điểm cắt tối ưu theo ROC của nồng độ Lp-PLA2

Điểm cắt Lp-PLA2 theo ROC	Nhóm bệnh (n = 119)	Nhóm chứng (n = 115)	p
≥ 19,11 IU/ml	75 (63,0%)	7 (6,1%)	< 0,001
< 19,11 IU/ml	44 (37,0%)	108 (93,9%)	
Tỷ suất chênh	OR = 26,29		
Khoảng tin cậy 95%	11,24 – 61,54		

Nhận xét: Có sự khác biệt ý nghĩa về tần suất và tỷ lệ mắc bệnh ở nhóm bệnh và nhóm chứng đối với nồng độ Lp-PLA2 tại giá trị điểm cắt theo ROC ($p < 0,05$). Tỷ số chênh (OR) = 26,29. Người có nồng độ Lp-PLA2 $\geq 19,11$ IU/ml có nguy cơ nhồi máu não cao gấp 26 lần so với người có nồng độ Lp-PLA2 ở dưới mức này.

Bảng 3.18. Nguy cơ nhồi máu não tại giá trị điểm cắt tối ưu theo ROC của nồng độ Lp-PLA2 kết hợp hs-CRP

Điểm cắt theo ROC	Tỷ số chênh (OR)	p	Khoảng tin cậy 95%
Lp-PLA2 $\geq 19,11$ IU/ml và hs-CRP $\geq 2,41$ mg/l	71,84	< 0,001	9,69 – 532,29
Lp-PLA2 < 19,11 IU/ml và hs-CRP < 2,41 mg/l	0,05	< 0,001	0,02 – 0,09

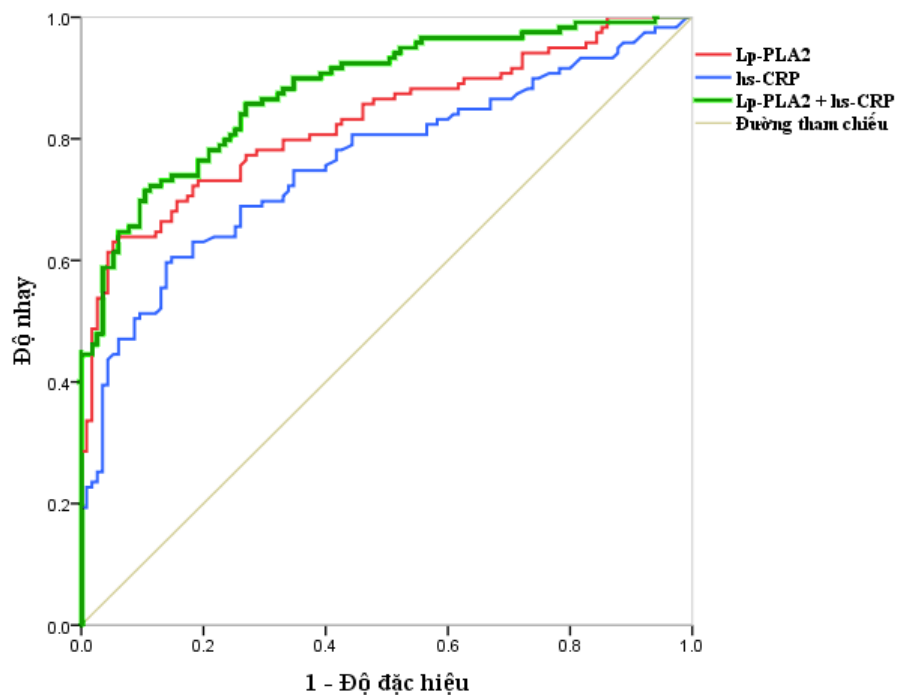
Nhận xét:

Nguy cơ nhồi máu não gia tăng khi kết hợp nồng độ Lp-PLA2 và hs-CRP tại ngưỡng trên giá trị điểm cắt theo ROC. Người có nồng độ Lp-PLA2 $\geq 19,11$ IU/ml

và hs-CRP $\geq 2,41$ mg/l có nguy cơ nhồi máu não cao gấp 71 lần so với người có nồng độ Lp-PLA2 và hs-CRP ở dưới mức này.

Nguy cơ nhồi máu não cũng giảm rõ khi kết hợp nồng độ Lp-PLA2 và hs-CRP tại ngưỡng dưới giá trị điểm cắt theo ROC.

3.2.2.4. Kết hợp diện tích dưới đường cong ROC nồng độ Lp-PLA2 và hs-CRP huyết thanh trong tiên lượng nhồi máu não



Biểu đồ 3.7. Kết hợp đường cong ROC nồng độ Lp-PLA2 và hs-CRP huyết thanh trong tiên lượng nhồi máu não

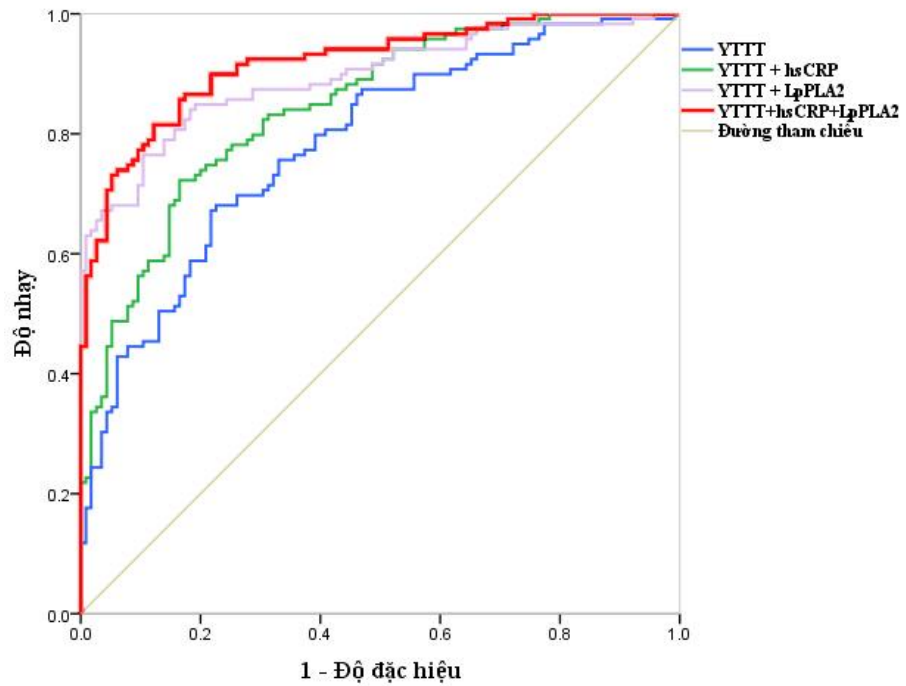
Bảng 3.19. Diện tích dưới đường cong ROC khi kết hợp nồng độ hs-CRP và Lp-PLA2 huyết thanh trong tiên lượng nhồi máu não

Xét nghiệm	Diện tích	Khoảng tin cậy 95%	p
Lp-PLA2	0,83	0,77 – 0,87	< 0,05
hs-CRP	0,76	0,70 – 0,82	
Lp-PLA2 + hs-CRP	0,88	0,84 – 0,92	

Nhận xét: Xét nghiệm nồng độ Lp-PLA2 huyết thanh có diện tích dưới đường cong ROC lớn hơn xét nghiệm nồng độ hs-CRP, nên giá trị tiên lượng nhồi máu não của Lp-PLA2 cao hơn hs-CRP. Và khi kết hợp xét nghiệm nồng độ hai

chất thì diện tích dưới đường cong ROC là lớn nhất, do đó làm tăng giá trị tiên lượng nhồi máu não. Sự khác biệt giá trị diện tích dưới đường cong ROC giữa các xét nghiệm có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

3.2.2.5. Kết hợp diện tích dưới đường cong ROC giữa các yếu tố nguy cơ truyền thống với nồng độ Lp-PLA2 và hs-CRP huyết thanh trong tiên lượng nhồi máu não



Yếu tố truyền thống gồm: tuổi (≥ 60), giới (nam), tăng huyết áp, hút thuốc lá, đái tháo đường, uống rượu, LDL-C, HDL-C, BMI.

Biểu đồ 3.8. Kết hợp đường cong ROC giữa các yếu tố nguy cơ truyền thống với nồng độ Lp-PLA2 và hs-CRP huyết thanh trong tiên lượng nhồi máu não

Bảng 3.20. Diện tích dưới đường cong ROC khi kết hợp các yếu tố nguy cơ truyền thống, hs-CRP và Lp-PLA2 huyết thanh trong tiên lượng nhồi máu não

Yếu tố nguy cơ	Diện tích	Khoảng tin cậy 95%	p
Yếu tố truyền thống	0,78	0,72 – 0,84	< 0,05
Yếu tố truyền thống + hs-CRP	0,85	0,79 – 0,89	
Yếu tố truyền thống + Lp-PLA2	0,89	0,85 – 0,94	
Yếu tố truyền thống + hs-CRP + Lp-PLA2	0,92	0,88 – 0,95	

Nhận xét: Có sự gia tăng diện tích dưới đường cong ROC khi kết hợp các yếu tố nguy cơ truyền thống với các chất chỉ điểm viêm. Kết hợp xét nghiệm nồng độ hs-CRP và Lp-PLA2 với các yếu tố nguy cơ truyền thống cho diện tích dưới đường cong ROC lớn nhất, do đó gia tăng giá trị tiên lượng nhồi máu não cao nhất. Sự khác biệt giá trị diện tích dưới đường cong ROC giữa các mô hình là có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

3.3. MỐI LIÊN QUAN GIỮA NỒNG ĐỘ Lp-PLA2 HUYẾT THANH VỚI TÌNH TRẠNG LÂM SÀNG, BỀ DÀY LỚP NỘI TRUNG MẠC ĐỘNG MẠCH CẢNH VÀ THỂ TÍCH NHỒI MÁU NÃO

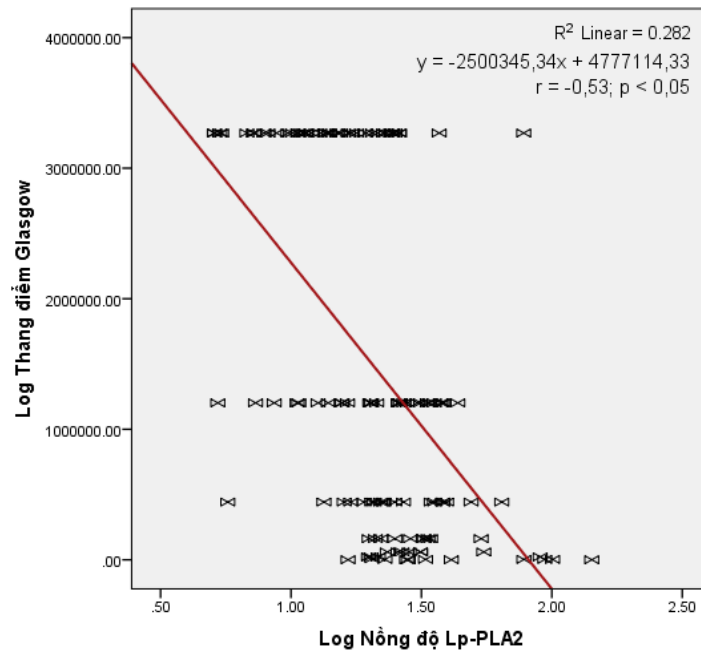
3.3.1. Liên quan nồng độ Lp-PLA2 với tình trạng lâm sàng

3.3.1.1. Tương quan giữa nồng độ Lp-PLA2 huyết thanh và thang điểm Glasgow

Bảng 3.21. Nồng độ Lp-PLA2 với tình trạng lâm sàng đánh giá theo thang điểm Glasgow

Giá trị Lp-PLA2 (IU/ml)	Thang điểm Glasgow		p
	3 – 8 điểm (n = 10)	9 – 15 điểm (n = 109)	
$\bar{X} \pm SD$	58,43 $\pm$ 42,54	23,24 $\pm$ 14,26	< 0,05
Trung vị	36,98	21,05	< 0,05
Khoảng tứ phân vị	26,53 – 95,63	13,51 – 29,62	

Nhận xét: Có sự khác biệt ý nghĩa về giá trị trung bình và trung vị nồng độ Lp-PLA2 giữa hai nhóm thang điểm Glasgow: nhóm từ 3 đến 8 điểm có nồng độ Lp-PLA2 cao hơn so với nhóm từ 9 đến 15 điểm ($p < 0,05$).



Biểu đồ 3.9. Tương quan nồng độ Lp-PLA2 huyết thanh với thang điểm Glasgow

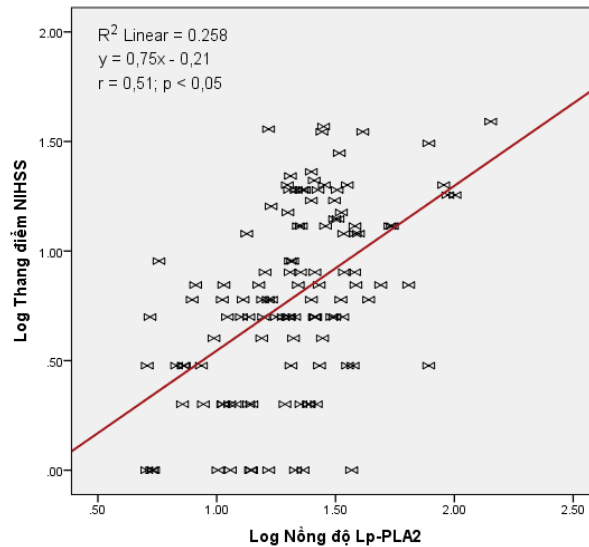
Nhận xét: Có mối tương quan nghịch mức độ mạnh giữa nồng độ Lp-PLA2 với thang điểm Glasgow (hệ số tương quan $r = -0,53$) và mối tương quan có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

3.3.1.2. Tương quan giữa nồng độ Lp-PLA2 huyết thanh và thang điểm NIHSS

Bảng 3.22. Nồng độ Lp-PLA2 với tình trạng độ lâm sàng đánh giá theo thang điểm NIHSS

Giá trị Lp-PLA2 (IU/ml)	Thang điểm NIHSS		p
	Nhẹ và vừa < 15 điểm (n = 90)	Nặng ≥ 15 điểm (n = 29)	
$\bar{X} \pm SD$	21,93 ± 13,67	39,44 ± 30,60	< 0,05
Trung vị	20,31	28,17	< 0,05
Khoảng tứ phân vị	(11,40 – 27,28)	(22,26 – 34,46)	

Nhận xét: Có sự khác biệt ý nghĩa về giá trị trung bình và trung vị nồng độ Lp-PLA2 giữa hai nhóm điểm NIHSS: nhóm mức độ nặng có nồng độ Lp-PLA2 cao hơn so với nhóm mức độ nhẹ và vừa ($p < 0,05$).



Biểu đồ 3.10. Tương quan nồng độ Lp-PLA2 huyết thanh với thang điểm NIHSS

Nhận xét: Có mối tương quan thuận mức độ mạnh giữa nồng độ Lp-PLA2 với thang điểm NIHSS (hệ số tương quan $r = 0,51$) và mối tương quan có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

3.3.2. Liên quan nồng độ Lp-PLA2 huyết thanh với bề dày lớp nội trung mạc động mạch cảnh

Bảng 3.23. Liên quan bề dày lớp nội trung mạc động mạch cảnh với một số yếu tố nguy cơ

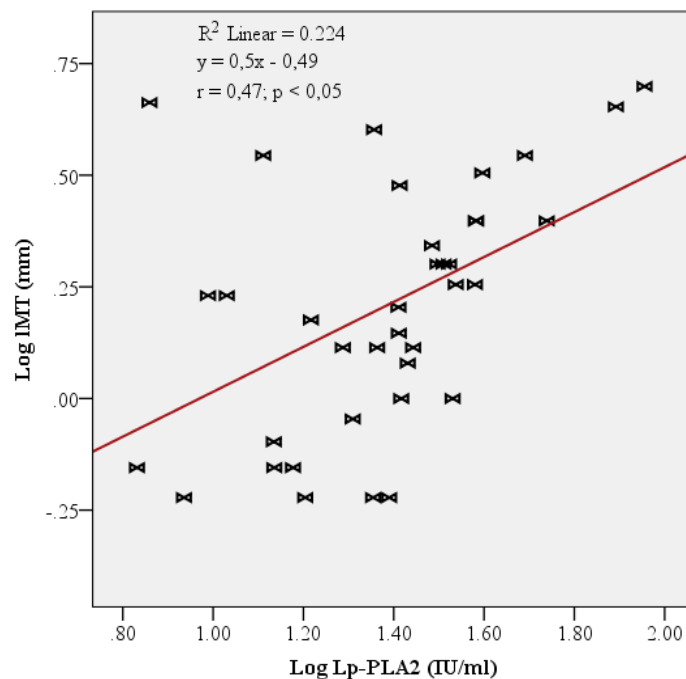
Yếu tố	IMT bình thường < 0,9 mm (n = 8)	IMT dày ≥ 0,9 mm (n = 29)	p
Tuổi (năm)	56 (49,25 – 72,00)	66 (58,50 – 76,00)	> 0,05
Huyết áp tâm thu (mmHg)	145 (130,00-182,50)	150 (120,00-175,00)	> 0,05
Hút thuốc lá	7 (87,5%)	14 (48,3%)	> 0,05
Uống rượu	5 (62,5%)	5 (17,2%)	< 0,05
Glucose máu (mmol/l)	5,35 (4,98 – 6,50)	5,80 (5,10 – 7,15)	> 0,05
BMI (kg/m ²)	22,05 (21,09 – 22,70)	21,77 (19,77 – 22,86)	> 0,05
Cholesterol toàn phần (mmol/l)	4,69 (4,03 – 5,29)	5,24 (4,52 – 5,62)	> 0,05
LDL-C (mmol/l)	2,59 (1,85 – 2,69)	3,07 (2,47 – 3,59)	< 0,05
HDL-C (mmol/l)	1,12 (0,71 – 1,49)	1,21 (1,05 – 1,43)	> 0,05
Triglycerid (mmol/l)	2,50 (1,59 – 3,58)	2,35 (1,35 – 2,85)	> 0,05
hs-CRP (mg/l)	1,83 (0,79 – 3,81)	3,11 (1,36 – 8,81)	> 0,05
Lp-PLA2 (IU/ml)	14,35 (9,87 – 20,96)	27,73 (21,55 – 38,09)	< 0,05

Nhận xét: Có sự khác biệt ý nghĩa về tình trạng sử dụng rượu, về giá trị trung vị nồng độ LDL-C và nồng độ Lp-PLA2 huyết thanh giữa hai nhóm IMT ($p < 0,05$).

Bảng 3.24. Liên quan nồng độ Lp-PLA2 huyết thanh với bề dày lớp nội trung mạc động mạch cảnh

Giá trị IMT (mm)	Lp-PLA2 bình thường $\leq 21,29$ IU/ml (n = 13)	Lp-PLA2 tăng $> 21,29$ IU/ml (n = 24)	p
$\bar{X} \pm SD$	$1,49 \pm 1,23$	$2,19 \pm 1,18$	$> 0,05$
Logarit hóa	$0,07 \pm 0,29$	$0,28 \pm 0,25$	$< 0,05$
Trung vị	0,90	2,00	$< 0,05$
Khoảng tứ phân vị	0,70 – 1,70	1,30 – 2,88	

Nhận xét: Giá trị trung bình cũng như trung vị bề dày lớp nội trung mạc ở nhóm có nồng độ Lp-PLA2 tăng là cao hơn so với nhóm nồng độ Lp-PLA2 bình thường. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).



Biểu đồ 3.11. Tương quan nồng độ Lp-PLA2 huyết thanh với bề dày lớp nội trung mạc động mạch cảnh

Nhận xét: Có mối tương quan thuận mức độ vừa giữa nồng độ Lp-PLA2 huyết thanh với bề dày lớp nội trung mạc động mạch cảnh chung (hệ số tương quan $r = 0,47$) và mối tương quan có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

Bảng 3.25. Hồi quy tuyến tính đa biến bề dày lớp nội trung mạc động mạch cảnh với một số yếu tố liên quan

Biến số	Hệ số hồi quy B	Hệ số chuẩn hóa beta	p	Khoảng tin cậy 95% của B
Hằng số	3,552		0,174	-1,685 – 8,789
Tuổi	0,007	0,075	0,653	-0,026 – 0,041
Huyết áp tâm thu	-0,006	-0,139	0,305	-0,017 – 0,005
Hút thuốc lá	-0,064	-0,026	0,878	-0,913 – 0,785
Uống rượu	-0,737	-0,270	0,110	-1,655 – 0,181
Glucose máu	-0,103	-0,180	0,235	-0,278 – 0,072
BMI	-0,007	-0,011	0,941	-0,192 – 0,179
Cholesterol toàn phần	-1,252	-1,552	0,002	-1,993 – -0,511
LDL-C	0,000	0,000	0,002	-0,329 – 0,328
HDL-C	1,231	1,448	0,998	0,479 – 1,983
Triglycerid	0,468	0,586	0,017	0,091 – 0,846
hs-CRP	0,008	0,097	0,488	-0,015 – 0,031
Lp-PLA2	0,050	0,727	< 0,001	0,030 – 0,071

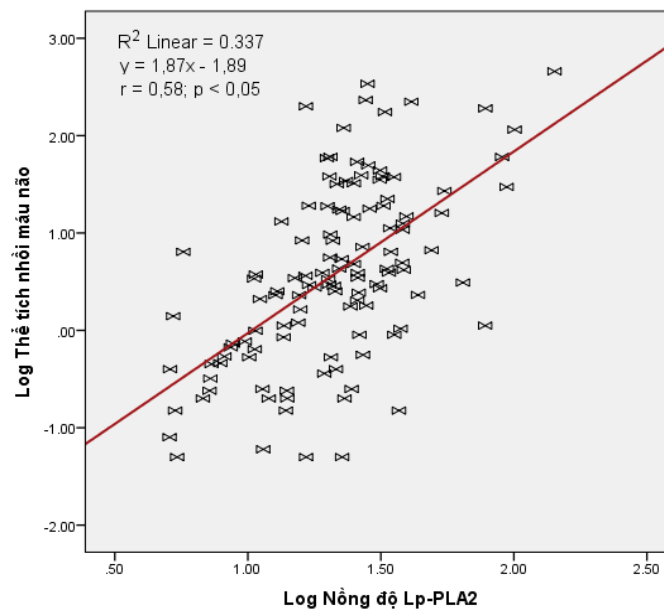
Nhận xét: Nhận thấy cholesterol toàn phần, LDL-C, triglycerid và Lp-PLA2 là các yếu tố có khả năng dự báo những thay đổi kích thước bề dày lớp nội trung mạc có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

3.3.3. Liên quan nồng độ Lp-PLA2 huyết thanh với thể tích nhồi máu não

Bảng 3.26. Liên quan nồng độ Lp-PLA2 huyết thanh với thể tích nhồi máu não

Thể tích nhồi máu não	Lp-PLA2 bình thường $\leq 21,29$ IU/ml (n = 57)	Lp-PLA2 tăng $> 21,29$ IU/ml (n = 62)	p
Thể tích nhồi máu não (ml)	1,40 (0,38-3,69)	11,00 (2,64-35,79)	$< 0,05$
Thể nhồi máu ổ khuyết (ml)	0,59 (0,23-1,76)	1,08 (0,36-2,58)	$< 0,05$
Thể nhồi máu không ổ khuyết (ml)	8,32 (3,64-19,04)	20,70 (6,79-48,13)	$< 0,05$

Nhận xét: Có sự khác biệt ý nghĩa về giá trị trung vị thể tích nhồi máu não ở hai nhóm nồng độ Lp-PLA2 (nhóm nồng độ Lp-PLA2 tăng có thể tích vùng nhồi máu lớn hơn so với nhóm nồng độ bình thường). Ngoài ra, thể tích nhồi máu não ở thể ổ khuyết và không ổ khuyết cũng có sự khác biệt có ý nghĩa giữa hai nhóm nồng độ Lp-PLA2 ($p < 0,05$).



Biểu đồ 3.12. Tương quan nồng độ Lp-PLA2 huyết thanh với thể tích nhồi máu não

Nhận xét: Có mối tương quan thuận mức độ mạnh giữa nồng độ Lp-PLA2 với thể tích nhồi máu não. Hệ số tương quan $r = 0,58$ và mối tương quan có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

3.4. XÂY DỰNG MÔ HÌNH DỰ BÁO NHỒI MÁU NÃO DỰA TRÊN SỰ KẾT HỢP CÁC YẾU TỐ NGUY CƠ TRUYỀN THỐNG VỚI CÁC CHẤT CHỈ ĐIỂM SINH HỌC VIÊM

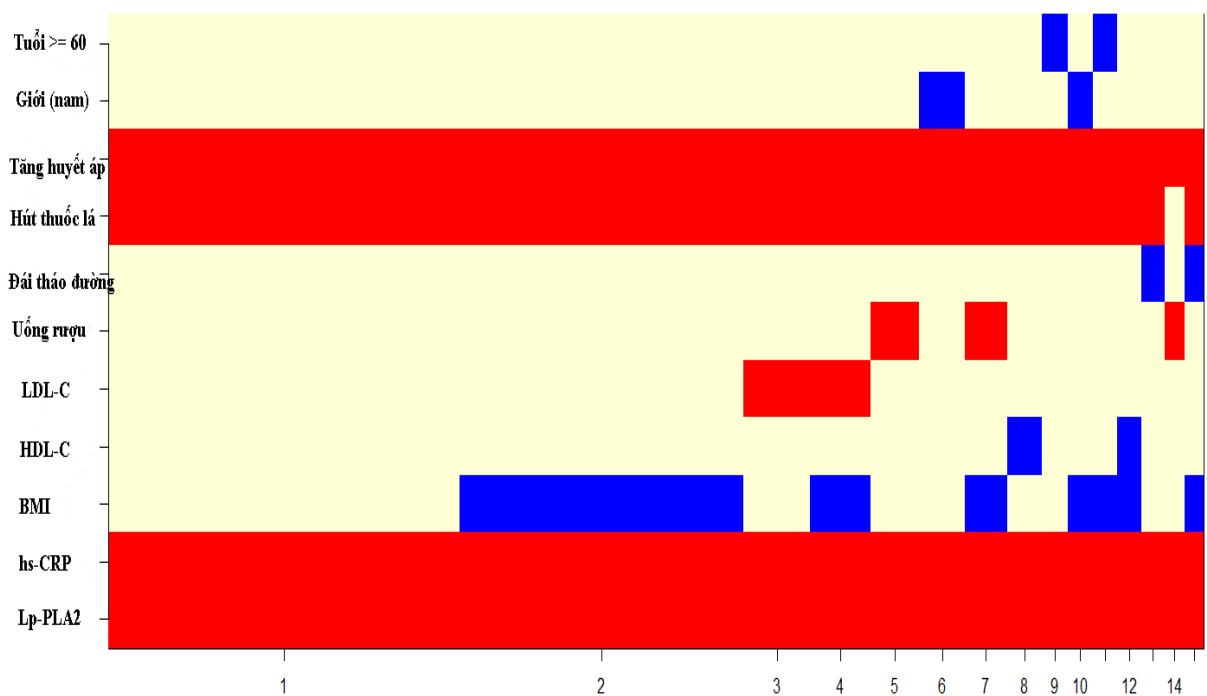
Bảng 3.27. Các mô hình dự báo nhồi máu não qua phân tích BMA

	Xác suất yếu tố nguy cơ ($p!=0$)	Số trung bình (EV)	Độ lệch chuẩn (SD)	Mô hình 1	Mô hình 2	Mô hình 3	Mô hình 4	Mô hình 5
Hệ số chặn (Intercept)	100	-2,841	2,42	-4,5230	-0,5062	-5,5015	-1,4479	-4,5922
Tuổi ≥ 60	4,6	-0,012	0,11					
Giới (nam)	6,4	-0,031	0,17					
Tăng huyết áp	100,0	1,455	0,41	1,4550	1,4576	1,4429	1,4523	1,4295
Hút thuốc lá	98,2	1,559	0,51	1,5269	1,6317	1,6916	1,8279	1,2621
Đái tháo đường	3,9	-0,004	0,09					
Uống rượu	10,1	0,076	0,29					0,6275
LDL-C	11,6	0,032	0,11			0,2713	0,2853	
HDL-C	5,4	-0,014	0,09					
BMI	43,8	-0,083	0,11		-0,1890		-0,1943	
hs-CRP	100,0	0,228	0,07	0,2281	0,2284	0,2229	0,2244	0,2300
Lp-PLA2	100,0	0,162	0,03	0,1610	0,1603	0,1671	0,1670	0,1626
Số yếu tố nguy cơ (nVar)				4	5	5	6	5
Tiêu chuẩn thông tin Bayes (BIC)				-1076,29	-1075,87	-1072,97	-1072,78	-1072,33
Xác suất xuất hiện mô hình (post prob)				0,321	0,259	0,061	0,055	0,044

Nhận xét:

Các mô hình dự báo nhồi máu não được xây dựng bởi với yếu tố nguy cơ truyền thống cùng với các chất chỉ điểm sinh học viêm. Phân tích BMA đã lựa chọn được 5 mô hình tối ưu trong tổng số 15 mô hình dự báo nhồi máu não được tính toán. Mô hình 1 được xem là mô hình tối ưu nhất trong dự báo nhồi máu não vì có số lượng yếu tố nguy cơ ít nhất (gồm tăng huyết áp, hút thuốc lá, hs-CRP, Lp-PLA2), đồng thời giá trị tiêu chuẩn thông tin Bayesian là nhỏ nhất (-1076,29) và xác suất xuất hiện mô hình là lớn nhất (32,1%).

Ngoài ra, các yếu tố nguy cơ của nhồi máu não là tăng huyết áp, hút thuốc lá, hs-CRP và Lp-PLA2 cũng có xác suất xuất hiện nhiều nhất trong toàn bộ các mô hình dự báo so với các yếu tố nguy cơ còn lại, xác suất này lần lượt là 100%; 98,2%; 100%; 100%.



Biểu đồ 3.13. Xác suất xuất hiện các yếu tố nguy cơ trong 15 mô hình dự báo nhồi máu não qua phân tích BMA

Nhận xét: Biểu đồ cho thấy tăng huyết áp, hút thuốc lá, hs-CRP và Lp-PLA2 là 4 yếu tố nguy cơ có xác suất xuất hiện nhiều nhất trong 15 mô hình dự báo nhồi máu não.

Chương 4

BÀN LUẬN

4.1. ĐẶC ĐIỂM CỦA ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

4.1.1. Phân bố theo tuổi và giới

Kết quả bảng 3.1 cho thấy, tuổi trung bình của nhóm bệnh là $66,03 \pm 12,12$ tuổi và tuổi trung bình của nhóm chứng là $63,49 \pm 11,26$ tuổi, sự khác biệt về tuổi trung bình không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Trong nghiên cứu của chúng tôi, ở nhóm bệnh nhồi máu não cấp tính số bệnh nhân nam là 69 chiếm tỷ lệ 58% cao hơn số bệnh nhân nữ là 50 chiếm tỷ lệ 42%, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Theo nghiên cứu của Hoàng Khánh là $61,6 \pm 12$ tuổi [16], của Nguyễn Đức Hoàng là $62,35 \pm 13,02$ tuổi và nam chiếm 60,19% [11]; và tương đồng với nghiên cứu của Nguyễn Đình Toàn có tuổi trung bình là $65,19 \pm 15,02$ tuổi và nam giới chiếm tỷ lệ cao hơn 57,5% [34].

Nghiên cứu của Elkind M.S.V và cs bao gồm 467 bệnh nhân nhồi máu não trên 40 tuổi tại Hoa Kỳ năm 2009 cho thấy: độ tuổi trung bình ở bệnh nhân là $68,9 \pm 12,7$ tuổi, nam giới chiếm tỷ lệ 45,4% [53].

Tuy nhiên kết quả của Persson M. và cộng sự (2008) trên 152 bệnh nhân nhồi máu não cấp ở Thụy Điển cho thấy độ tuổi trung bình $61,4 \pm 4,7$ tuổi. Độ tuổi của nghiên cứu này thấp hơn độ tuổi trong nghiên cứu của chúng tôi có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$). Điều này phải chăng do sự khác biệt về mặt văn hóa, khí hậu. Bên cạnh đó, tỷ lệ nam giới (53,3%) và nữ giới (46,7%) theo tác giả này cũng tương tự như của chúng tôi [106].

Nghiên cứu của Oei H. và cs trên 110 bệnh nhân nhồi máu não tuổi ≥ 55 tuổi cho thấy: độ tuổi trung bình $73,5 \pm 8,2$, tỷ lệ nam giới 42%. Đây là nghiên cứu giới hạn độ tuổi lớn do vậy độ tuổi trung bình rất cao [104].

Như vậy, kết quả của hầu hết các nghiên cứu chứng tỏ nam giới có tần suất mắc bệnh cao hơn nhiều so với nữ giới. Điều này cũng phù hợp vì nam giới thường có nhiều yếu tố nguy cơ hơn nữ, đặc biệt là hút thuốc lá và uống rượu/bia.

Nghiên cứu chúng tôi có so sánh với nhóm chứng, vì vậy trong quá trình chọn mẫu chúng tôi cố gắng chọn nhóm bệnh và nhóm chứng tương đồng nhau về tuổi, giới để tiện cho việc phân tích, đánh giá và so sánh.

Nhồi máu não chiếm khoảng 80% đột quỵ não nói chung gặp ở tất cả các lứa tuổi nhưng thường gặp nhất là lứa tuổi 60-70. Trong biểu đồ dịch tễ học của các nước phát triển tuổi mắc đột quỵ não khoảng 73 tuổi do cấu trúc dân số già của các nước này, ở các nước ít phát triển hơn tuổi trung bình mắc đột quỵ não trẻ hơn do sự khác biệt về cấu trúc dân số [16], [116].

Qua kết quả nghiên cứu của chúng tôi, nhóm tuổi bệnh nhân ≥ 60 tuổi chiếm tỷ lệ 66,4% và dưới 60 tuổi chiếm 33,6%. Theo nghiên cứu của Lê Thúy Phượng, Hoàng Khánh, Lloyd Jones, tỷ lệ mắc đột quỵ não tăng dần theo tuổi đặc biệt sau 60 tuổi [16] [51].

Tuổi cao là yếu tố nguy cơ quan trọng không thể biến đổi được, tồn tại cùng với các yếu tố nguy cơ khác tỷ lệ thuận với đột quỵ não, đồng thời chức năng tim mạch bị suy giảm góp phần gia tăng tỷ lệ đột quỵ não ở người cao tuổi [16].

Tóm lại, có thể coi tuổi và giới là yếu tố nhận dạng khá quan trọng, mặc dù không biến đổi được nhưng giúp chúng ta tầm soát tích cực hơn các yếu tố nguy cơ khác.

4.1.2. Tăng huyết áp

Tăng huyết áp là yếu tố nguy cơ chủ yếu gây nhồi máu não. Huyết áp là tham số rất dao động, nhưng có nhiều ý nghĩa trong đánh giá và tiên lượng. Huyết áp tăng cao thường gặp trong đột quỵ thiếu máu não cấp tính [61]. Huyết áp thường tăng cao hơn ở những bệnh nhân đột quỵ não cấp tính có tiền sử tăng huyết áp hơn ở những người không tăng huyết áp trước đó. Huyết áp thường giảm một cách tự nhiên trong giai đoạn cấp tính của đột quỵ thiếu máu não, bắt đầu trong vòng 90 phút sau khi khởi phát triệu chứng đột quỵ não. Tăng huyết áp dẫn đến bệnh não, biến chứng tim mạch, và suy thận. Tăng huyết áp động mạch trung bình trong đột quỵ thiếu máu não cấp tính có thể giúp cải thiện tưới máu não mô thiếu máu cục bộ, nhưng có thể gây nên bất lợi bởi làm tăng phù nề và chuyển thành tình trạng chảy máu của các mô thiếu máu cục bộ. Hạ huyết áp động mạch là

thông số không tốt vì làm giảm tưới máu cho nhiều cơ quan, đặc biệt là não thiếu máu cục bộ, làm trầm trọng thêm các tổn thương thiếu máu cục bộ [72].

Kết quả ở bảng 3.1. cho thấy HATT ở nhóm bệnh là $153,66 \pm 26,61$ mmHg cao hơn nhóm chứng là $133,57 \pm 15,17$ mmHg, khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$).

HATTr ở nhóm bệnh là $86,01 \pm 12,39$ mmHg cao hơn nhóm chứng $81,78 \pm 8,14$ mmHg, khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$).

Tỷ lệ bệnh nhân nhồi máu não bị tăng huyết áp chiếm 72,3% còn ở nhóm chứng tỷ lệ tăng huyết áp chiếm tỷ lệ 41,7%, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$). Theo nghiên cứu của Nguyễn Đình Toàn tỷ lệ bệnh nhân tăng huyết áp trong nhóm nhồi máu não là 68,75% [34], còn theo Hoàng Khánh tỷ lệ tăng huyết áp ở bệnh nhân nhồi máu não là 85,96% [16]. Theo Phạm Gia Khải, tăng huyết áp là yếu tố nguy cơ nổi trội trong tất cả các yếu tố nguy cơ của đột quỵ não, chiếm tỷ lệ 77,24%, nam giới chiếm tỷ lệ tương đối cao hơn [20].

Nghiên cứu của Persson M. và cs. (2008) trên 152 bệnh nhân nhồi máu não, HATT trung bình khi nhập viện là 152 ± 19 mmHg, HATTr trung bình là 92 ± 9 mmHg [106]. Nghiên cứu của Oei và cs trên 110 bệnh nhân nhồi máu não cấp, trị số HATT trung bình là 149 ± 22 mmHg, HATTr là 75 ± 11 mmHg [104]. Kết quả của Kara. H và cs. trên 102 bệnh nhân NMN ở Thổ Nhĩ Kỳ năm 2014 cho thấy, trị trung bình của HATT là 138 ± 25 mmHg, HATTr là 82 ± 10 mmHg cao hơn nhóm chứng (HATT là 130 ± 31 mmHg; HATTr là 76 ± 14 mmHg) [80].

Bệnh nhân nhồi máu não thường có tình trạng tăng huyết áp phản ứng. Nghiên cứu của Cao Thúc Sinh (2013) trên 140 bệnh nhân nhồi máu não do tăng huyết áp cho thấy 11,4% bệnh nhân nhồi máu não do tăng huyết áp trong giai đoạn cấp có huyết áp trở về bình thường mà không cần thuốc hạ huyết áp, xảy ra ở nhóm không có tiền sử tăng huyết áp nhiều hơn so với nhóm có tiền sử tăng huyết áp có ý nghĩa thống kê (25% so với 5,25%; $p < 0,001$) [28].

4.1.3. Hút thuốc lá

Trong nghiên cứu của chúng tôi có đến 52 bệnh nhân hút thuốc lá chiếm tỷ lệ 43,7%. Điều này cho thấy thuốc lá liên quan khá chặt chẽ với nhồi máu não.

Hiện nay nhiều nước trên thế giới ghi nhận hút thuốc lá là yếu tố nguy cơ nhồi máu não. Thuốc lá là nguyên nhân tử vong hàng đầu ở Anh quốc và mỗi năm có khoảng 114.000 người tử vong do thuốc lá. Có hơn 30% các biến cố bệnh lý mạch máu-tim mạch liên quan đến thuốc lá và nguy cơ đột quỵ não ở người hút thuốc lá là gấp ba lần so với người không hút thuốc lá [103], [113]. Nếu người hút thuốc lá kèm tăng huyết áp thì nguy cơ TBMMN sẽ tăng gấp năm lần. Theo John W.C. và cs thì hút thuốc lá sẽ gây biến đổi gen và làm gia tăng các yếu tố tiền viêm như Interleukin-6 dẫn đến tăng nguy cơ tắc mạch [78].

Nghiên cứu của Tselepis A.D. và cs (nghiên cứu ATTICA) cho thấy hút thuốc lá tương quan với nồng độ Lp-PLA2 ($p=0,02$), hút thuốc lá đưa đến gia tăng vai trò sinh xơ vữa động mạch của Lp-PLA2, bên cạnh đó nghiên cứu cũng ghi nhận hút thuốc lá làm giảm HDL-C, làm giảm khả năng chống sinh xơ vữa của HDL-C [126].

4.1.4. Uống rượu

Theo nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ bệnh nhân bị nhồi máu não có tiền sử uống rượu chiếm tỷ lệ 26,1% cao hơn nhóm chứng 14,8%, khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Nguy cơ do uống rượu còn nhiều tranh luận, Hiệp hội Tim mạch Hoa Kỳ khuyến cáo nguy cơ đột quỵ não do rượu tùy thuộc vào liều lượng rượu uống hàng ngày, nguy cơ nhồi máu não nếu uống trên hai lần/ngày và nguy cơ tăng lên nếu uống trên năm lần/ngày so với người không uống rượu. Uống rượu mạnh kéo dài và ngộ độc cấp gia tăng nguy cơ nhồi máu não ở người trẻ, nghiện rượu nặng nguy cơ nhồi máu não thường gặp ở nam giới lớn tuổi [100].

4.1.5. Đặc điểm bilan lipid và glucose máu

Rối loạn lipid máu là một yếu tố nguy cơ của nhồi máu não. Khi tăng LDL-Cholesterol 10% nguy cơ mắc bệnh lý tim mạch lên 20% thông qua xơ vữa động mạch. Việc giảm HDL-Cholesterol cũng làm tăng nguy cơ bệnh lý tim mạch. Nguy cơ tử vong do bệnh lý tim mạch tăng nhẹ khi cholesterol toàn phần máu từ 1,4 đến 2 g/l, tăng gấp ba lần khi cholesterol toàn phần 3 g/l. Một nghiên cứu khác cho thấy

cứ tăng 1 mmol/l cholesterol toàn phần thì tăng nguy cơ nhồi máu não 25%. Mức độ HDL thấp, kết hợp triglycerid cao và tăng huyết áp sẽ làm gia tăng gấp đôi nguy cơ đột quỵ [16], [118].

Kết quả ở bảng 3.2 cho thấy trong nhóm bệnh, tỷ lệ tăng cholesterol toàn phần là 55,5%, tỷ lệ tăng triglycerid là 47,9%, tỷ lệ giảm HDL-C là 27,7%, tỷ lệ tăng LDL-C là 40,3%. Tỷ lệ đái tháo đường 25,2%. Trị trung vị cholesterol toàn phần là 5,32 mmol/L, triglycerid là 2,27 mmol/L, HDL-C là 1,22 mmol/L, LDL-C là 3,12 mmol/L, glucose máu là 5,80 mmol/L.

Rối loạn lipid máu và ĐTĐ là hai yếu tố nguy cơ của nhồi máu não. Nhiều nghiên cứu trong và ngoài nước cũng có nhận định như trên.

Nghiên cứu của Cao Phi Phong cho thấy tỷ lệ tăng cholesterol là 67,8%, tăng triglycerid 39,5%, tăng LDL-C là 40,9%, tỷ lệ đái tháo đường 14,3% [24]. Nghiên cứu của Trần Thượng Dũng cho thấy: trị số trung bình của Cholesterol toàn phần ở bệnh nhân nhồi máu não trong nghiên cứu là $5,7 \pm 1,45$ mmol/L, LDL-C là $3,5 \pm 1,27$ mmol/L, triglycerid là $1,9 \pm 1,13$ mmol/L, HDL-C là $1,3 \pm 0,33$ mmol/L, Trị số glucose máu khi nhập viện là $7,5 \pm 4,24$ mmol/L [6]. Theo Phan Việt Nga, Nguyễn Thị Thanh Nhân (2012) trên 86 bệnh nhân nhồi máu não có hội chứng chuyển hóa cho thấy: glucose máu $\geq 6,1$ mmol/l là yếu tố tiên lượng tử vong (OR = 4,4, $p < 0,05$) [21].

Nghiên cứu của Persson M. và cs trên 152 bệnh nhân nhồi máu não ở Thụy Điển năm 2008 cho thấy: tỷ lệ đái tháo đường 18,4%, trị số trung bình của Cholesterol toàn phần ở bệnh nhân nhồi máu não trong nghiên cứu là $6,2 \pm 1,0$ mmol/L, triglycerid là 1,3 mmol/L, LDL-C là $4,2 \pm 0,9$ mmol/L, HDL-C là $1,2 \pm 0,4$ mmol/L [108]. Elkind. M và cs khi nghiên cứu trên 467 bệnh nhân nhồi máu não tại Hoa Kỳ năm 2006, tỷ lệ ĐTĐ là 32,2% [54].

4.1.6. Nồng độ hs-CRP huyết thanh

Nhiều nghiên cứu trên thế giới đã khẳng định rằng hs-CRP là chất chỉ điểm viêm ở mức độ thấp tiên đoán một sự gia tăng nguy cơ biến cố xơ vữa động mạch ngay cả ở người khỏe mạnh. Quá trình viêm không những chỉ xuất hiện như một phản ứng với bệnh lý xơ vữa động mạch mà còn là một phần thuộc tính của nó.

Viêm đóng vai trò quan trọng trong việc thúc đẩy sự bong mảng vữa và các biến chứng của nó [138].

Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận nồng độ hs-CRP huyết thanh trung vị của nhóm nhồi máu não là 3,1 mg/l cao hơn nhóm chứng là 1,04 mg/l có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$).

Tỷ lệ tăng hs-CRP ở nhóm bệnh cao hơn nhóm chứng (28,6% so với 3,5%), khác biệt có ý nghĩa thống kê.

Nghiên cứu của Lê Thị Hoài Thu cho thấy nồng độ hs-CRP huyết thanh trung bình của nhóm nhồi máu não là $6,25 \pm 4,35$ mg/l cao hơn nhóm chứng là $0,88 \pm 0,70$ mg/l [32].

Nghiên cứu của Lê Chuyển cũng cho thấy nồng độ CRP huyết thanh ở bệnh nhân nhồi máu não lúc vào viện là $14,64 \pm 11,33$ mg/l cao hơn nhiều so với nhóm chứng, khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$) [2].

Mario Di Napoli và cs nghiên cứu trên 30 bệnh nhân bị nhồi máu não ghi nhận nồng độ CRP huyết thanh trung bình ở nhóm bệnh cao hơn nhóm chứng (3,8 mg/l so với 0,3mg/l) có ý nghĩa thống kê. Theo dõi sau hai năm, những người có mức CRP cao nhất (>5 mg/l) đã có 2 trường hợp tử vong, 1 trường hợp bị tắc mạch phổi và 3 trường hợp không có dấu hiệu hồi phục [95].

Nghiên cứu của chúng tôi cũng tương đồng với các nghiên cứu của tác giả trong và ngoài nước đó là: nồng độ hs-CRP ở nhóm bệnh nhồi máu não cao hơn nhóm chứng.

4.1.7. Một số yếu tố nguy cơ nhồi máu não ở nhóm nghiên cứu

Biểu đồ 3.1, yếu tố nguy cơ nhồi máu não trong nghiên cứu của chúng tôi chiếm tỷ lệ cao nhất là tăng huyết áp (chiếm 72,3%) tiếp theo là lớn tuổi, tăng cholesterol, hút thuốc lá.

Theo nghiên cứu của Tổ chức Y tế Thế giới, tỷ lệ yếu tố nguy cơ ở các nước là khác nhau nhưng tăng huyết áp vẫn là yếu tố nguy cơ cao nhất trong các nhóm yếu tố nguy cơ [16].

Thật vậy, nghiên cứu của Nguyễn Văn Chương và cs cho thấy tỷ lệ THA ở bệnh nhân đột quy não là 86,0% và 72,76% bệnh nhân có tiền sử có yếu tố nguy cơ, trong đó 23,87% bệnh nhân có hai nguy cơ trở lên [3]. Kết quả nghiên cứu của Nguyễn Văn Khách (2012) trên 181 bệnh nhân NMN tại bệnh viện đa khoa Củ Chi cho thấy: yếu tố nguy cơ thường gặp nhất là THA (71,8%), Tăng cholesterol máu (21%), ĐTĐ (13,3%) [14]. Nghiên cứu của Nguyễn Đức Hoàng tại Huế (2007) cho thấy tỷ lệ THA là 83,33% [11]. Nghiên cứu của Trần Thượng Dũng cho thấy ở bệnh nhân nhồi máu não, tỷ lệ THA là 69,2% [6].

Theo Persson M. và cs, tăng huyết áp là yếu tố nguy cơ gây nhồi máu não chiếm tỷ lệ cao nhất là 85,5%, trong khi đó hút thuốc lá là 31,6% và đái tháo đường là 18,4% [109]. Nghiên cứu của Elkind M.S.V và cs, tăng huyết áp cũng chiếm tỷ lệ cao nhất 80,8%, hút thuốc lá 15,4%, đái tháo đường là 13,5% [53]. Youn C.S và cs khi nghiên cứu 96 bệnh nhân nhồi máu não cho thấy tỷ lệ THA là 65,6%, ĐTĐ là 34,4%, hút thuốc lá 42,7% [138].

Tăng cholesterol cũng là yếu tố nguy cơ thường gặp trong nghiên cứu của chúng tôi chiếm 55,5%. Sự giảm HDL-C cũng làm tăng nguy cơ tim mạch trong đó có đột quy não [16], [22].

Hút thuốc lá trong nghiên cứu của chúng tôi chiếm tỷ lệ là 43,7%. Theo CE. Baterchi, TD. Mackensie, hút thuốc lá chịu trách nhiệm 50% toàn bộ tử vong và trong đó một nửa là do bệnh tim mạch. Thuốc lá làm biến đổi nồng độ lipid mà quan trọng là làm giảm yếu tố bảo vệ HDL-C, tăng fibrinogen, tăng tính đông máu, tăng kết dính tiểu cầu [19].

Phân tích 32 nghiên cứu độc lập đưa đến kết quả hút thuốc lá độc lập gây đột quy não cả hai giới và cho mọi lứa tuổi, tăng 50% nguy cơ so với nhóm không hút thuốc lá [16].

Tóm lại: tăng huyết áp, tăng cholesterol, ĐTĐ, hút thuốc lá là những yếu tố nguy cơ có thể biến đổi được của đột quy não. Kiểm soát các yếu tố nguy cơ là một trong những khâu quan trọng trong dự phòng đột quy não và đó là chương trình

hành động không những của các nhà lâm sàng mà cũng là trách nhiệm của y tế cộng đồng nhằm hạn chế thấp nhất tần suất xảy ra tai biến mạch não.

4.1.8. Đặc điểm lâm sàng của nhóm bệnh

- Mức độ rối loạn ý thức qua thang điểm Glasgow

Kết cục xấu của bệnh nhân nhồi máu não tương quan với tình trạng diễn biến xấu đi nhanh chóng khi nhập viện, đặc biệt khi có tình trạng hôn mê kèm theo. Vì vậy, đánh giá thang điểm thang điểm Glasgow trên bệnh nhân nhồi máu não có ý nghĩa hết sức quan trọng.

Trong đột quy não đặc biệt là trong giai đoạn cấp, thang điểm Glasgow đóng vai trò rất quan trọng như một chỉ điểm của tiên lượng. Đánh giá thang điểm Glasgow trong giai đoạn cấp cũng giúp đề ra chiến lược điều trị thích hợp [132].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, bệnh nhân có thang điểm Glasgow từ 9 đến 15 điểm điểm chiếm tỷ lệ nhiều nhất 91,6%; bệnh nhân có thang điểm Glasgow từ 3 đến 8 điểm là 8,4%.

Nghiên cứu của Nguyễn Văn Khách (2012) trên 181 bệnh nhân nhồi máu não tại Bệnh viện đa khoa Củ Chi cho thấy: mức độ nhẹ (13-15 điểm) là 86,8% chiếm tỷ lệ nhiều nhất; mức độ vừa (9-12 điểm) là 6,6%; mức độ nặng (3-8 điểm) là 6,6% [14], kết quả này khá tương đồng với kết quả của chúng tôi.

Nghiên cứu của Kara H. và cs (2014) trên 102 bệnh nhân nhồi máu não cấp tại Thổ Nhĩ Kỳ cho thấy: mức độ nhẹ chiếm tỷ lệ 74,5%; mức độ vừa là 21,5%; mức độ nặng là 5% [80].

- Mức độ nặng trên lâm sàng qua thang điểm NIHSS

Cho đến nay mặc dù có nhiều thang điểm đánh giá đột quy não được sử dụng trên thế giới nhưng thang điểm đột quy của Viện Sức khỏe Quốc gia Hoa Kỳ vẫn được sử dụng rộng rãi nhất để đánh giá mức độ nặng trên lâm sàng khi bệnh nhân nhập viện cũng như trong quá trình theo dõi điều trị.

Weimar dùng thang điểm NIHSS để đánh giá mức độ nặng của bệnh nhân nhập viện vì đột quy não trong vòng 6 giờ và phối hợp thêm với tuổi để đánh giá tiên lượng trong vòng 100 ngày sau khởi bệnh. Đa số bệnh nhân nhập viện có thang điểm NIHSS ở mức nhẹ và vừa (< 15 điểm) trong nghiên cứu của chúng tôi (bảng

3.4). Weimar nghiên cứu trên 1307 bệnh nhân đột quỵ não cho thấy NIHSS trung bình khi nhập viện là $7,6 \pm 6,9$ điểm [132].

Thang điểm NIHSS là một thang điểm được sử dụng gần như bắt buộc trong các đơn vị và trung tâm đột quỵ não để đánh giá bệnh nhân trước khi dùng liệu pháp tiêu huyết khối. Theo đó, bệnh nhân có chỉ định tiêu huyết khối khi thang điểm NIHSS nằm trong khoảng từ 4 điểm đến dưới 22 điểm [50], [132].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, bệnh nhân biểu hiện lâm sàng mức độ nhẹ và vừa (< 15 điểm) chiếm tỷ lệ nhiều nhất 75,6%; mức độ nặng (≥ 15 điểm) là 24,4%.

4.1.9. Đặc điểm hình ảnh chụp não cắt lớp vi tính ở bệnh nhân nhồi máu não

Mặc dù có nhiều tiến bộ công nghệ trong các kỹ thuật và quy trình đánh giá hình ảnh bệnh nhân đột quỵ não nói chung và nhồi máu não nói riêng, chụp CLVT hiện nay vẫn đang là một tiêu chuẩn trong việc phân loại đột quỵ não cấp. Ưu điểm của chụp CLVT là tiện lợi, chính xác và nhanh chóng [38]. Chỉ định chẩn đoán hình ảnh não kịp thời rất quan trọng để đánh giá và chẩn đoán các bệnh nhân nghi ngờ đột quỵ thiếu máu não. Kết quả chụp não, bao gồm kích thước, vị trí, phân phối mạch máu của nhồi máu não, sự hiện diện của chảy máu kèm theo, mức độ nghiêm trọng của thiếu máu não cục bộ và có hay không sự hiện diện của tắc mạch máu lớn, ảnh hưởng đến quyết định điều trị trước mắt và lâu dài [72], [101].

-Vị trí bán cầu não tổn thương

Kết quả ở bảng 3.5. cho thấy bán cầu não trái có tỷ lệ nhồi máu cao nhất chiếm 50,4%; bán cầu não phải là 38,6%; nhồi máu ở cả hai bán cầu chiếm tỷ lệ thấp nhất 4,2%.

Nghiên cứu của Trần Thượng Dũng (2012) trên 185 bệnh nhân nhồi máu não cấp tại Bệnh viện đa khoa Bình Định (2012) cho thấy nhồi máu não bán cầu trái chiếm tỷ lệ 38,4%; bán cầu não phải chiếm tỷ lệ 37,3%, nhồi máu cả hai bán cầu đại não chiếm tỷ lệ 24,3% [6].

Nghiên cứu của Đoàn Vũ Xuân Lộc (2014) trên 82 bệnh nhân nhồi máu não cấp tại Bệnh viện Trung ương Huế cho thấy kết quả tương đồng với chúng tôi, bán cầu não trái chiếm tỷ lệ cao nhất chiếm 56,1%, bán cầu não phải chiếm 36,6% và nhồi máu não cả hai bán cầu chiếm 27,68% [18].

Nghiên cứu của Gupta A.C và cộng sự (2012) ở 155 bệnh nhân nhồi máu não ghi nhận bán cầu não phải chiếm tỷ lệ nhồi máu nhiều nhất [65].

- Phân bố nhồi máu não theo động mạch não tổn thương

Kết quả ở bảng 3.24 cho thấy động mạch não giữa có tỷ lệ tổn thương cao nhất chiếm 59,7%; động mạch não sau 17,6%; động mạch não trước 10,9%; tổn thương phối hợp các động mạch chiếm tỷ lệ thấp nhất 5,1%.

Động mạch não giữa thường bị tổn thương nhiều nhất vì đây là động mạch có kích thước lớn trong bán cầu não và có khu vực cấp máu rộng hơn so với động mạch não trước và động mạch não sau.

Nghiên cứu của Vũ Anh Nhị, Châu Nam Huân (2012) trên 316 bệnh nhân nhồi máu não, tỷ lệ nhồi máu não bán cầu chiếm 91,5%, nhồi máu não hố sau chiếm 8,5% [23].

Wunderlich M. và cs (1999) trên 58 bệnh nhân nhồi máu não cho thấy tỷ lệ tổn thương ở thùy trán là 19,0%, thùy đỉnh 31,0%, thùy thái dương 39,7%, thùy chẩm 6,9%, hạch nền 24,1%, dưới đồi 5,2%, thân não 17,2%, tiểu não 8,6% [136].

Các đột quy não có kích thước lớn của vỏ não hoặc các đột quy tác động đến thân não đòi hỏi phải theo dõi sát về thần kinh tại các Đơn vị Hồi sức Thần kinh do các đối tượng này có thể cần được điều trị thuốc là tăng thẩm thấu hoặc phẫu thuật giải áp là giảm áp lực trong sọ. Thêm nữa, các tổn thương vỏ não cả hai bên hoặc tổn thương thân não có thể dẫn tới giảm mức thức tỉnh hoặc mất kiểm soát các cơ do hành não chi phối, đòi hỏi phải đặt nội khí quản và thông khí nhân tạo cho bệnh nhân [75].

- Phân bố theo thể nhồi máu não

Kết quả bảng 3.7 cho thấy thể nhồi máu não không phải ổ khuyết chiếm tỷ lệ nhiều nhất 52,9%; thể nhồi máu ổ khuyết chiếm 47,1%.

Các tác giả trong nước và ngoài nước cũng có nhận xét tương tự với nghiên cứu của chúng tôi.

Nguyễn Văn Thông (2008) nghiên cứu trên 328 bệnh nhân nhồi máu não cấp nhận thấy nhồi máu não dạng ổ khuyết chiếm 39,03%, còn lại nhồi máu não không

phải ổ khuyết chiếm 60,97% [30]. Nguyễn Minh Hiện (2013) nghiên cứu trên 116 bệnh nhân nhồi máu não cho tỷ lệ nhồi máu ổ khuyết là 31,2% [10].

Trần Thượng Dũng (2012) nghiên cứu trên 185 bệnh nhân nhồi máu não cấp cho thấy tỷ lệ nhồi máu não ổ khuyết là 28,7% [6].

Nghiên cứu của Kara H. và cộng sự (2014) có tỷ lệ nhồi máu não ổ khuyết khá cao là 52,94% [80].

Như vậy, theo thời gian tỷ lệ nhồi máu não ổ khuyết khá cao trong các nghiên cứu ở những năm gần đây, điều này có thể là do một số yếu tố nguy cơ như đái tháo đường, tăng lipid máu được coi là thủ phạm chính trong nhồi máu não ổ khuyết có chiều hướng gia tăng và chưa được kiểm soát tốt.

Nhồi máu não ổ khuyết thường phân bố ở khu vực hạch nền, bao trong và khu vực chất trắng sâu cạnh thân não thất bên. Những tổn thương ở vùng hạch nền là vị trí thường gặp và dễ phát hiện trên chụp CLVT do các hạch nền có tỷ trọng tương đối tăng hơn so với chất trắng của mô não xung quanh. Nhồi máu não ổ khuyết là do tắc một nhánh xuyên nhỏ của động mạch não lớn, đặc biệt là các nhánh nuôi các hạch nền, đồi thị - bao trong và cầu não. Ổ khuyết có thể do xơ vữa động mạch hoặc những thay đổi thoái hóa thành mạch do tăng huyết áp gây nên; cũng có khi là hậu quả của ổ chảy máu hoặc một ổ phù não nhỏ [10], [117].

4.2. NỒNG ĐỘ Lp-PLA2 HUYẾT THANH Ở BỆNH NHÂN NHỒI MÁU NÃO CẤP TRONG BẢY NGÀY ĐẦU SAU KHỞI PHÁT VÀ VAI TRÒ TRONG TIỀN LƯỢNG NGUY CƠ NHỒI MÁU NÃO

Nhiều nghiên cứu trên thế giới đã khẳng định Lp-PLA2 là chất chỉ điểm viêm đặc hiệu cho sự tạo thành mảng xơ vữa, đồng thời có vai trò trực tiếp trong việc gây ra vỡ mảng vữa động mạch. Có mối liên quan giữa tăng nồng độ Lp-PLA2 huyết thanh và nguy cơ xuất hiện các biến cố tim mạch cũng như các biến cố mạch não trong tương lai [84], [91], [110], [114].

4.2.1. Nồng độ Lp-PLA2 huyết thanh ở bệnh nhân nhồi máu não cấp trong bảy ngày đầu sau khởi phát

4.2.1.1. Nồng độ Lp-PLA2 huyết thanh ở nhóm bệnh và nhóm chứng

Kết quả từ bảng 3.8, chúng tôi ghi nhận nồng độ Lp-PLA2 huyết thanh trung bình cũng như trung vị ở nhóm nhồi máu não là $26,19 \pm 20,25$ IU/ml cao hơn nhóm chứng là $10,89 \pm 5,19$ IU/ml có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$).

Nồng độ Lp-PLA2 huyết thanh tăng ở bệnh nhân nhồi máu não 47,9% ở nhóm bệnh so với 2,6% ở nhóm chứng, khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$).

Những bằng chứng về sự hiện diện của Lp-PLA2 trong bệnh nhồi máu não đặc biệt là các biến cố mạch máu não cấp đã được đề cập đến trong nhiều nghiên cứu lớn đa trung tâm. Những bệnh nhân tăng Lp-PLA2 trong huyết thanh là yếu tố tiên đoán cho đột quỵ não, nhồi máu cơ tim, bệnh động mạch ngoại vi và đột tử. Mặt khác, nồng độ Lp-PLA2 tăng trong máu thì nguy cơ đột quỵ và nhồi máu cơ tim tăng gấp đôi, độc lập với các yếu tố nguy cơ truyền thống.

Nghiên cứu nguy cơ vữa xơ mạch trong cộng đồng (ARIC) đánh giá theo dân số dựa trên nguy cơ xơ vữa mạch máu ở cộng đồng với 12.773 các đối tượng nam giới và nữ giới khỏe mạnh có độ tuổi từ 45 đến 64. Có tổng cộng 194 các trường hợp bị đột quỵ não trong thời gian theo dõi; 766 trường hợp không bị đột quỵ não được chọn làm nhóm chứng để so sánh, thời gian theo dõi là 6 – 8 năm. Nồng độ Lp-PLA2 huyết thanh trung bình ở nhóm đột quỵ não cao hơn nhóm chứng (443 so với 374 $\mu\text{g/L}$) [40].

Cojocar I.M và cs cho thấy những bệnh nhân nhồi máu não và có phản ứng viêm nặng có nồng độ Lp-PLA2 cao hơn so với nhóm chứng (RR 12,1, 95% CI 6,22-19,33, $p < 0,001$) [43].

Nghiên cứu của Kara H. và cs (2014) trên 102 bệnh nhân nhồi máu não cấp và 98 trường hợp không đột quỵ não làm nhóm chứng, cho thấy nồng độ Lp-PLA2 ở nhóm nhồi máu não cao hơn nhóm chứng (113 ± 86 so với 103 ± 50 nmol/min/mL), khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$) [80].

Sự khác biệt về đơn vị đo lường nồng độ Lp-PLA2 là do bộ kit hóa chất khác nhau giữa các nhà sản xuất. Xét nghiệm chúng tôi thực hiện nghiên cứu của

nhà sản xuất Cusabio (đơn vị biểu thị là IU/ml), còn các tác giả khác đa số chọn nhà sản xuất diaDexus do Hoa Kỳ sản xuất, có hai dạng: Lp-PLA2 nồng độ (đơn vị biểu thị là ng/ml) và Lp-PLA2 hoạt độ (đơn vị biểu thị là nmol/min/mL). Cùng một kit hóa chất nếu làm trên máy khác nhau cũng cho kết quả khác nhau, do đó mỗi phòng xét nghiệm nên có khoảng giá trị bình thường và tăng của mình dựa vào nhóm chứng thực hiện trên người khỏe mạnh. Tuy nhiên, dù kit hóa chất khác nhau cho giá trị và đơn vị khác nhau nhưng kết quả chúng tôi tương đồng với các tác giả nước ngoài là nồng độ Lp-PLA2 ở nhóm bệnh nhồi máu não đều cao hơn nhóm chứng [40], [53], [106].

4.2.1.2. Nồng độ của Lp-PLA2 huyết thanh theo tuổi và giới của đối tượng nghiên cứu

Theo bảng 3.9, phân bố nồng độ Lp-PLA2 theo giới ở nhóm bệnh và nhóm chứng đều không thuộc phân phối chuẩn nên lựa chọn giá trị $p > 0,05$. Do đó không có sự khác biệt ý nghĩa nồng độ Lp-PLA2 giữa nam và nữ ở nhóm bệnh và nhóm chứng.

Ở nhóm bệnh, bảng 3.10 nồng độ Lp-PLA2 trung bình chung ở nhóm ≥ 60 tuổi là: $27,38 \pm 22,38$ IU/ml so với nhóm dưới 60 tuổi là: $23,87 \pm 16,17$ IU/ml, không có sự khác biệt ý nghĩa thống kê giữa giá trị trung bình và trung vị nồng độ Lp-PLA2 về giới theo tuổi ($p > 0,05$).

Phân bố các giá trị nồng độ Lp-PLA2 huyết thanh ở nhóm chứng thuộc phân phối chuẩn vì vậy giới hạn bình thường nồng độ Lp-PLA2 huyết thanh dựa vào nhóm chứng nhóm nghiên cứu của chúng tôi là ($\bar{X} \pm 2SD$): 0,5 – 21,29 IU/ml, chúng tôi chọn ngưỡng tăng khi nồng độ Lp-PLA2 $> 21,29$ IU/ml. Đây là cách tính theo truyền thống tuy nhiên, mỗi phòng xét nghiệm sẽ thiết lập một giới hạn bình thường cho chính khu vực đó gồm các giới hạn sinh lý cho trẻ em, người trưởng thành, người cao tuổi và phụ nữ mang thai. Định nghĩa tăng nồng độ Lp-PLA2 máu hiện nay vẫn chưa được chuẩn hóa. Các nghiên cứu trên thế giới về nồng độ Lp-PLA2 thường phân tích chỉ số phân vị (tam phân vị, tứ phân vị) để đánh giá mức độ nguy cơ nhồi máu não dựa trên giá trị tỷ số chênh (OR) ở từng phân vị.

4.2.1.3. Nồng độ Lp-PLA2 huyết thanh và một số yếu tố nguy cơ ở nhóm bệnh

- Về tuổi: Bảng 3.11 cho thấy, nồng độ Lp-PLA2 huyết thanh trung vị ở nhóm bệnh nhân ≥ 60 tuổi là 22,06 IU/ml cao hơn nhóm dưới 60 tuổi là 21,45 IU/ml. Chúng tôi nhận thấy, nồng độ Lp-PLA2 huyết thanh tăng hơn ở nhóm bệnh nhân cao tuổi tuy nhiên, khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Kết quả này phản ánh tuổi càng lớn thì bệnh mạch máu càng nhiều, trước hết là xơ vữa động mạch. Lp-PLA2 là chỉ điểm viêm đặc hiệu của mạch máu là yếu tố gây xơ vữa động mạch [58].

Nghiên cứu của Persson M. (2007) tại Thụy Điển cho thấy nồng độ Lp-PLA2 huyết thanh liên quan với tuổi [107].

-Về giới: Trong nghiên cứu của chúng tôi, nồng độ Lp-PLA2 huyết thanh trung vị của nữ là 22,63 IU/ml cao hơn của nam 21,05 IU/ml, khác biệt không có ý nghĩa thống kê.

Tuy nhiên, nghiên cứu ARIC cho thấy nồng độ Lp-PLA2 trung bình của nam là 421 $\mu\text{g/L}$ cao hơn của nữ là 339 $\mu\text{g/L}$ [40].

Nghiên cứu Rotterdam cho thấy nồng độ Lp-PLA2 hoạt độ của nam cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nữ (46,8 nmol/min/mL so với 43,0 nmol/min/mL) [104].

Nghiên cứu Tim ở Dallas, bao gồm một quần thể đa chủng tộc, nồng độ Lp-PLA2 hoạt độ của nam cao hơn của nữ (161 so với 134 nmol/min/mL).

Nghiên cứu Sức khỏe Tim mạch trên những đối tượng trên 65 tuổi ở Hoa Kỳ, cũng cho thấy nồng độ Lp-PLA2 hoạt độ ở nam cao hơn ở nữ (42,7 so với 37,3 nmol/min/mL) [67].

Sự khác nhau về nồng độ Lp-PLA2 huyết thanh giữa nam và nữ là do sự khác biệt về lối sống và những biến đổi sinh học trong mỗi lớp tuổi tạo nên. Nam giới thường uống nhiều rượu/bia và hút thuốc... hơn nữ giới, và độ tuổi trước mãn kinh phụ nữ ít bị xơ vữa động mạch hơn sau tuổi mãn kinh. Cho nên phụ nữ sau tuổi mãn kinh dễ mắc bệnh tim mạch, đột quỵ não [131].

Như vậy, nghiên cứu của chúng tôi khác với các kết quả trên có lẽ do cỡ mẫu nghiên cứu của chúng tôi còn nhỏ.

- Về Huyết áp: Nhóm bệnh nhân có tiền sử tăng huyết áp có nồng độ Lp-PLA2 huyết thanh trung vị cao hơn so với nhóm bệnh nhân không có tiền sử tăng huyết áp 22,05 so với 21,05 IU/ml, khác biệt không có ý nghĩa thống kê.

- Về hút thuốc lá: Bệnh nhân có tiền sử hút thuốc lá có nồng độ Lp-PLA2 huyết thanh trung vị cao hơn so với nhóm bệnh nhân không có tiền sử hút thuốc lá 22,99 so với 20,87 IU/ml, khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

- Về các thành phần lipid máu: chúng tôi nhận thấy chỉ có sự khác biệt về giá trị trung vị nồng độ giữa bệnh nhân có giảm nồng độ HDL-C và HDL-C bình thường ($p < 0,05$).

4.2.2. Vai trò Lp-PLA2 trong tiên lượng nguy cơ nhồi máu não

4.2.2.1. Nguy cơ nhồi máu não theo tam phân vị nồng độ Lp-PLA2

Bảng 3.13, cho thấy sự gia tăng nồng độ Lp-PLA2 huyết thanh sẽ làm gia tăng nguy cơ nhồi máu não. Chúng tôi nhận thấy ở mô hình 1, ở tam phân vị trên với nồng độ Lp-PLA2 huyết thanh $\geq 12,93$ IU/ml so với tam phân vị thấp nhất có 131 trường hợp chiếm tỷ lệ 56% nguy cơ nhồi máu não OR là 7,75 lần với KTC 95% 3,66 – 16,42 ($p < 0,05$).

Ở mô hình 2, sau điều chỉnh bởi tuổi và giới có sự gia tăng tỷ số chênh 7,78 ở tam phân vị trên so với tam phân vị dưới với khoảng tin cậy 3,66 – 16,56 ($p < 0,05$).

Ở mô hình 3, sau khi điều chỉnh bởi mô hình 2 và tăng huyết áp, hút thuốc lá, đái tháo đường, uống rượu, LDL-C, HDL-C, BMI thì tỷ số chênh 7,12 ở tam phân vị trên so với tam phân vị dưới với khoảng tin cậy 2,99 – 16,96 ($p < 0,05$).

Ở mô hình 4, tỷ số chênh được điều chỉnh bởi mô hình 3 và hs-CRP là 6,75 ở tam phân vị trên so với tam phân vị dưới với khoảng tin cậy 2,65 – 17,19 ($p < 0,05$).

Nghiên cứu của các tác giả nước ngoài cũng có nhận xét tương tự với nhận xét của chúng tôi.

Nghiên cứu ARIC đánh giá nồng độ Lp-PLA2 và hs-CRP từ 194 trường hợp đột quỵ não và từ một mẫu ngẫu nhiên 766 nhóm chứng từ những người khỏe mạnh

tuổi 45-65 ở Hoa Kỳ cho thấy gia tăng nồng độ Lp-PLA2 có liên quan với nguy cơ gấp đôi nhồi máu não, nồng độ Lp-PLA2 ở tam phân vị trên so với tam phân vị dưới tỷ số nguy cơ 2,23 (95% khoảng tin cậy 1,38-3,34) sau khi điều chỉnh các yếu tố nguy cơ truyền thống, lipid và hs-CRP ($p < 0,05$) [40].

Nghiên cứu Rotterdam là nghiên cứu có quy mô lớn dựa trên cộng đồng đầu tiên để đánh giá ảnh hưởng của sự gia tăng nồng độ Lp-PLA2 lên nguy cơ đột quỵ não, bao gồm 7.983 đối tượng thời gian theo dõi trung vị là 6,4 năm. Qua theo dõi có 118 bệnh nhân bị đột quỵ do thiếu máu não, đánh giá nguy cơ đột quỵ não dựa trên tứ phân vị của nồng độ Lp-PLA2 hoạt độ, tỷ số nguy cơ (HR) sau khi được điều chỉnh tuổi, giới ở tứ phân vị thứ 2, 3 và lần lượt là 1,06; 1,56 và 1,97 ($p = 0,02$). Sau khi điều chỉnh các yếu tố nguy cơ đột quỵ não, tỷ số nguy cơ tương ứng lần lượt là 1,08; 1,58 và 1,97 ($p = 0,03$). Nghiên cứu này cho thấy nồng độ Lp-PLA2 là một yếu tố tiên lượng độc lập của đột quỵ thiếu máu não trong quần thể dân số nói chung, bao gồm cả những người không tăng nồng độ cholesterol toàn phần [104].

Persson M. và cộng sự, nghiên cứu đánh giá mối liên quan giữa nồng độ Lp-PLA2 với nguy cơ đột quỵ thiếu máu não, tiến hành trên 5.393 đối tượng (60% là nữ giới), thời gian theo dõi trung bình là $10,6 \pm 1,7$ năm có 152 bệnh nhân đột quỵ thiếu máu não. Nguy cơ tương đối (RR) sau khi điều chỉnh các yếu tố nguy cơ và hs-CRP, chỉ số khối cơ thể của Lp-PLA2 hoạt độ ở tam phân vị trên so với tam phân vị dưới đối với nguy cơ đột quỵ thiếu máu não là 1,94; khoảng tin cậy 1,15 – 3,26 và tương ứng với nồng độ Lp-PLA2 là 1,92; khoảng tin cậy 95% 1,20 – 3,10. Các tác giả cũng đưa ra nhận xét là: sự gia tăng nồng độ Lp-PLA2 độc lập với các yếu tố nguy cơ truyền thống có liên quan với nguy cơ nhồi máu não [108].

Nghiên cứu Women's Health Initiative (WHI) đánh giá nguy cơ đột quỵ do thiếu máu ở phụ nữ mãn kinh. Đây là nghiên cứu lớn nhất cho đến thời điểm hiện tại đánh giá Lp-PLA2 và nguy cơ đột quỵ não. Nghiên cứu WHI được tiến hành trên 40 trung tâm lâm sàng trên toàn nước Hoa Kỳ và được thiết kế để đánh giá ảnh hưởng của một số yếu tố nguy cơ lên nhiều nguyên nhân gây ra bệnh tật và tử vong ở phụ nữ mãn kinh. Nghiên cứu sử dụng một thiết kế nghiên cứu

bệnh chứng với các đối tượng tham gia có độ tuổi từ 50 đến 79 tuổi. Có tổng cộng có 929 trường hợp đột quỵ não xảy ra và có 935 người được chọn làm nhóm chứng. Trong quần thể nghiên cứu này, nguy cơ đột quỵ não cao hơn có ý nghĩa thống kê ở những đối tượng tham gia nghiên cứu có nồng độ Lp – PLA2 cao hơn so với nhóm chứng ($p = 0,003$). Sự gia tăng tỷ lệ nguy cơ trên độ lệch chuẩn ở nguy cơ đột quỵ do thiếu máu là 1,07 (95% KTC 1,01–1,14). Mỗi liên hệ có ý nghĩa thống kê này áp dụng với sự tăng tỷ lệ đột quỵ não do các mạch máu lớn (HR= 1,34; 95% KTC 1,10–1,64) chứ không có ý nghĩa ở đột quỵ ở các mạch máu nhỏ (HR= 1,02; 95% KTC 0,90–1,15). Một điều thú vị là nguy cơ tương đối trên độ lệch chuẩn của Lp – PLA2 ở những người hiện đang sử dụng liệu pháp thay thế hormone là 1,05 (95% KTC 0,95–1,17), và những người không sử dụng là 1,10 (95% KTC 1,02–1,19). Ngoài ra, không có mối liên hệ nào giữa nguy cơ đột quỵ não với sự tăng nồng độ của CRP, kết quả này ngược lại với các kết quả từ các nghiên cứu nhỏ hơn trước đó [131].

Theo chúng tôi được biết, đây là nghiên cứu đầu tiên tại Việt Nam đánh giá mối liên quan giữa nồng độ Lp-PLA2 huyết thanh và nguy cơ nhồi máu não. Qua kết quả chúng tôi nhận xét có hai điều quan trọng là: một là, nghiên cứu cho thấy Lp-PLA2 là một chất chỉ điểm mới và tiên lượng độc lập nguy cơ nhồi máu não. Những đối tượng có nồng độ Lp-PLA2 huyết thanh ($\geq 12,93$ IU/ml) ở tam phân vị trên khi so với tam phân vị dưới thì có nguy cơ nhồi máu não gấp 6,75 lần (sau khi điều chỉnh các yếu tố nguy cơ và hs-CRP). Hai là, bởi vì nồng độ cholesterol không liên quan đến nguy cơ đột quỵ và mặc dù Lp-PLA2 được gắn kết chủ yếu bởi LDL-C thì mối liên quan giữa nồng độ Lp-PLA2 và đột quỵ não được cho là có thể Lp-PLA2 tác động một nguy cơ khác. Nhiều bằng chứng cho thấy viêm đóng vai trò quan trọng trong bệnh sinh nhồi máu não. Một số chỉ điểm viêm đã được tìm thấy có liên quan với nguy cơ nhồi máu não. Quá trình viêm liên quan với xơ vữa động mạch và gây vỡ mảng vữa, góp phần vào sự phát triển đột quỵ thiếu máu não. Lp-PLA2 là một enzym mà khi thủy phân phospholipid bị oxy-hóa

gây phóng thích lysophosphotidylcholin, đây là chất có những đặc tính tiền viêm [71], [81], [102], [127].

4.2.2.2. Phân tích hồi quy logistic liên quan giữa một số yếu tố nguy cơ trong tiên lượng nhồi máu não

Trong thực tế các yếu tố nguy cơ của đột quỵ não có nhiều, tuy nhiên không đồng nhất cho mọi chủng tộc, mọi quốc gia.

Theo Graeme J. Hankey, yếu tố nguy cơ của đột quỵ não là những đặc điểm của một cá thể hoặc một nhóm cá thể, có liên quan đến khả năng mắc bệnh đột quỵ não cao hơn một cá thể hoặc một nhóm cá thể khác không có các đặc điểm đó.

Có những yếu tố nguy cơ có vai trò nguyên nhân và gặp với tỷ lệ cao như tăng huyết áp, đái tháo đường, hút thuốc lá...và có thể có nhiều yếu tố phối hợp với nhau.

Kết quả phân tích hồi quy đơn biến logistic cho thấy các yếu tố nguy cơ gồm tăng huyết áp, hút thuốc lá, uống rượu, giảm HDL-C, tăng hs-CRP và tăng Lp-PLA2 có liên hệ ý nghĩa với tiên lượng nhồi máu não ($p < 0,05$). Sáu yếu tố này sẽ được đưa vào phân tích hồi quy đa biến logistic để xác định yếu tố độc lập thực sự có thể tiên lượng nhồi máu não.

Tiếp tục phân tích hồi quy đa biến logistic cho thấy chỉ còn năm yếu tố nguy cơ gồm tăng huyết áp, hút thuốc lá, giảm HDL-C, tăng hs-CRP và tăng Lp-PLA2 là những yếu tố độc lập thực sự có giá trị tiên lượng nhồi máu não ($p < 0,05$). Kiểm định sự phù hợp của mô hình bằng phép kiểm Hosmer-Lemeshow nhận được giá trị $p = 0,89 > 0,05$ cho thấy mô hình phù hợp tốt với dữ liệu.

Kết quả trên cho thấy bên cạnh các yếu tố nguy cơ truyền thống như: tăng huyết áp, hút thuốc lá, giảm HDL-C còn có các yếu tố viêm như tăng hs-CRP và tăng Lp-PLA2.

Nồng độ Lp-PLA2 và hs-CRP tương quan với nhồi máu não và bệnh tim mạch. Trong nghiên cứu ARIC, cholesterol LDL không tương quan với nhồi máu não nhưng lại tương quan trong bệnh mạch vành điều này có thể phản ánh sự khác biệt quan trọng về đặc tính sinh lý bệnh của những rối loạn này. Bệnh mạch vành thường do 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 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 sọ.

Trong nghiên cứu ARIC hơn một phần tư trường hợp nhồi máu não là thể nhồi máu ổ khuyết dựa trên nền tảng cơ bản là kích thước và vị trí giải phẫu. Nhiều nghiên cứu mô bệnh học thực hiện cách đây nhiều thập kỷ đã cho thấy trong hầu hết bệnh lý thường gặp những động mạch nhỏ của não sau đột quỵ não 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. Lp-PLA₂, gắn chủ yếu vào LDL mật độ nhỏ, chịu trách nhiệm thủy phân phospholipid bị oxi-hóa và sinh ra lysophosphatidylcholin, có thể dẫn đến 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, làm xơ vữa động mạch, tăng sinh lớp ngoại mạc và xơ hóa những động mạch não nhỏ [40], [90].

4.2.2.3. Diện tích dưới đường cong ROC của nồng độ Lp-PLA₂ huyết thanh trong tiên lượng nhồi máu não

- Diện tích dưới đường cong ROC của nồng độ Lp-PLA₂ và hs-CRP huyết thanh trong tiên lượng nhồi máu não

Để đánh giá vai trò của nồng độ Lp-PLA₂ huyết thanh trong dự báo nhồi máu não, chúng tôi đánh giá diện tích dưới đường cong ROC của nồng độ Lp-PLA₂ và xác định điểm cắt tối ưu tại đường cong ROC. Kết quả cho thấy:

Diện tích dưới đường cong ROC của nồng độ Lp-PLA₂ là 0,83 với $p < 0,001$ và khoảng tin cậy 95% là 0,77 – 0,87. Giá trị điểm cắt tối ưu tại đường cong ROC là 19,11 IU/ml; độ nhạy 62% và độ đặc hiệu 94%.

Diện tích dưới đường cong ROC của nồng độ hs-CRP là 0,76 với $p < 0,001$ và khoảng tin cậy 95% là 0,70 – 0,82. Giá trị điểm cắt tối ưu tại đường cong ROC là 2,41; độ nhạy 60% và độ đặc hiệu 86%.

Như vậy trong tiên lượng nhồi máu não, xét nghiệm nồng độ Lp-PLA2 huyết thanh có độ chính xác tốt, còn xét nghiệm nồng độ hs-CRP huyết thanh chỉ có độ chính xác ở mức trung bình. Sự khác biệt giá trị diện tích dưới đường cong ROC giữa hai xét nghiệm có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

Điều này cho thấy chỉ điểm viêm Lp-PLA2 không những có độ đặc hiệu đối với mạch máu, có biến động sinh học thấp mà còn có giá trị tiên lượng nhồi máu não tốt hơn hs-CRP.

Với điểm cắt Lp-PLA2 theo ROC là 19,11 IU/ml, thì người có nồng độ Lp-PLA2 $\geq 19,11$ IU/ml có nguy cơ nhồi máu não cao gấp 26 lần so với người có nồng độ Lp-PLA2 ở dưới mức này và tỷ lệ tăng Lp-PLA2 ở nhóm bệnh là 63%, ở nhóm chứng là 6,1% khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

- Kết hợp diện tích dưới đường cong ROC nồng độ Lp-PLA2 và hs-CRP huyết thanh trong tiên lượng nhồi máu não

Nguy cơ nhồi máu não gia tăng khi kết hợp nồng độ Lp-PLA2 và hs-CRP tại ngưỡng trên giá trị điểm cắt theo ROC. Như vậy, người có nồng độ Lp-PLA2 $\geq 19,11$ IU/ml và hs-CRP $\geq 2,41$ mg/l có nguy cơ nhồi máu não cao gấp 71 lần so với người có nồng độ Lp-PLA2 và hs-CRP ở dưới mức này.

Nguy cơ nhồi máu não cũng giảm rõ khi kết hợp nồng độ Lp-PLA2 và hs-CRP tại ngưỡng dưới giá trị điểm cắt theo ROC.

Cojocar I.M và cộng sự (2009), nghiên cứu trên 85 bệnh nhân nhồi máu não trong đó 47 bệnh nhân nhồi máu não có phản ứng viêm nặng và 38 bệnh nhân nhồi máu não không có phản ứng viêm, tuổi trung bình $63 \pm 4,23$ tuổi và 114 người lớn tuổi khỏe mạnh làm chứng. Các tác giả nhận thấy: Các bệnh nhân bị đột quỵ do thiếu máu não với phản ứng viêm nặng biểu hiện Lp-PLA2 với nồng độ cao với tỷ lệ cao hơn so với những bệnh nhân bị đột quỵ thiếu máu não mà không đi kèm với phản ứng viêm (RR 1,97; KTC 95% 0,9237 – 2,378; $p < 0,18$) [43].

Xét nghiệm nồng độ Lp-PLA2 huyết thanh có diện tích dưới đường cong ROC lớn hơn xét nghiệm nồng độ hs-CRP, nên giá trị tiên lượng nhồi máu não của Lp-PLA2 cao hơn hs-CRP. Khi kết hợp xét nghiệm nồng độ hai chất thì diện tích

dưới đường cong ROC là lớn nhất, do đó làm tăng giá trị tiên lượng nhồi máu não. Sự khác biệt giá trị diện tích dưới đường cong ROC giữa các xét nghiệm là có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

Lp-PLA2 là một chỉ điểm viêm đặc hiệu hơn hs-CRP, vì hs-CRP có thể tăng trong các bệnh lý nhiễm trùng hệ thống, ngay cả khi thành mạch máu của bệnh nhân bình thường. Sự tăng nồng độ Lp-PLA2 kết hợp với sự tăng nồng độ của hs-CRP sẽ làm tăng khả năng dự đoán được nguy cơ nhồi máu não [40].

Hiệp hội Tim mạch Hoa kỳ (AHA/ACC) và Hiệp hội các nhà Nội tiết học Hoa Kỳ (AACE) và Châu Âu đã đưa ra các khuyến cáo ủng hộ việc sử dụng xét nghiệm Lp-PLA2 để phân tầng nguy cơ và điều trị tích cực giảm lipid máu cũng như các yếu tố khác xuống một nồng độ thấp hơn ở những bệnh nhân có bệnh lý mạch máu xơ vữa đã được chẩn đoán [48], [49], [73].

4.2.2.4. Kết hợp diện tích dưới đường cong ROC giữa các yếu tố nguy cơ truyền thống với nồng độ Lp-PLA2 và hs-CRP huyết thanh trong tiên lượng nhồi máu não

Trong các nghiên cứu về dịch tễ học, cholesterol tỷ trọng thấp (LDL-C) và những yếu tố nguy cơ về lipid khác chưa cho thấy khả năng dự đoán đáng tin cậy về nguy cơ đột quỵ não. Tuy nhiên, Lp-PLA2 cho thấy có một mối liên hệ bền vững với nguy cơ đột quỵ não, tăng gấp hai lần nguy cơ đột quỵ não. Một liên hệ này đã được xác định trong rất nhiều các nghiên cứu trên những bệnh nhân đột quỵ não mới và đột quỵ não tái phát.

Một điều quan trọng hơn là trong một nghiên cứu gần đây cho thấy Lp-PLA2 có thể làm tăng diện tích dưới đường cong vượt quá giá trị các yếu tố nguy cơ truyền thống của đột quỵ thiếu máu não cũng như CRP. Do đó, việc định lượng nồng độ của Lp-PLA2 có thể cung cấp thêm cho chúng ta thêm những thông tin để phân loại những bệnh nhân trước đó đã bị phân loại nhầm là không có nguy cơ đột quỵ não, nhưng thật sự họ đang có nguy cơ cao bị đột quỵ và nhu cầu cần thiết phải can thiệp.

Bảng 3.16 cho thấy, diện tích dưới đường cong ROC (AUC) của nồng độ Lp-PLA2 huyết thanh (0,83) lớn hơn nồng độ hs-CRP (0,76), nên giá trị tiên lượng nhồi máu não của Lp-PLA2 cao hơn hs-CRP. Và khi kết hợp xét nghiệm nồng độ hai

chất thì diện tích dưới đường cong ROC lớn nhất (0,88), do đó làm tăng giá trị dự báo nhồi máu não, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

Đánh giá của Hiệp hội Đột quy não Hoa Kỳ năm 2006 về cholesterol dưới dạng một yếu tố nguy cơ của đột quy não là “các lipid và lipoprotein huyết tương ảnh hưởng lên nguy cơ của đột quy do thiếu máu não, nhưng mối quan hệ chính xác của các chất này vẫn đang được tiếp tục đánh giá. Nhìn chung, một sự tăng nồng độ của cholesterol toàn phần sẽ dẫn đến một tỷ lệ cao hơn đột quy do thiếu máu não. Một nồng độ thấp của cholesterol HDL cũng là một yếu tố nguy cơ của đột quy do thiếu máu não ở nam giới, nhưng cần có thêm nhiều dữ liệu mới có thể đánh giá ảnh hưởng này lên đối tượng nữ giới...”. Trong nghiên cứu ARIC được tiến hành trên những người trung niên khỏe mạnh, cả nồng độ cao của cholesterol LDL cũng như của HDL đều là những yếu tố dự đoán đáng tin cậy của nguy cơ đột quy não. Các nhà nghiên cứu đã kết luận rằng, “Mối liên hệ giữa các cholesterol lưu hành với đột quy do thiếu máu não không có vẻ gì giống như mối liên hệ đã được biết rõ trong bệnh lý mạch vành”.

Do đó, với vai trò là một yếu tố dự đoán đột quy não, việc định lượng nồng độ cholesterol có vẻ là một yếu tố dự đoán kém tin cậy, như đã được chứng minh trong nhiều nghiên cứu, bao gồm cả Nghiên cứu tim mạch Framingham và Honolulu, Nghiên cứu sức khỏe bác sĩ và nghiên cứu ARIC. Trong mỗi nghiên cứu trên có mối liên hệ không có ý nghĩa thống kê về nồng độ cholesterol và nguy cơ đột quy não. Tuy nhiên, việc sử dụng statin có thể làm giảm được tần suất của đột quy não. Một số các nghiên cứu đã chứng minh được một sự giảm có ý nghĩa thống kê nguy cơ đột quy não từ 19 đến 48% nhờ sử dụng liệu pháp statin, bao gồm các nghiên cứu Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT), Cholesterol and Recurrent Events (CARE), Heart Protection Study (HPS), Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID), Scandinavian Simvastatin Survival Study, và nghiên cứu Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS). Có lẽ, các statin làm giảm nguy cơ đột quy não thông qua cơ chế kháng viêm của nó. Điều này cũng phù hợp với khả năng của statin trong việc làm giảm đáng kể nồng độ của Lp-PLA2 [60], [99].

Trên thực tế, trong số những bệnh nhân nằm viện được tiến hành thủ thuật cắt bỏ lớp nội mạc động mạch cảnh, bao gồm những bệnh nhân có triệu chứng và không có triệu chứng, Mannheim và cộng sự đã phát hiện thấy sự biểu hiện của Lp-PLA2 cao hơn có ý nghĩa trên những mảng vữa ở những bệnh nhân có triệu chứng so với những bệnh nhân không có triệu chứng, đặc biệt là những bệnh nhân có cơn thiếu máu não thoáng qua. Sự biểu hiện của Lp-PLA2 khu trú chủ yếu trong lõi lipid hoại tử và phần vai của mảng vữa tức là cùng vị trí với các phân tử LDL oxy hóa và các đại thực bào. Thêm vào đó, sản phẩm thủy phân của Lp-PLA2 là lysophosphatidylcholin bên trong mảng vữa cũng cao hơn ở những mảng vữa gây ra triệu chứng so với mảng vữa không gây triệu chứng, đặc biệt là ở những bệnh nhân có cơn thiếu máu não thoáng qua [94].

Bảng 3.20 cho thấy, diện tích dưới đường cong (AUC) của bệnh nhân nhồi máu não khi sử dụng các yếu tố nguy cơ truyền thống là 0,78. Khi bổ sung hs-CRP vào trong các yếu tố nguy cơ truyền thống thì giá trị diện tích dưới đường cong tăng lên 0,85. Khi bổ sung Lp-PLA2 vào với các yếu tố nguy cơ truyền thống thì diện tích dưới đường cong tăng lên 0,89. Cuối cùng, nếu kết hợp hai chỉ điểm viêm này với các yếu tố nguy cơ truyền thống thì diện tích dưới đường cong tăng lên đáng kể là 0,92, do đó gia tăng giá trị tiên lượng nhồi máu não cao nhất. Sự khác biệt giá trị diện tích dưới đường cong ROC giữa các mô hình có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

Các số liệu từ nghiên cứu ARIC cho thấy diện tích dưới đường cong (AUC) ở các bệnh nhân là 0,747 khi sử dụng những yếu tố nguy cơ truyền thống. Khi bổ sung CRP vào các yếu tố nguy cơ truyền thống, giá trị diện tích dưới đường cong tăng lên 0,759, với sự tăng toàn bộ vào khoảng 0,012. Khi Lp – PLA2 được bổ sung vào các yếu tố nguy cơ truyền thống và CRP, thì diện tích dưới đường cong tăng lên 0,778, với sự tăng toàn bộ khoảng 0,031. Cuối cùng, nếu kết hợp các yếu tố nguy cơ truyền thống, CRP, Lp-PLA2, và một yếu tố tương tác chịu trách nhiệm cho cả hai chỉ điểm về viêm này, giá trị diện tích dưới đường cong tăng lên đáng kể 0,793, với sự tăng khoảng 0,05 so với các yếu tố nguy cơ truyền thống đơn thuần. Chú ý là cả hai chỉ điểm này đều

làm tăng diện tích dưới đường cong, giúp xác định nguy cơ đột quỵ não ở những nhóm bệnh nhân khác nhau, nhưng chúng hợp đồng nhau khi cả hai cùng tăng.

Tuy nhiên, muốn đánh giá được một chỉ điểm sinh học về khả năng dự đoán nguy cơ bệnh lý nhồi máu não thì phải đánh giá được sự biến đổi về nồng độ của chỉ điểm đó trên bệnh nhân theo thời gian. Điều này đã được báo cáo gần đây trong nghiên cứu ARIC, trong đó những bệnh nhân có nguy cơ dưới 2% sau năm năm về đột quỵ não được xếp vào nguy cơ thấp, những bệnh nhân có nguy cơ từ 2 đến 5% sau năm năm được xếp vào nguy cơ trung bình, và những bệnh nhân trên 5% được xếp vào nguy cơ cao. Lp-PLA2 và CRP không giúp tái phân loại lại các bệnh nhân nguy cơ thấp, nhưng chúng giúp phân loại lại 37% các bệnh nhân lúc đầu được phân loại nhầm ở nhóm nguy cơ trung bình khi sử dụng các yếu tố nguy cơ truyền thống đơn thuần. Trong nghiên cứu này, trong 37% các bệnh nhân đó, có 26% các bệnh nhân được phân loại lại thành nguy cơ thấp và 11% các bệnh nhân được phân loại lại thành nguy cơ cao. Giả sử rằng tất cả các bệnh nhân có nguy cơ đột quỵ sau năm năm trên 2% đều cần điều trị với statin và thay đổi nếp sống, việc xác định nồng độ của Lp-PLA2 và CRP là rất hữu ích ở những bệnh nhân nguy cơ trung bình, khi có sự tăng nồng độ của hai chất này sẽ giúp tái phân loại những bệnh nhân này thành nguy cơ cao [63], [95].

4.3. MỐI LIÊN QUAN GIỮA NỒNG ĐỘ Lp-PLA2 HUYẾT THANH VỚI TÌNH TRẠNG LÂM SÀNG, BỀ DÀY LỚP NỘI TRUNG MẠC ĐỘNG MẠCH CẢNH VÀ THỂ TÍCH NHỒI MÁU NÃO

4.3.1. Tương quan nồng độ Lp-PLA2 với tình trạng lâm sàng

4.3.1.1. Tương quan giữa nồng độ Lp-PLA2 huyết thanh và thang điểm Glasgow

Theo bảng 3.21, chúng tôi nhận thấy nồng độ trung bình của Lp-PLA2 ở nhóm bệnh nhân có thang điểm Glasgow từ 3 đến 8 điểm là $58,43 \pm 42,54$ IU/ml cao hơn so với nhóm có thang điểm Glasgow từ 9 đến 15 điểm là $23,24 \pm 14,26$ IU/ml; ($p < 0,05$), khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa hai nhóm bệnh nhân.

Có mối tương quan nghịch mức độ mạnh giữa nồng độ Lp-PLA2 với thang điểm Glasgow (hệ số tương quan $r = -0,53$) và mối tương quan có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Điều này cho thấy nồng độ Lp-PLA2 huyết thanh càng tăng thì tình trạng ý thức của bệnh nhân càng xấu.

Hiện tại theo chúng tôi được biết chưa có nghiên cứu nước ngoài nào xác định mức độ tương quan giữa nồng độ Lp-PLA2 huyết thanh và thang điểm Glasgow.

4.3.1.2. *Tương quan giữa nồng độ Lp-PLA2 huyết thanh và thang điểm NIHSS*

Theo kết quả bảng 3.22, chúng tôi nhận thấy nồng độ trung bình của Lp-PLA2 ở nhóm bệnh nhân mức độ nặng là $39,44 \pm 30,60$ IU/ml cao hơn so với nhóm mức độ nhẹ và vừa là $21,93 \pm 13,67$ IU/ml, khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa hai nhóm bệnh nhân ($p < 0,05$).

Có mối tương quan thuận mức độ mạnh giữa nồng độ Lp-PLA2 với thang điểm NIHSS (hệ số tương quan $r = 0,51$) và mối tương quan có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

4.3.2. Liên quan nồng độ Lp-PLA2 huyết thanh với bề dày lớp nội trung mạc động mạch cảnh

4.3.2.1. *Liên quan giữa bề dày lớp nội trung mạc động mạch cảnh với một số yếu tố nguy cơ*

Động mạch cảnh chung là động mạch nông với khẩu kính trung bình lớn là nơi diễn ra các bệnh lý xơ vữa động mạch và là nơi để thăm dò và phát hiện các chỉ điểm của xơ vữa động mạch. Vì vậy siêu âm động mạch cảnh ngày nay càng được sử dụng rộng rãi để đánh giá mức độ nặng của tổn thương thành động mạch.

Nhiều nghiên cứu đã chứng minh mối liên quan giữa các yếu tố khác nhau của xơ vữa động mạch với bề dày lớp nội trung mạc. Sự gia tăng bề dày lớp nội trung mạc động mạch cảnh chung là thước đo có giá trị lớn trong việc dự phòng bệnh lý mạch vành và mạch não trong tương lai [69], [116], [122].

Chúng tôi thực hiện siêu âm động mạch cảnh trên 37 bệnh nhân nhồi máu não, nhóm có bề dày lớp nội trung mạc dày có độ tuổi trung vị lớn hơn nhóm có bề dày lớp nội trung mạc bình thường (66 tuổi so với 56 tuổi). Chúng tôi ghi nhận kết quả: giá trị trung vị của cholesterol LDL ở nhóm bề dày lớp nội trung mạc dày cao hơn ở nhóm bề dày lớp nội trung mạc bình thường (3,07 mmol/l so với 2,59 mmol/l, khác biệt có ý nghĩa thống kê; $p < 0,05$). Điều này cho thấy nồng độ cholesterol LDL máu là một trong những yếu tố gây xơ vữa động mạch.

Trầm Lợi Trầm Tiên, Nguyễn Tá Đông, Nguyễn Hải Thủy (2012), khảo sát bề dày lớp nội trung mạc động mạch cảnh trên 40 bệnh nhân nhồi máu não có ĐTD và 50 bệnh nhân nhồi máu não không có ĐTD cũng có nhận định bề dày lớp nội trung mạc trung bình của động mạch cảnh ở nhóm nhồi máu não có ĐTD dày hơn nhóm nhồi máu não không ĐTD ($1,05 \pm 0,26$ mm so với $0,81 \pm 0,19$ mm; $p < 0,05$) [31].

Nghiên cứu của Rosvall M. và cs (2005) trên 86 bệnh nhân đột quỵ não (trong đó có 66 bệnh nhân nhồi máu não) thì bề dày lớp nội trung mạc trung bình là 0,814 mm [115]. Theo J. Chlumsky và Charvast J. (2005) trên 45 bệnh nhân nhồi máu não không có rung nhĩ thì bề dày lớp nội trung mạc trung bình là $0,79 \pm 0,10$ mm [45]. Chúng tôi có kết quả bề dày lớp nội trung mạc trung bình cao hơn, vì trong nghiên cứu của chúng tôi đối tượng bị nhồi máu não có độ tuổi trung bình cao hơn và tích hợp nhiều yếu tố nguy cơ như: tăng huyết áp, tăng glucose máu, Lp-PLA2.

Bề dày lớp nội trung mạc động mạch cảnh đã chứng minh là một yếu tố dự báo sớm tiến trình xơ vữa động mạch và cũng là yếu tố độc lập dự báo nguy cơ các biến cố tim mạch nói chung và nhồi máu não nói riêng [55], [128].

4.3.2.2. Mối tương quan giữa nồng độ Lp-PLA2 huyết thanh với bề dày lớp nội trung mạc động mạch cảnh

Bề dày lớp nội trung mạc của động mạch cảnh chung khảo sát trên siêu âm kiểu B là một chỉ số giúp đánh giá tổn thương xơ vữa động mạch giai đoạn sớm. Ngày nay có rất nhiều nghiên cứu trên thế giới đã ghi nhận mối liên quan giữa bề dày lớp nội trung mạc động mạch cảnh chung với chỉ điểm viêm như hs-CRP thông qua mối liên hệ giữa viêm và xơ vữa động mạch, nhưng với Lp-PLA2 chỉ điểm viêm đặc hiệu mạch máu thì nghiên cứu còn ít.

Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận nồng độ Lp-PLA2 huyết thanh trung vị ở nhóm bề dày lớp nội trung mạc dày cao hơn nhóm bề dày lớp nội trung mạc bình thường (27,73 IU/ml so với 14,35 IU/ml, khác biệt có ý nghĩa thống kê $p < 0,05$).

Giá trị trung bình cũng như trung vị bề dày lớp nội trung mạc ở nhóm có nồng độ Lp-PLA2 tăng cao hơn so với nhóm nồng độ Lp-PLA2 bình thường

(2,00 mm so với 0,9 mm; $p < 0,05$). Có mối tương quan thuận mức độ vừa giữa nồng độ Lp-PLA2 huyết thanh với bề dày lớp nội trung mạc động mạch cảnh chung ($r = 0,47$; $p < 0,05$).

Bảng 3.25 phân tích hồi quy tuyến tính đa biến bề dày lớp nội trung mạc động mạch cảnh với một số yếu tố liên quan, chúng tôi nhận thấy: cholesterol toàn phần, cholesterol LDL, triglycerid và Lp-PLA2 là các yếu tố có khả năng dự báo những thay đổi kích thước bề dày lớp nội trung mạc ($p < 0,05$).

Persson M. và cs (2008) nghiên cứu 6.103 đối tượng (60% là nữ) tuổi từ 46 đến 69 (trung bình 58 tuổi). Tất cả các đối tượng được thực hiện siêu âm động mạch cảnh chung phải kiểu B và định lượng Lp-PLA2. Kết quả bề dày lớp nội trung mạc động mạch cảnh ở hai giới gia tăng có ý nghĩa cùng với sự gia tăng nồng độ Lp-PLA2 huyết thanh [109].

Levi và cs (2007) ghi nhận nồng độ Lp-PLA2 và lyso-PC tương quan với suy chức năng nội mạc, nồng độ Lp-PLA2 cao hơn ở nhóm bệnh nhân xơ vữa mạch vành sớm so với nhóm chứng khỏe mạnh.

Jing Liu và cs (2014) nghiên cứu 913 bệnh nhân tuổi từ 45 đến 74, cho kết luận: nồng độ Lp-PLA2 có liên quan với vữa xơ động mạch cảnh. Lp-PLA2 đóng vai trò quan trọng trong bệnh sinh xơ vữa động mạch và là mục tiêu tiềm năng điều trị để ngăn ngừa sớm bệnh tim mạch [77].

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy: chỉ Lp-PLA2 huyết thanh có ý nghĩa giải thích sự thay đổi bề dày lớp nội trung mạc ($p < 0,001$). Như vậy, nồng độ Lp-PLA2 huyết thanh là yếu tố độc lập thực sự có ý nghĩa trong việc dự báo những thay đổi kích thước bề dày lớp nội trung mạc của động mạch cảnh.

Nhiều nghiên cứu nước ngoài đề nghị sử dụng siêu âm động mạch cảnh và định lượng nồng độ Lp-PLA2 huyết thanh để phát hiện sớm và điều trị xơ vữa động mạch để ngăn ngừa biến cố đột quỵ não và nhồi máu cơ tim [62], [96], [112], [122].

4.3.3. Liên quan giữa nồng độ Lp-PLA2 huyết thanh với thể tích vùng nhồi máu não

Bảng 3.26 cho thấy có mối liên quan ý nghĩa giữa nồng độ Lp-PLA2 huyết thanh và thể tích nhồi máu não. Nhóm tăng nồng độ Lp-PLA2 có thể tích vùng nhồi

máu lớn hơn so với nhóm nồng độ Lp-PLA2 trong giới hạn bình thường (11,00 ml so với 1,40 ml, $p < 0,05$).

Ngoài ra, có mối tương quan thuận mức độ mạnh giữa nồng độ Lp-PLA2 với thể tích nhồi máu não. Hệ số tương quan $r = 0,58$ và mối tương quan có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Tuy không có sự khác biệt về thể tích ở thể ổ khuyết giữa hai nhóm, có thể giải thích là do các nhồi máu ổ khuyết phần lớn khá tương đồng về kích thước nên khó nhận ra được khác biệt; nhưng hoàn toàn có khác biệt rõ rệt về thể tích ở thể nhồi máu không phải ổ khuyết giữa hai nhóm nồng độ Lp-PLA2 (20,70 ml ở nhóm nồng độ tăng so với 8,32 ml ở nhóm nồng độ bình thường, $p < 0,05$). Thể nhồi máu não không do ổ khuyết có diện tổn thương mô não đa dạng về kích thước, từ tổn thương mô não diện vừa (tức tổn thương một phần) đến tổn thương diện rộng (có thể là nhồi máu toàn bộ mô não chịu sự cấp máu của một mạch não, thường gặp nhất là sự tắc nghẽn hoàn toàn động mạch não giữa). Khảo sát nồng độ hs-CRP cũng nhận được kết quả tương đồng với Lp-PLA2 ở các yếu tố liên quan. Ngoài ra, chúng tôi còn nhận thấy tình trạng rối loạn ý thức đánh giá theo thang điểm Glasgow và mức độ suy giảm chức năng thần kinh đánh giá thang điểm NIHSS có liên quan ý nghĩa với thể tích nhồi máu não.

Như vậy, sự gia tăng nồng độ Lp-PLA2 và hs-CRP huyết thanh ở bệnh nhân nhồi máu não là một yếu tố dự báo tiên lượng xấu cho tình trạng của người bệnh về tri giác, khả năng hồi phục và mức độ sống còn.

Kara H, Akinci M, Degirmenci S và cộng sự (2014) cũng cho thấy có sự khác biệt ý nghĩa Lp-PLA2 hoạt độ giữa nhóm bệnh và nhóm chứng (113 ± 86 nmol/phút/ml so với 103 ± 50 nmol/phút/ml; $p < 0,001$), cũng như đối với hs-CRP là 7 ± 6 mg/dl ở nhóm bệnh và 1 ± 1 mg/dl ở nhóm chứng với $p < 0,001$. Ngoài ra, nghiên cứu còn cho thấy có mối liên quan ý nghĩa giữa nồng độ Lp-PLA2 và hs-CRP với tình trạng lâm sàng và thể tích vùng nhồi máu ở bệnh nhân nhồi máu não cấp [80].

Youn C.S, Choi S.P, Kim S.H và cộng sự (2012) cũng nhận thấy có mối liên hệ ý nghĩa giữa nồng độ hs-CRP huyết thanh với thể tích vùng nhồi máu não (Spearman $r = 0,239$; $p = 0,01$) [138].

Nếu bệnh nhân có hình ảnh tổn thương giảm tỷ trọng sớm trên chụp CLVT thì thể tích ổ tổn thương lớn hơn và tình trạng lâm sàng sẽ nặng hơn những bệnh nhân mà hình ảnh chụp CLVT không thấy tổn thương khi giảm tỷ trọng khi chụp sớm [117].

Theo Vila, thể tích ổ tổn thương nhồi máu não càng lớn thì càng tiết nhiều các cytolin tiền viêm từ đó làm tăng thấm bạch cầu vào não, tăng tiết nhiều NO tổng hợp từ tế bào sao làm tổn thương càng nặng nề thêm. Tác giả đã kết luận rằng các cytokin tiền viêm là yếu tố tiên lượng nặng trên lâm sàng bệnh nhân nhồi máu não [129].

4.4. XÂY DỰNG MÔ HÌNH DỰ BÁO NHỒI MÁU NÃO DỰA TRÊN SỰ KẾT HỢP CÁC YẾU TỐ NGUY CƠ TRUYỀN THỐNG VỚI CÁC CHẤT CHỈ ĐIỂM SINH HỌC VIÊM

Ngày nay, với sự gia tăng dân số kèm theo số người cao tuổi ngày càng nhiều nên gia tăng số người mắc các bệnh về béo phì, bệnh tim mạch, hội chứng chuyển hóa, đặc biệt là đột quỵ não. Một số nhà nghiên cứu cho rằng cần phân tầng nguy cơ chuyên sâu hơn nữa đối với những bệnh nhân có nguy cơ vừa và nguy cơ cao để cải thiện chất lượng điều trị [61], [106]. Lp-PLA2 được đề nghị như là chất chỉ điểm mới trong các yếu tố viêm, một xét nghiệm không xâm hại có giá trị để dự báo xơ vữa động mạch và kết hợp cùng với các yếu tố nguy cơ truyền thống để dự báo nguy cơ nhồi máu não [90]. Việc xét nghiệm nồng độ Lp-PLA2 và xây dựng mô hình dự báo hữu ích trong việc nhận dạng đối tượng có nguy cơ nhồi máu não để có biện pháp thay đổi lối sống kịp thời và điều trị tích cực hơn với statin và các thuốc hạ lipid máu khác để kiểm soát lipid máu làm giảm nguy cơ nhồi máu não [66].

Câu hỏi đặt ra là mô hình nào có khả năng dự báo nhồi máu não cao nhất trong rất nhiều mô hình có thể đặt ra? Tiêu chí của một mô hình tối ưu là phải: đơn giản (ít biến số, ít yếu tố nguy cơ); hiệu quả (dự báo được bệnh) và có ý nghĩa khoa học cũng như thực tiễn [36].

Các mô hình dự báo nhồi máu não trong nghiên cứu của chúng tôi được xây dựng theo các yếu tố nguy cơ truyền thống cùng với các chất chỉ điểm sinh học viêm. Phân tích BMA (Bayesian Model Averaging) lựa chọn được 5 mô

hình dự báo tối ưu trong tổng số mười lăm mô hình dự báo được khảo sát. Mô hình 1 được xem là mô hình tối ưu nhất trong dự báo nhồi máu não vì có số lượng yếu tố nguy cơ ít nhất (gồm tăng huyết áp, hút thuốc lá, hs-CRP, Lp-PLA2), giá trị tiêu chuẩn thông tin Bayesian nhỏ nhất (-1076,29) và xác suất xuất hiện mô hình lớn nhất (32,1%). Ngoài ra, các yếu tố nguy cơ là tăng huyết áp, hút thuốc lá, hs-CRP và Lp-PLA2 cũng có xác suất xuất hiện nhiều nhất trong toàn bộ các mô hình tiên lượng so với các yếu tố nguy cơ còn lại, xác suất này lần lượt là 100%; 98,2%; 100%; 100%.

Hiện nay bên cạnh tăng huyết áp là yếu tố nguy cơ hàng đầu gây đột quỵ não và các biến cố tim mạch thì hút thuốc lá là một trong những yếu tố nguy cơ đã được y văn thế giới xác định. Thói quen hút thuốc lá đang là vấn đề nổi trội trên thế giới, đặc biệt nước ta là một trong những nước có tỷ lệ người hút thuốc lá cao nhất thế giới và các bệnh tật liên quan với thuốc lá gia tăng, ngân sách để chữa trị cho những bệnh có liên quan với thuốc rất lớn. Chính vì vậy Chính phủ nước ta nói chung và Bộ Y tế nói riêng đang nỗ lực đề ra các biện pháp để giảm tỷ lệ người hút thuốc lá và ảnh hưởng của thuốc lá đối với sức khỏe cộng đồng. Nghiên cứu ATTICA ở Hy Lạp cho thấy hút thuốc liên quan với gia tăng gây xơ vữa động mạch của Lp-PLA2 và làm giảm khả năng chống xơ vữa của cholesterol HDL. Những kết quả này cho thấy vai trò của hút thuốc lá là nguyên nhân quan trọng đối với bệnh tim mạch và đột quỵ não [78].

Như vậy, nghiên cứu của chúng tôi gợi ý hai yếu tố nguy cơ truyền thống là tăng huyết áp, hút thuốc lá và hai chất chỉ điểm sinh học viêm là Lp-PLA2 và hs-CRP thực sự có vai trò quan trọng trong dự báo nhồi máu não. Đây là các yếu tố có thể thay đổi được qua thay đổi lối sống và điều trị nhờ đó có thể giảm thiểu tỷ lệ mắc bệnh, tỷ lệ tử vong cũng như nguy cơ đột quỵ não tái phát trong tương lai cho bệnh nhân.

KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 119 bệnh nhân nhồi máu não giai đoạn cấp và 115 người ở nhóm chứng từ tháng 10 năm 2011 đến tháng 12 năm 2014 tại Bệnh viện Trung ương Huế, chúng tôi rút ra một số kết luận sau:

1. Nồng độ Lp-PLA2 huyết thanh ở bệnh nhân nhồi máu não cấp trong bảy ngày đầu sau khởi phát và vai trò Lp-PLA2 trong tiên lượng nguy cơ nhồi máu não

Bệnh nhân nhồi máu não có nồng độ Lp-PLA2 huyết thanh cao hơn nhóm chứng ($26,19 \pm 20,25$ IU/ml so với $10,89 \pm 5,19$ IU/ml với $p < 0,001$). Nồng độ Lp-PLA2 huyết thanh tăng ở bệnh nhân nhồi máu não 52,1% so với 2,6% ở nhóm chứng ($p < 0,001$).

Có sự gia tăng rõ rệt nguy cơ nhồi máu não ở người có nồng độ Lp-PLA2 huyết thanh thuộc tam phân vị trên ($\geq 12,93$ IU/ml) so với tam phân vị dưới ($\leq 8,28$ IU/ml), nguy cơ gấp 7,75 lần ($p < 0,05$). Khi nồng độ Lp-PLA2 được hiệu chỉnh với các yếu tố nguy cơ khác thì nguy cơ nhồi máu não là gấp 6,75 lần giữa tam phân vị trên so với tam phân vị dưới ($p < 0,05$).

Điểm cắt Lp-PLA2 $\geq 19,11$ IU/ml có giá trị trong tiên lượng nguy cơ nhồi máu não, tương ứng độ nhạy 62% và độ đặc hiệu 94%, diện tích dưới đường cong ROC là 0,83 ($p < 0,001$).

Người có nồng độ Lp-PLA2 huyết thanh $\geq 19,11$ IU/ml có nguy cơ nhồi máu não cao gấp 26 lần so với người có nồng độ Lp-PLA2 ở dưới mức này và nếu có thêm nồng độ hs-CRP $\geq 2,41$ mg/l thì gia tăng nguy cơ nhồi máu não lên gấp 71 lần so với người có nồng độ Lp-PLA2 và hs-CRP ở dưới mức này.

2. Mối liên quan giữa nồng độ Lp-PLA2 huyết thanh với tình trạng lâm sàng, bề dày lớp nội trung mạc động mạch cảnh qua siêu âm và mức độ tổn thương mô não trên hình ảnh chụp cắt lớp vi tính

Nồng độ Lp-PLA2 huyết thanh có tương quan nghịch mức độ mạnh với thang điểm Glasgow ($r = -0,53$; $p < 0,05$) và tương quan thuận mức độ mạnh với thang điểm NIHSS ($r = 0,51$; $p < 0,05$).

Bệnh nhân có dày lớp nội trung mạc động mạch cảnh có nồng độ Lp-PLA2 huyết thanh cao hơn so với nhóm bề dày lớp nội trung mạc bình thường (27,73 IU/ml so với 14,35 IU/ml; $p < 0,05$); đồng thời có mối tương quan thuận mức độ vừa giữa nồng độ Lp-PLA2 huyết thanh với bề dày lớp nội trung mạc động mạch cảnh ($r = 0,47$; $p < 0,05$).

Sự gia tăng nồng độ Lp-PLA2 huyết thanh tương quan thuận mức độ mạnh với gia tăng thể tích tổn thương mô não thiếu máu trên hình ảnh chụp cắt lớp vi tính ($r = 0,58$; $p < 0,05$).

3. Mô hình dự báo nguy cơ nhồi máu não dựa trên sự kết hợp các yếu tố nguy cơ truyền thống với các chất chỉ điểm sinh học viêm

Tăng huyết áp, hút thuốc lá, nồng độ cholesterol HDL giảm, nồng độ hs-CRP tăng và nồng độ Lp-PLA2 tăng là những yếu tố nguy cơ độc lập có giá trị tiên lượng nhồi máu não.

Kết hợp các yếu tố nguy cơ đột quỵ truyền thống với xét nghiệm nồng độ Lp-PLA2 và hs-CRP huyết thanh giúp gia tăng rõ rệt giá trị dự báo nguy cơ nhồi máu não (diện tích dưới đường cong ROC là 0,92; $p < 0,05$).

Mô hình dự báo nguy cơ nhồi máu não tối ưu là phối hợp nồng độ Lp-PLA2 huyết thanh với tăng huyết áp, hút thuốc lá và nồng độ hs-CRP huyết thanh.

KIẾN NGHỊ

Qua những kết quả thu được trong nghiên cứu, chúng tôi xin đề xuất một số ý kiến như sau:

1. Nồng độ Lp-PLA2 huyết thanh được xác định là chất chỉ điểm viêm mới góp phần trong tiên lượng nguy cơ nhồi máu não. Do đó, trong thực hành lâm sàng có thể phối hợp xét nghiệm nồng độ Lp-PLA2 và hs-CRP huyết thanh để gia tăng khả năng dự báo và tiên lượng mức độ nặng của nhồi máu não.

2. Tăng huyết áp, hút thuốc lá, xét nghiệm nồng độ Lp-PLA2 và hs-CRP huyết thanh là bốn yếu tố nên tầm soát và điều trị tích cực để ngăn ngừa nguy cơ đột quỵ não.

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

1. Lê Văn Tâm, Lê Thị Yến, Nguyễn Duy Thăng, Hoàng Khánh (2012), “Khảo sát nồng độ Lipoprotein – associated phospholipase A2 (Lp-PLA2) máu ở bệnh nhân nhồi máu não giai đoạn cấp”, *Tạp chí Y học thực hành*, số 811 + 812, Hội nghị Đột quy toàn quốc lần thứ III, tại Huế, tr. 157 – 162.
2. Lê Văn Tâm, Nguyễn Duy Thăng, Hoàng Khánh (2014), “Nghiên cứu mối quan hệ giữa tăng Lipoprotein-associated phospholipase A2 huyết thanh và nhồi máu não”, *Tạp chí Y Dược học*, số 22+23, 2014, tr. 77 - 82.
3. Lê Văn Tâm, Nguyễn Duy Thăng, Hoàng Khánh (2015), “Mối liên quan giữa nồng độ Lipoprotein-associated phospholipase A2 huyết thanh với tình trạng lâm sàng và thể tích vùng nhồi máu não ở bệnh nhân nhồi máu não giai đoạn cấp”, *Tạp chí Y Dược Lâm sàng 108*, tập 10 số đặc san, Hội nghị Khoa học Đột quy toàn quốc lần thứ V, tại Vinh, tr. 58 – 64.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Lê Quang Cường, Nguyễn Lâm Việt (2008), "Khuyến cáo điều trị nhồi máu não", *Khuyến cáo về các bệnh lý tim mạch và chuyển hóa giai đoạn 2008-2102 của Hội Tim mạch học Việt Nam*, NXB Y học Hà nội.
2. Lê Chuyên (2008), *Nghiên cứu sự biến đổi nồng độ Protein phản ứng C (CRP) huyết thanh ở bệnh nhân nhồi máu não*, Luận án Tiến sĩ Y học, Trường Đại học Y Dược Huế.
3. Nguyễn Văn Chương (2011), *Thực hành lâm sàng thần kinh học - Tập III*, NXB Y học Hà Nội.
4. Trần Hữu Dàng (2008), "Béo phì", *Giáo trình sau Đại học chuyên ngành Nội tiết và chuyển hóa*, Trường Đại học Y Dược Huế, tr. 304 - 305.
5. Đoàn Quyết Dũng (2013), *Nghiên cứu nồng độ Lp-PLA2 ở bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp*, Luận văn Thạc sĩ Y học, Trường Đại học Y Dược Huế, tr. 14 - 22.
6. Trần Thượng Dũng (2012), *Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, hình ảnh chụp cắt lớp vi tính, cộng hưởng từ sọ não và một số yếu tố nguy cơ của nhồi máu não cấp tại bệnh viện đa khoa tỉnh Bình Định*, Luận án Bác sĩ chuyên khoa cấp II, Trường Đại học Y Dược Huế.
7. Phạm Tử Dương (2008), "Bệnh vữa xơ động mạch", *Tai biến mạch máu não - Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị*, NXB Y học Hà nội, tr. 48 - 60.
8. Nguyễn Văn Đăng (2006), "Tai biến thiếu máu cục bộ não", *Tai biến mạch máu não*, NXB Y học, tr.76 - 113.
9. Lê Trường Giang (2011), "Các giá trị đặc trưng trong thống kê học", *Thống kê Y học*, NXB Y học Hồ Chí Minh, tr. 50 -54.
10. Nguyễn Minh Hiện (2013), "Đột quỵ nhồi máu não", *Đột quỵ não*, NXB Y học, tr. 167 -194.
11. Nguyễn Đức Hoàng (2007), *Nghiên cứu nồng độ Homocystein máu, một yếu tố nguy cơ ở bệnh nhân tai biến mạch máu não tại Bệnh viện Trung ương Huế*, Luận án Tiến sĩ Y học, Trường Đại học Y Dược Huế.

12. Đỗ Văn Hùng (2013), *Nghiên cứu nồng độ Lp-PLA2 ở bệnh nhân tăng huyết áp có hội chứng chuyển hóa*, Luận văn Thạc sĩ Y học, Trường Đại học Y Dược Huế, tr.48-56.
13. Nguyễn Trọng Hưng (2012), "Tai biến nhồi máu não", *Tai biến mạch máu não ở người có tuổi*, NXB Y học, tr. 25 - 47.
14. Nguyễn Văn Khách (2012), *Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, hình ảnh học sọ não và yếu tố tiên lượng ở bệnh nhân nhồi máu não cấp tại bệnh viện đa khoa khu vực Củ Chi*, Luận án Bác sĩ chuyên khoa cấp II, Trường Đại học Y Dược Huế.
15. Hoàng Khánh (2013), "Thiếu máu cục bộ não hình thành", *Thần kinh học*, NXB Đại học Huế, tr. 241 - 254.
16. Hoàng Khánh (2010), "Các yếu tố nguy cơ gây tai biến mạch máu não", *Giáo trình sau đại học Thần kinh học*, NXB Đại học Huế, tr. 206 - 254.
17. Phạm Khuê (2000), "Vỡ xơ động mạch", *Bách khoa thư bệnh học*, NXB từ điển bách khoa, tập 2, tr. 485 - 490.
18. Đoàn Vũ Xuân Lộc (2014), *Nghiên cứu ứng dụng thang điểm Aspects trong tiên lượng sớm sau đột quỵ nhồi máu não cấp do tắc động mạch não giữa*, Luận văn Thạc sĩ Y học, Trường Đại học Y Dược Huế.
19. Huỳnh Văn Minh (2008), "Vỡ xơ động mạch", *Giáo trình sau Đại học tim mạch học*, NXB Đại học Huế.
20. Huỳnh Văn Minh, Phạm Gia Khải, Đặng Vạn Phước, Nguyễn Lâm Việt, (2014), "Chẩn đoán tăng huyết áp và phân tầng nguy cơ tim mạch" *Khuyến cáo Chẩn đoán - Điều trị - Dự phòng tăng huyết áp*, NXB Y học, tr. 7 - 8.
21. Phan Việt Nga, Nguyễn Thị Thanh Nhàn (2012), "Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và các yếu tố tiên lượng ở bệnh nhân đột quỵ nhồi máu não có hội chứng chuyển hóa", *Tạp chí Y Dược lâm sàng 108*, tập 7, số đặc biệt, tr. 152 - 160.
22. Nguyễn Hoàng Ngọc (2012), "Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, yếu tố nguy cơ và tiên lượng hậu quả chức năng các bệnh nhân nhồi máu não cấp", *Tạp chí Y Dược lâm sàng 108*, tập 7, số đặc biệt, tr. 208 – 216.

23. Vũ Anh Nhị, Châu Nam Hưng (2012), "Các yếu tố tiên lượng tử vong trên bệnh nhân đột quỵ não tại Bệnh viện Đa khoa Long An", *Tạp chí Y Dược lâm sàng* 108, tập 7, số đặc biệt, tr. 247 - 250.
24. Cao Phi Phong (2006), *Nghiên cứu homocystein máu ở bệnh nhân nhồi máu não cấp*, Luận án Tiến sĩ Y học, Trường Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh.
25. Lê Văn Phước (2012), "Tai biến mạch máu não", *Cộng hưởng từ sọ não*, NXB Y Học, tr. 58 - 83.
26. Phan Thị Phương, Hoàng Khánh (2012), "Nghiên cứu nồng độ Myeloperoxidase huyết tương ở bệnh nhân nhồi máu não giai đoạn cấp", *Hội nghị đột quỵ toàn quốc lần thứ III*, Tạp chí Y học thực hành, số 811 - 812, tr. 149 - 156.
27. Nguyễn Ngọc Rạng (2012), "Thông kê Y học", *Thiết kế nghiên cứu & Thống kê Y học*, NXB Y học, tr. 136 - 183.
28. Cao Thúc Sinh (2013), *Nghiên cứu biến đổi huyết áp ở bệnh nhân nhồi máu não do tăng huyết áp và hiệu quả điều trị của Lercanidipine bằng theo dõi huyết áp lưu động 24 giờ*, Luận án Tiến sĩ Y học, Trường Đại học Y Dược Huế.
29. Nguyễn Văn Thông (2005), "Đột quỵ não", *Cấp cứu - Điều trị - Dự phòng*, NXB Y học, tr.3 - 25.
30. Nguyễn Văn Thông, Đinh Thị Hải Hà, Nguyễn Hồng Quân (2012), "Nhận xét tình hình tử vong của các bệnh nhân đột quỵ não tại trung tâm đột quỵ - Bệnh viện Trung ương quân đội 108", *Tạp chí Y Dược lâm sàng* 108, tập 7, số đặc biệt, tr. 23- 35.
31. Nguyễn Hải Thủy, Châu Mỹ Chi, Đào Thị Dừa (2013), "Các kỹ thuật thăm dò tổn thương xơ vữa động mạch cảnh" *Tạp chí Y Dược học- Trường Đại học Y-Dược Huế*, số Phụ bản, tr. 72 - 76.
32. Lê Thị Hoài Thu, Phạm Quang Tuấn, Hoàng Khánh (2012), "Nghiên cứu mối liên quan giữa tổn thương động mạch cảnh ngoài sọ qua siêu âm với nồng độ protein phản ứng huyết thanh độ nhạy cao ở bệnh nhân nhồi máu não", *Hội nghị đột quỵ toàn quốc lần thứ 3*, *Tạp chí Y học thực hành*, số 811 - 812, tr. 259 - 266.

33. Trầm Lợi Trầm Tiên (2012), *Khảo sát tổn thương động mạch cảnh bằng siêu âm Doppler ở bệnh nhân đái tháo đường bị nhồi máu não*, Luận văn Thạc sĩ Y học, Trường Đại học Y Dược Huế.
34. Nguyễn Đình Toàn (2012), *Nghiên cứu nồng độ PAI-1, TNF-ALPHA huyết tương ở bệnh nhân nhồi máu não giai đoạn cấp*, Luận án Tiến sĩ Y học, Trường Đại học Y Dược Huế.
35. Nguyễn Đình Toàn, Hoàng Khánh, Nguyễn Hải Thủy (2012), "Các chất chỉ điểm sinh học trong nhồi máu não", *Hội nghị đột quy toàn quốc lần thứ 3*, Tạp chí Y học thực hành, số 811 - 812, tr. 60 - 70.
36. Nguyễn Văn Tuấn (2014), "Phân tích hồi qui logistic", *Phân tích dữ liệu với R*, NXB Tổng hợp Thành phố Hồ Chí Minh, tr. 247 - 258.
37. Hồ Huỳnh Quang Trí, Phạm Hữu Vinh (2008), "Dịch tễ, bệnh sinh và yếu tố nguy cơ của xơ vữa động mạch", *Bệnh học tim mạch*, Tập II, NXB Y học, tr. 67 - 76.

TIẾNG ANH

38. Almandoz J.D, Pomerantz S.R. (2011), "Imaging of Acute Ischemic Stroke: Unenhanced Computed Tomography", González R.G., *Acute Ischemic Stroke*, Imaging and Intervention, Second Edition, Springer, pp.43 - 57.
39. American Diabetes Association (2012), "Standard of Medical Care in Diabetes", *Diabetes Care*, 35(1), pp. S11- S13.
40. 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.
41. Berlin I, Lin S, Lima A.C, Bertoni A.G (2012), "Smoking Status and Metabolic Syndrome in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis A cross-sectional study", *Tobacco Induced Diseases*, 10:9; pp. 1 - 8.
42. Centers for Disease Control and Prevention (CDC), (2009), "Cigarette smoking among adults and trends in smoking cessation-United States (2008)", *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 58, pp. 1227 - 1232.

43. Cojocaru I.M, Cojocaru M, Iliescu I. (2009), "Phospholipase A2 in patient with noncardioembolic ischemic stroke and severe inflammatory reaction", *Rom J Intern Med*;47(1), pp. 61 - 65.
44. Chandra R.V, Law C.P, Yan B, et al (2011), "Glasgow Coma Scale Does Not Predict Outcome Post-Intra-Arterial Treatment for Basilar Artery Thrombosis", *AJNR Am J Neuroradiol*, 32, pp. 576 - 580.
45. Chlumsky J, Charvast J (2005), "Endothelium dysfunction, distensibility and Intima-media thickness and etiology of stroke", *Journal of International Medical Research*, 33, pp. 555 - 561.
46. Christopher P.C, O'Donnel T.F (2010), "Lp-PLA2 - Why does it matter?", *Rev Fed Arg Cardiol*, pp. 254 - 256.
47. Daniels L.B, Laughlin G.A., et al (2008), "Lipoprotein-associated phospholipase A2 (Lp-PLA2) Independently Predicts Incident Coronary Heart Disease (CHD) in a Apparently Healthy Older Population: The Rancho Bernardo Study", *J Am Coll Cardiol*;51, pp. 913 - 919.
48. 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.
49. Davidson M.H, Corson M.A, et al (2008), "Consensus Panel Recommendation for Incorporating Lipoprotein-associated phospholipase A2 Testing into Cardiovascular Disease Risk Assessment Guidelines", *Am J Cardiol*, 101, pp. 51F - 57F.
50. 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.
51. Donald Lloyd-Jones (2009), "Heart Disease and Stroke Statistic (2009) Update: A Report From the American Heart Associated Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee", *Circulation*, 119, pp. 21 - 181.

52. Elkind M.S.V, Leon V, Sacco R.L (2006), "High-Sensitivity C-Reactive Protein and Lipoprotein-Associated Phospholipase A2 Stability Before and After Stroke and Myocardial Infarction", *Stroke*, 40, pp. 3233 - 3237.
53. Elkind M.S.V, Tai W, Coates K, et al (2009), "Lipoprotein-Associated Phospholipase A2 Activity and Risk of Recurrent Stroke", *Cerebrovasc Dis*, 27, pp. 42 - 50.
54. Elkind M.S.V, Tai W, Coates K, Paik M.C, Sacco R.L (2006), "High-Sensitivity C-Reactive Protein and Lipoprotein-Associated Phospholipase A2, and outcome after ischemic stroke", *Arch Intern Med*, 166, pp. 2073 - 2080.
55. Epp K.C, Winlensky R.L (2011), "Lp-PLA2- a novel risk factor for high-risk coronary and carotid artery disease", *J Intern Med*, 269, pp. 94 - 106.
56. Feinstein A.R (2012), "Percentiles", ed. p.o.m. *statistics*, Chapman and Hall/CRC, pp. 46 - 51.
57. Field A (2009), "Correlation", *Discovering statistics using SPSS*, Sage, pp. 166 - 173.
58. Furberg C.D, Nelson J.J, Solomon C, et al (2008), "Distribution and correlates of lipoprotein-Associated Phospholipase A2 in an elderly cohort: the Cardiovascular Health Study", *J Am Geriatr Soc*, 56, pp. 792 - 799.
59. Furie K.L, Parides M.K, Greer D.M, Camargo E.C.S, Singhal A.B. et al (2007), "Lipoprotein-associated phospholipase A2 activity predicts early stroke recurrence", *Stroke*, 38, pp. 458.
60. Glynn R.J, Albert M.A, et al (2005), "The effect of statin therapy on Lipoprotein-Associated Phospholipase A2 levels", *Atherosclerosis*, 8, pp. 182-193.
61. Go A.S, Mozaffarian D., Roger V.L, et al (2014), "Heart Disease and Stroke Statistics—(2014) Update.", *Circulation*, 128, Chapter 13, pp. 138 - 149.
62. Gong H., Du Y.M, Zhong L, et al (2011), "Plasma Lipoprotein-associated Phospholipase A2 in Patients with Metabolic Syndrome and Carotid Atherosclerosis" *Lipids in Health and Disease*, 10(13), pp. 2 - 8.
63. Gorelick P.B (2008), "Lipoprotein-Associated Phospholipase A2 and Risk of Stroke", *Am J Cardiol*, 101, pp. 34F - 40F.

64. Graham S.H, Chen J. (2001), "Programmed cell death in cerebral ischemia ", *J Cereb Blood flow metab*, 21, pp. 99 - 109.
65. Gupta A.C, Schaefer P.W, et al (2012), "Interobserver Reliability of Baseline Noncontrast CT Alberta Stroke Program Early CT Score for Intra-Arterial Stroke Treatment Selectin", *AJNR Am J Neuroradiol*, 33, pp. 1046 - 1049.
66. Hargens T.A, Kaminsky L.A, et al (2014), "Lipoprotein-associated phospholipase A2 and common carotid intima media thickness in individuals classified as low-risk according Framingham", *Cardiovasc Diagn Ther*, 4(6), pp. 487 - 494.
67. Hatoum I.J, Cook N.R, Nelson J.J, et al (2011), "Lipoprotein-Associated Phospholipase A2 Activity Improves Risk Discrimination of Incident Coronary Heart Disease Among women", *Am Heart J*, 161 (3), pp. 516 - 522.
68. Hatoum I.J, Hu F.B, Nelson J. et al (2010), "Lipoprotein-Associated Phospholipase A2 Activity and Incident Coronary Heart Disease among Men and Women with Type 2 Diabetes", *Lp-PLA2 and CHD among type 2 diabetics*, pp. 1 - 11.
69. Heliopoulos I, Papaiakim M, et al (2009), "Common carotid intima media thickness as a marker of clinical severity in patients with symptomatic extracranial carotid artery stenosis", *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 111, pp. 246 - 250.
70. Human lipoprotein-associated phospholipase A2 (Lp-PLA2) ELISA Kit (2011), Catalog No. CSB-E08319h.
71. Iribarren C (2012), "Lipoprotein-Associated Phospholipase A2 and Cardiovascular Risk: State of the Evidence and Future Directions", *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 26, pp. 5 - 6.
72. Jauch E.C., et al, (2013) "Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke", *Stroke, American Stroke Association*, 44, pp. 870-947.

73. Jellinger P.S, Smith D.A. et al (2012), "American Association of Clinical Endocrinologist guidelines for management of dyslipidemia and prevention of atherosclerosis", *Endocr Pract*, 18 (Suppl 1).
74. Jenny N.S, Solomon C, Cushman M, et al (2009), "Lipoprotein-associated phospholipase A2 (Lp-PLA2) and risk of cardiovascular disease in older adults: Results from the Cardiovascular Health Study", *Atherosclerosis*, 209, pp. 528 - 532.
75. Jeon S.B, Koh Y, Choi H.A, Lee K, (2014), "Critical Care for Patients with Massive Ischemic Stroke", *Journal of Stroke*, 16(3), pp. 146 - 160.
76. Jickling G, Sharp F (2011), "Blood Biomarkers of Ischemic Stroke" *NeuroTherapeutics*, 8, pp. 349 - 360.
77. Jing Liu, Wei Wang, Yue Qi, et al, (2014), "Association between the Lipoprotein-associated phospholipase A2 Activity and the Progression of Subclinical Atherosclerosis", *Journal of Atherosclerosis and thrombosis*, 21, pp. 532 - 540.
78. John W.C, David M., Brown W, Waynes K, Giles H, (2008), "Ischemic stroke risk, smoking, and genetics of inflammation in a biracial population: the stroke prevention in young women study", *Thrombosis Journal*, 6(11), pp .1 - 8.
79. Joseph P McConnell, Daniel M Hoefner (2006), "Lipoprotein-Associated Phospholipase A2", *Clin Lab Med*, 26, pp. 679 - 697.
80. Kara H, Akinci M, et al, (2014), "High-sensitivity C-reactive protein, lipoprotein-associated phospholipase A2, and acute ischemic stroke", *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 10, pp. 1451 - 1457.
81. Kardys I, H-H.S Oei, Hofman A, et al (2006), "Lipoprotein-Associated Phospholipase A2 and Measures of Extracoronary Atherosclerosis The Rotterdam Study", *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 26, pp. 631 - 636.
82. Karminsky L.A, Ozemek C (2012), "Diurnal variation in lipoprotein-Associated Phospholipase A2 (Lp-PLA2)", *Clinical Biochemistry*, 45, pp. 700 - 702.

83. Katan M., Sacco R.L, Elkind M.S, et al (2014), "Lipoprotein-Associated Phospholipase A2 Is Associated with Atherosclerotic Stroke Risk: The Northern Manhattan Study", *Plos one*; 9, Issue 1, e83393.
84. 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.
85. Kernan W, Ovbiagele B, Henry R, et al (2014), "Guidelines for the Prevention of stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association", *Stroke*, 45, pp. 1 - 12.
86. Lanman R.B, Wolfert R.L, Fleming J.K, et al (2006), "Lipoprotein-Associated Phospholipase A: review and recommendation of a clinical cut point for adults", *Prev Cardiol*, 9, pp. 43 - 138.
87. Larner A, Coles A.J, et al (2011), "A-Z of Neurological Practice". *Springer-Verlag London Limited*, Second Edition, pp. 682 - 686.
88. Lavi S, McConnell J.P, et al, (2007), "Local production of lipoprotein-associated phospholipase A2 and lysophosphatidylcholine in the coronary circulation: association with early coronary atherosclerosis and endothelial dysfunction in humans", *Circulation*, 115, pp. 2715 - 2721.
89. Lee E.J, Kim H.J, et al (2007), "Relevance of Common Carotid Intima Media-Thickness and Carotid Plaque as Risk Factors for Ischemic Stroke in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus", *Am J Neuroradio*, 28, pp. 916 - 919.
90. Lerman A, McConnell JP (2008), "Lipoprotein-Associated Phospholipase A2: A Risk Marker or a Risk Factor?", *Am J Cardiol*, 101, pp. 11f - 22f.
91. 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.
92. Liu J, Hong Y, Zhao F, et al (2011), "Systematic Review of the Association between Lipoprotein -Associated Phospholipase A2 and Atherosclerosis", *North American Journal of Medicine and Science*, 4 (4), pp. 201 - 211.

93. Liu J, Wang W., et al (2014), "Association between the Lipoprotein - Associated Phospholipase A2 Activity and the Progresstion of Subclinical Atherosclerosis" *Atheroscler Thromb*, 21, pp. 532 - 542.
94. Mannheim D, Herrmann J, Versari D., et al (2008), "Enhanced expression of Lp-PLA2 and lysophosphosphatidylcholine in symptomatic carotid arthersclerotic plaque", *Stroke*, 39, pp. 55 - 1445.
95. Mario Di Napoli (2001), "Prognostic influence of increased C-reactive Protein and Fibrinogen levels in ischemic Stroke", *Stroke*, 32, pp. 133 - 138.
96. Massot A, Pelegri D, Montaner J., et al (2011), "Lipoprotein-Associated Phospholipase A testing usefulness among patients with symptomatic intracranial atherosclerotic disease", *Atherosclerosis*;7.xxx.
97. Misra A, Shrivastava U (2013), "Obesity and dyslipidemia in south Asians", *Nutrients*, 5, pp. 2708 - 2733.
98. Montaner J, Perea-Gainza M, Delgado P., et al (2008), "Etiologic Diagnosis of Ischemic Stroke Subtypes With Plasma Biomarkers", *Stroke*, 39 (8), pp. 2280 - 2287.
99. Moonis M, Kumar R, Henninger N., et al (2014), "Pre and Poststroke Use of Statins Improves Stroke Outcome", *Indian J Community Med*, Oct Dec; 39(4), pp. 214 - 217.
100. Moshayedi H, Ahrabi R, Mardani A., et al (2014), "Association between non-alcoholic fatty liver disease and ischemic stroke". *Iran J Neurol*, 13(3), pp. 144 - 148.
101. Naval N., Bhardwaj A (2011), "Ischemic Stroke, Bhardwaj A., Handbook of Neurocritical Care", *Springer Science & Business Media. Second Edition*, Chapter 20, pp. 341 - 353.
102. Nelson T.L, Kamineni A, Psaty B., et al (2010), "Lipoprotein-associated phospholipase A2 and future risk of subclinical disease and cardiovascular events individuals with type 2 diabetes: the Cardiovascular Health Study", *Diabetologia*, 54, pp. 329 - 333.

103. Ockene-Ira S (1997), "Cigarette Smoking, Cardiovascular Disease, and Stroke, Circulation", *Stroke*, 96, pp. 3243 - 3247.
104. 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.
105. Pearson T.A, Mensah G.A, Alexander R.W., et al (2003), "Marker of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Center for Disease Control and Prevention and the American Heart Association", *Circulation*, 107, pp. 499 - 511.
106. Persson M (2008), "Lipoprotein-associated phospholipase A2 (Lp-PLA2) Impact and role as cardiovascular risk marker", *Malmö University Hospital*, pp. 1 - 62.
107. Persson M, Hedblad B, (2007), "Elevated Lp-PLA2 levels add prognostic information to the metabolic syndrome on incidence of cardiovascular events among middle-aged nondiabetic subjects", *Arterioscler Thromb Vasc*, pp. 1411 - 1416.
108. Persson M, Stirnadel H, Carlsson J., et al (2008), "In a population-based cohort study; variations in the PLA2G7 gene are associated with Lp-PLA2 activity and mass", *Submitted Manuscript*.
109. 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.
110. Peter P.T, Peter A.M., et al (2010), "Lipoprotein-associated phospholipase A2: role in atherosclerosis and utility as a cardiovascular biomarker", *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 8(3), pp. 425 - 438.
111. Pinon P., et al (2006), "Inflammation, Atherosclerosis, and Cardiovascular Disease Risk: PAPP-A, Lp-PLA2, and Cystatin C. New Insights or Redundant Information?", *Rev Esp Cardiol*, pp. 247 - 256.

112. Polak J.F, Pencina M.J., et al (2011), "Common Carotid Artery Intima- Media Thickness Progression as a Predictor of Stroke in Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis", *Stroke*, 42, pp. 3017 - 3021.
113. Rana A.Q, Morren J.A (2013), "Stroke and TIA, Neurological Emergencies in Clinical Practice" *Springer-Verlag London*, Chapter 18, pp. 141 - 155.
114. Reddy K.J, Singh M., Bangit J.R., et al (2009), "The role of lipoprotein-associated phospholipase A2 on cardiovascular disease risk assessment and plaque rupture: a clinical review" *Journal of Clinical lipidology*, 3, pp. 85 - 93.
115. Rosvall M, Janzon L, Berglund G., et al (2005), "Incidence of stroke is related to carotid IMT even in the absence of plaque", *Atherosclerosis*, 179, pp. 325 - 331.
116. Saeed S, Andreassen U.W, Fromm A (2014), "Early Vascular Aging in Young and Middle-Aged Ischemic Stroke Patients: The Norwegian Stroke in the Young Study", *Plos One*, 9(11), pp. 1 - 6.
117. Schiemanck S.K, Post M.W, Witkamp T.D, et al, (2005), "Relationship between ischemic lesion volume and functional status in the 2nd week after middle cerebral artery stroke", *Neurorehabil Neural Repair*, 19(2), pp. 133 - 138.
118. Shahar E, Chambless L.E, Rosamond W.D, et al, 2003, "Plasma lipid profile and incident ischemic stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study", *Stroke*, 34, pp. 623 - 631.
119. Silva G, Koroshetz W., et al (2011), "Causes of Ischemic Stroke". in *González R.G., Acute Ischemic Stroke, Imaging and Intervention*, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, Second Edition, pp. 25 - 42.
120. Sims J.R, Gharai L.R, Schaefer P.W (2009), "ABC/2 for rapid clinical estimate of infarct, perfusion, and mismatch volumes", *Neurology*, 72,(24), pp. 2104 - 2110.
121. Singhal A, Lo E.H., et al (2011), "Ischemic Stroke: Basic Pathophysiology and Neuroprotective Strategies", *Acute Ischemic Stroke, Imaging and Intervention*, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, Second Edition, p. 1 - 25.

122. Stein J.H, Korcarz C.E., et al (2008), "Use of Carotid Ultrasound to Identify Subclinical Vascular Disease and Evaluate Cardiovascular Disease Risk: A Consensus Statement from the American Society of Endocardiology Carotid Intima-Media Thickness Task Force Endorsed by the Society for vascular Medicine".
123. Sudhir K (2005), "Lipoprotein-Associated Phospholipase A2 (Lp-PLA2) - a novel inflammation biomarker and independent risk prediction for cardiovascular disease", *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 90(5), pp. 3100 - 3105.
124. Sun G.Y, Shelat P.B., et al (2010), "Phospholipase A2 and Inflammatory Responses in the Central Nervous System", *Neuromolecular Med*, 12(2), pp. 133 - 148.
125. Sun G.Y, Xu J., et al (2004), "Phospholipase A2 in the central nervous system: implications for neurodegenerative diseases", *Journal of Lipid Research*, 45, pp. 205 - 212.
126. Tselepis A.D, Panagiotakos D.B, et al (2009), "Smoking induces lipoprotein-associated phospholipase A2 in cardiovascular disease free adults: The ATTICA Study", *Atherosclerosis*, 206, pp. 303 - 308.
127. Tu W.J, Dong X., et al (2013), "Prognostic Value of Plasma Neuroendocrine Biomarkers in Patients With Acute Ischaemic Stroke", *Journal of Neuroendocrinology*, 25, pp. 771 - 778.
128. Vickers K.C, Maguire C.T, Wolfert R., et al (2009), "Relationship of Lipoprotein-Associated Phospholipase A2 and oxidized low density lipoprotein in carotid atherosclerotic plaque", *J Lipid Res*, 50, pp. 43 - 1735.
129. Vila Nicolas., et al (2003), "Levels of anti-inflammatory cytokines and early neurological worsening in ischemic stroke", *Journal of the American Heart Association*, 3, pp. 1879 -1883.
130. Vittos O, Toana B, et al (2012), "Lipoprotein-Associated Phospholipase A2 (Lp-PLA2): a review of its role and significance as a cardiovascular biomarker", *Biomarkers*, 17(4), pp. 289 - 302.

131. Wassertheil-Smoller S, Kooperberg C, McGinn A.P, Kaplan R.C, Berger J.S (2008), "Lipoprotein-associated phospholipase A2, hormone use, and the risk and of ischemic stroke in postmenopausal women", *Hypertension*, 51, pp. 22 - 1115.
132. Weimar Christian (2005), "Neurologic Worsening During the Acute Phase of Ischemic Stroke", *Arch Neurol*, 62, pp. 393 - 397.
133. Whiteley W (2008), "Blood Biomarkers in the Diagnosis of Ischemic Stroke: A Systematic Review", *Stroke*, 39, pp. 2902 - 2909.
134. WHO (2010), "The Alcohol, Smoking and Substance Involvement Screening Test (ASSIST)", pp. 12.
135. Wilson P.W, and CDC/AHA (2004), "Workshop on Markers of Inflammation and Cardiovascular Disease: Application to clinical and Public Health Practice: ability of inflammatory markers to predict disease in asymptomatic patients: a background paper", *Circulation*, 110, pp. 568 - 571.
136. Wunderlich M, Ebert A., et al (1999), "Early Neurobehavioral Outcome After Stroke Is Related to Release of Neurobiochemical Biomarkers of Brain Damage", *Stroke, American Heart Association*, 30, pp. 1190 - 1195.
137. Xu Liu, Zhu Rui-Xia., et al (2014), "Associated of PLA2G7 gene polymorphisms with ischemic stroke in northern Chinese Han population." *Clinical biochemistry*, (Impact Factor: 2.02).
138. Youn C.S, Choi S.P, Kim S.H., et al (2012), "Serum highly sensitive C-reactive protein concentration is associated with the volume of ischemic tissue in acute ischemic stroke", *Am J Emerg Med*, 30(1), pp. 124 - 128.
139. Zalewski A, Macphee C (2005), "Role of lipoprotein-associated phospholipase A2 in atherosclerosis: biology, epidemiology, and possible therapeutic target", *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 25, pp. 923 - 931.

PHỤ LỤC

PHỤ LỤC 1

Diễn giải Thang điểm đột quy của Viện Sức khỏe Quốc gia Hoa Kỳ (NIHSS)

Ia. Ý thức (level of consciousness)

Kích thích bệnh nhân bằng cách gọi hay gõ nhẹ để xác định mức độ tỉnh thức. Đôi khi phải kích thích mạnh (gây đau). Dù trở ngại như đang đặt nội khí quản, chấn thương miệng – khí quản hoặc băng kín miệng hay khác biệt về ngôn ngữ.

0- Tỉnh thức hoàn toàn và đáp ứng rõ ràng.

1- Không tỉnh thức, nhưng thức tỉnh khi có kích thích nhẹ (khi gọi, hoặc lay lắc), bệnh nhân trả lời chính xác, thực hiện y lệnh tốt.

2- Không tỉnh, thức dậy khó khăn, khi thức dậy cũng không hoàn toàn tỉnh táo, cần kích thích lặp đi lặp lại để duy trì chú ý, hoặc phải dùng kích thích mạnh và đau mới tạo được cử động.

3- Hôn mê, không đáp ứng với mọi kích thích và mất hết các phản xạ, hoặc đáp ứng bằng các phản xạ vận động hoặc thực vật.

Ib. Hỏi tháng và tuổi bệnh nhân (level of consciousness - questions)

Hỏi về tháng trong năm và hỏi tuổi bệnh nhân. Chỉ tính điểm cho câu trả lời đầu tiên. Nếu mới đầu bệnh nhân trả lời sai, rồi lại sửa lại đúng, thì vẫn tính điểm như là trả lời sai. Nếu có mất ngôn ngữ (aphasia), phải đánh giá câu trả lời với cân nhắc về rối loạn ngôn ngữ của bệnh nhân. Bệnh nhân mất ngôn ngữ và sưng sờ không hiểu được câu hỏi thì cho điểm 2. Bệnh nhân không thể nói do nội khí quản hay loạn vận ngôn (dysarthria) nặng hoặc bất kỳ rối loạn nào không do mất ngôn ngữ (aphasia) thì cho điểm 1.

0- Trả lời đúng cả hai câu.

1- Trả lời chỉ đúng một câu.

2- Trả lời không đúng cả hai câu hỏi.

Ic. Yêu cầu mở/nhắm mắt + nắm chặt rồi thả bàn tay (level of consciousness - commands)

Yêu cầu bệnh nhân mở rồi nhắm mắt, sau đó nắm chặt rồi xòe bàn tay bên không bị liệt. Chỉ chấm điểm cho lần làm đầu tiên, nếu không thực hiện được thì làm ngay bước tiếp sau, không yêu cầu nhắc lại. Nếu bệnh nhân bị mất ngôn ngữ và

không thể làm theo y lệnh bằng lời, thì bác sĩ làm mẫu cho bệnh nhân bắt chước. Nếu bệnh nhân bị liệt, có cố gắng cử động làm theo y lệnh nhưng không thể nắm chặt tay được, thì vẫn chấm là bình thường.

0- Thực hiện đúng cả hai y lệnh.

1- Thực hiện đúng một y lệnh.

2- Thực hiện cả hai đều sai.

II. Nhìn phối hợp (best gaze)

Quan sát vị trí nhãn cầu khi nghỉ, khám vận nhãn chỉ theo chiều ngang. Yêu cầu nhìn chủ ý sang bên, hoặc làm thao tác mắt đầu. Không chấm điểm cho các rối loạn vận nhãn theo chiều dọc, rung giật nhãn cầu. Nếu bệnh nhân có nhìn lệch phối hợp cả hai mắt sang bên, nhưng hết khi làm thao tác mắt đầu hay khi nhìn chủ ý, thì chấm điểm 1. Nếu liệt một dây vận nhãn đơn độc (dây III, IV hay VI), thì cũng điểm 1. Phải khám cả ở bệnh nhân bị mất ngôn ngữ, chấn thương mắt, mù từ trước hoặc có rối loạn thị lực hay thị trường (có thể dùng thao tác mắt đầu). Nếu bệnh nhân có trở ngại về quay mắt, ví dụ tật lác mắt, nhưng vẫn rời được khỏi đường giữa và cố gắng nhìn sang cả phía phải lẫn trái, thì vẫn coi là bình thường.

0- Bình thường.

1- Liệt vận nhãn một phần: vận nhãn bất thường ở một hay hai mắt, nhưng không có tình trạng nhìn phối hợp bắt buộc sang một bên, hay hiện tượng liệt vận nhãn hoàn toàn.

2- Lệch mắt cưỡng bức: Nhìn phối hợp bắt buộc sang một bên, hoặc liệt vận nhãn hoàn toàn dù làm nghiệm pháp mắt - đầu (oculocephalic maneuver) cũng không khắc phục được.

III. Thị trường (best visual - visual fields)

Phải kiểm tra thị trường cả hai mắt. Thông thường bác sĩ yêu cầu bệnh nhân dùng từng mắt để đếm ngón tay ở bốn góc. Nếu bệnh nhân không thể trả lời bằng lời nói, thì xem đáp ứng với kích thích thị giác từng góc 1/4, hay bảo bệnh nhân ra hiệu chỉ rõ số các ngón tay nhìn thấy được. Mất một góc phần tư thì tính 1 điểm, mất toàn bộ nửa thị trường (góc trên + góc dưới) tính 2 điểm. Nếu mù do bản thân bệnh mắt hoặc bị khoét bỏ nhãn cầu, và thị trường ở mắt bên kia bình thường, thì phải coi là bình thường (0 điểm),

chấm điểm 1, 2, hay 3 dựa vào thiếu hụt thị trường của mắt bên kia. Mù không do bệnh mắt tính 3 điểm.

0- Không có thiếu hụt thị trường.

1- Bán manh một phần: mất thị trường một phần ở cả hai mắt, bao gồm cả mất góc phần tư hay kiểu hình quạt.

2- Bán manh hoàn toàn: mất thị trường nhiều ở cả hai mắt, bao gồm cả bán manh đồng danh

3- Bán manh hai bên: mất thị trường cả hai bên và ở cả hai mắt, bao gồm cả mù vỏ não.

IV. Liệt mặt (facial palsy)

Quan sát nét mặt và cử động mặt tự nhiên, sau đó yêu cầu cơ cơ mặt chủ ý. Nếu bệnh nhân bị mất ngôn ngữ và không thể làm theo y lệnh thì bác sỹ phải làm mẫu để bệnh nhân bắt chước. Nếu không tỉnh táo hoặc không hợp tác, thì có thể dùng kích thích đau gây nhăn mặt.

0- Bình thường: không mất cân đối mặt.

1- Liệt rất nhẹ: mờ nếp mũi má, mất cân đối khi cười.

2- Liệt một phần: liệt hoàn toàn hoặc gần hoàn toàn phần dưới, nhưng phần trên còn co được.

3- Liệt hoàn toàn: liệt (không cử động) cả phần trên lẫn phần dưới mặt. Liệt hoàn toàn một hoặc cả hai bên.

V. Vận động của tay trái và phải (right/left motor arm)

Bảo bệnh nhân duỗi thẳng hai tay (sấp bàn tay) 90 độ khi ngồi, hoặc 45 độ khi nằm ngửa. Cổ giữ trong 10 giây, có thể bác sỹ phải đếm to từ 1 tới 10. Nếu có rối loạn ngôn ngữ thì bác sỹ phải làm mẫu cho bệnh nhân. Bác sỹ có thể nâng tay bệnh nhân tới vị trí khám rồi nhắc cổ giữ. Nếu vận động hạn chế do bệnh lý xương khớp (không do đột quy não) thì cố gắng đánh giá sao cho loại bỏ yếu tố đó. Nếu bệnh nhân không tỉnh táo, thì ước lượng thông qua đáp ứng với kích thích đau. Vận động chủ ý thực hiện tốt 0 điểm, nếu có đáp ứng kiểu phản xạ (tư thế duỗi hay co khi kích

thích) điểm 4. Người ta còn chấm điểm 9 (hoặc điểm X) nếu cụt chi hay cứng khớp vai. Nhưng nếu chỉ bị cụt chi một phần, thì vẫn chấm điểm như bình thường.

0- Không lệch: bệnh nhân giữ tay duỗi thẳng được 10 giây.

1- Lệch: bệnh nhân giữ tay duỗi thẳng không được 10 giây, tay dao động hoặc hạ thấp xuống, nhưng không chạm vào giường.

2- Có gắng sức chống trọng lực nhưng không giữ được, tay hạ thấp chạm giường nhưng vẫn còn ít sức chống lại trọng lực.

3- Không thể chống được trọng lực: bệnh nhân không giơ tay lên rời mặt giường được, nhưng vẫn có chút ít co cơ. Nếu nâng tay bệnh nhân lên rồi thả, thì tay rơi ngay xuống.

4- Không nhúc nhích: không có bất kỳ sức cơ nào.

9- Không thể khám: chỉ chấm điểm này khi không có tay, hoặc tay bị cắt cụt, hoặc cứng khớp lan tỏa. Còn thay bằng điểm X.

VI. Vận động của chân phải và trái (right/left motor leg)

Bệnh nhân nằm ngửa và chân duỗi thẳng, nâng tạo góc 30 độ, yêu cầu giữ vững trong 5 giây. Bác sĩ nên đếm to từ 1 tới 5 để bệnh nhân cố giữ chân cho đủ 5 giây. Nếu bệnh nhân không hợp tác bằng lời được, thì ra hiệu hoặc đặt chân ở tư thế chấm điểm. Nếu bệnh nhân không tỉnh thức, thì ước lượng dựa vào đáp ứng với kích thích đau. Cử động chủ ý tốt chấm điểm 0. Nếu bệnh nhân có đáp ứng kiểu phản xạ (tư thế co hay duỗi) thì chấm điểm 4. Chỉ chấm điểm 9 chỉ khi không có chân hoặc cứng khớp háng. bệnh nhân có khớp giả hay cắt cụt chân một phần cũng vẫn phải khám để chấm.

0- Không lệch: bệnh nhân giữ chân duỗi thẳng được 5 giây.

1- Lệch: chân hạ thấp xuống lúc sắp hết 5 giây, không chạm giường, hoặc chân dao động.

2- Có sức cơ phần nào chống lại trọng lực: chân rơi chạm giường trong vòng 5 giây, nhưng vẫn có chút ít sức cơ chống trọng lực.

3- Không thể chống được trọng lực: Không thể đưa chân lên rời mặt giường được nhưng vẫn còn chút ít sức cơ chống trọng lực, nếu nâng chân bệnh nhân lên đúng tư thế khám rồi thả, thì chân rơi ngay xuống giường.

4- Không nhúc nhích: không có bất kỳ sức cơ nào..

9- Không thể khám: chỉ chấm điểm này khi không có chân hoặc cứng khớp lan tỏa. Còn thay bằng điểm X.

VII. Mất điều phối vận động (ataxia)

Mục này nhằm tìm biểu hiện tổn thương tiểu não một bên, và cũng để phát hiện bất thường vận động do rối loạn chức năng vận động hay cảm giác. Bệnh nhân phải mở mắt nhìn, nếu có khiếm khuyết thị trường thì phải bảo đảm dùng được thị trường bên còn lành. Dùng thao tác ngón trở - mũi và gót – gối cả hai bên. Cần khám bên bình thường trước. Chỉ chấm điểm có mất điều phối vận động nếu mất điều hòa không liên quan tỷ lệ với độ liệt. bác sỹ có thể ra hiệu cho bệnh nhân làm. Nếu có loạn tầm (dysmetria) hay loạn phối hợp (dyssynergia) ở một chi thể thì chấm điểm 1, nếu ở cả tay và chân một bên thì điểm 2, nếu cả hai bên cũng điểm 2. Nếu hôn mê, hoặc liệt hoàn toàn cả tay lẫn chân, thì chấm điểm 9, có người chấm là X.

0- Không có: bệnh nhân thực hiện tốt cả thao tác trở - mũi lẫn gót - gối, cử động đều không giật cục và chính xác.

1- Có ở chỉ một chi thể (tay hoặc chân), bệnh nhân vẫn có thể thực hiện tốt được 1 thao tác.

2- Có ở hai chi thể: một bên cả tay lẫn chân, hoặc có ở cả hai bên.

VIII. Cảm giác (sensory)

Dùng kim để khám cảm giác ở cánh tay (không ở bàn tay) và đùi ở cả tứ chi, và mặt, hỏi bệnh nhân cảm nhận kích thích ra sao. Không nhất thiết phải nhắm mắt, hỏi xem cảm thấy nhọn hay tù, và so sánh hai bên xem cảm giác có đều nhau không. Chỉ tính điểm cho mất cảm giác do đột quỵ não gây nên (thường đó là mất cảm giác nửa người). Không tính điểm cho các loại mất cảm giác khác, ví dụ do viêm đa dây thần kinh. Nếu bệnh nhân không tỉnh thức, hoặc không thể giao tiếp bằng lời, hoặc bị chứng lãng quên nửa người, thì chấm điểm dựa vào đáp ứng không bằng lời của bệnh nhân, kiểu như nhăn mặt, hay rút chân tay lại khi kích thích. Nếu bệnh nhân có đáp ứng với kích thích, chấm điểm 0. Phải so sánh đáp ứng với kích thích ở bên phải với bên trái, nếu không đáp ứng với kích thích đau ở một

bên, thì chấm điểm 2, bệnh nhân đột quỵ thân não gây mất cảm giác hai bên chấm điểm 2, hôn mê và không đáp ứng kích thích chấm điểm 2, liệt tứ chi và không đáp ứng cũng điểm 2.

0- Bình thường: không có mất cảm giác khi khám bằng kim.

1- Mất cảm giác từ nhẹ tới vừa: cảm thấy châm kim ít nhọn hơn hoặc không rõ châm kim, nhưng vẫn biết đụng chạm.

2- Mất cảm giác nặng hoặc hoàn toàn: bệnh nhân không nhận biết được là có vật chạm vào, bệnh nhân không đáp ứng với kích thích đau ở một bên.

IX. Loạn vận ngôn (dysarthria)

Yêu cầu bệnh nhân đọc và phát âm một danh sách chuẩn các từ trên tờ giấy. Nếu bệnh nhân không thể đọc do mất thị giác, bác sỹ có thể đọc và yêu cầu nhắc lại. Nếu bệnh nhân có mất ngôn ngữ nặng, thì chấm điểm dựa vào phát âm rõ rệt của bệnh nhân khi nói chuyện tự nhiên. Nếu bị chứng câm lặng hoặc hôn mê, hoặc đặt nội khí quản, thì chấm điểm 9 (không thể thử).

0- Phát âm bình thường: phát âm từng từ rõ ràng.

1- Loạn vận ngôn nhẹ tới trung bình: có rối loạn phát âm, bệnh nhân nói nhịu, có thể hiểu lời bệnh nhân nói nhưng hơi khó.

2- Nặng: nói nhịu đến mức không thể hiểu được trong khi không có rối loạn ngôn ngữ (dysphasia), hoặc câm lặng hay mất khả năng nói.

9- Không thể tính điểm: có nội khí quản hoặc trở ngại cơ học không nói được. Còn thay bằng điểm X.

X. Ngôn ngữ (best language)

Bác sỹ yêu cầu bệnh nhân nhận biết một nhóm chuẩn các đồ vật, rồi đọc một loạt câu. bác sỹ có thể vừa khám thần kinh vừa tìm hiểu về khả năng ngôn ngữ của bệnh nhân. Đưa cho bệnh nhân một tờ giấy có liệt kê hình các đồ vật, và phải cho bệnh nhân có thời gian nhận biết. Chỉ tính điểm cho lần trả lời đầu tiên. Nếu ban đầu bệnh nhân nói sai, sau lại sửa đúng, thì vẫn chấm là sai. Sau đó đưa cho bệnh nhân một tờ giấy có ghi sẵn các câu. Yêu cầu bệnh nhân đọc ít nhất là ba câu. Chấm điểm dựa vào lần đọc đầu tiên. Nếu bệnh nhân đọc sai lần đầu, sau sửa lại đúng, thì vẫn chấm điểm là sai. Nếu bệnh

nhân có mất thị giác, không nhận biết đồ vật và đọc bằng mắt được, thì bác sỹ phải: đặt đồ vật vào tay bệnh nhân và yêu cầu xác định, đánh giá khả năng nói tự nhiên và khả năng nhắc lại câu nói. Nếu bệnh nhân bị đặt nội khí quản, hay không thể nói, phải kiểm tra bằng viết.

0- Không mất ngôn ngữ: bệnh nhân có thể đọc tốt các câu và nói chính xác tên đồ vật vẽ trên tờ giấy.

1- Mất ngôn ngữ (aphasia) nhẹ tới trung bình: diễn đạt không trôi chảy nhưng vẫn diễn đạt được cơ bản ý kiến của mình. Giảm khả năng nói và/hoặc hiểu lời làm cho việc nói về các đồ vật khó khăn (có sai sót trong khi nói tên đồ vật, tìm kiếm từ thích hợp khi nói, bị chứng loạn dùng từ ngữ - paraphasias), nhưng bác sỹ vẫn dễ dàng đoán được bệnh nhân ý muốn nói gì.

2- Mất ngôn ngữ nặng: khó khăn khi đọc cũng như khi nói tên đồ vật, diễn đạt bằng những câu ngắn rời rạc. Bao gồm hoặc mất ngôn ngữ Broca hoặc Wernicke. Người khám phải hỏi đi hỏi lại và khó đoán được ý của bệnh nhân.

3- Câm lặng, mất ngôn ngữ toàn bộ.

XI. Chứng lãng quên một bên (neglect, extinction & inattention)

Tìm hiểu khả năng nhận biết kích thích cảm giác da và thị giác hai bên (phải và trái) cùng một lúc của bệnh nhân. Đưa một bức vẽ cho bệnh nhân và yêu cầu mô tả. Nhắc bệnh nhân nhìn chăm chú vào bức vẽ và nhận biết các nét đặc điểm của cả nửa bên phải và bên trái của bức tranh. Nhắc bệnh nhân cố nhìn bù lại bất kỳ một khiếm khuyết thị giác (mất thị trường nếu có). Nếu bệnh nhân không nhận biết được các phần của bức vẽ ở một bên, thì cần coi là bất thường. Sau đó bác sỹ kiểm tra khả năng nhận biết cảm giác sờ cùng lúc cả hai bên (bệnh nhân phải nhắm mắt). Nếu bệnh nhân không biết đến kích thích ở một bên cơ thể, thì phải coi là bất thường. Nếu bệnh nhân có mất thị lực nặng nề, nhưng kích thích ngoài da bình thường, thì chấm điểm 0. Nếu bệnh nhân bị mất ngôn ngữ và không thể mô tả bức vẽ, nhưng nhận biết được cả hai phía, thì chấm điểm 0.

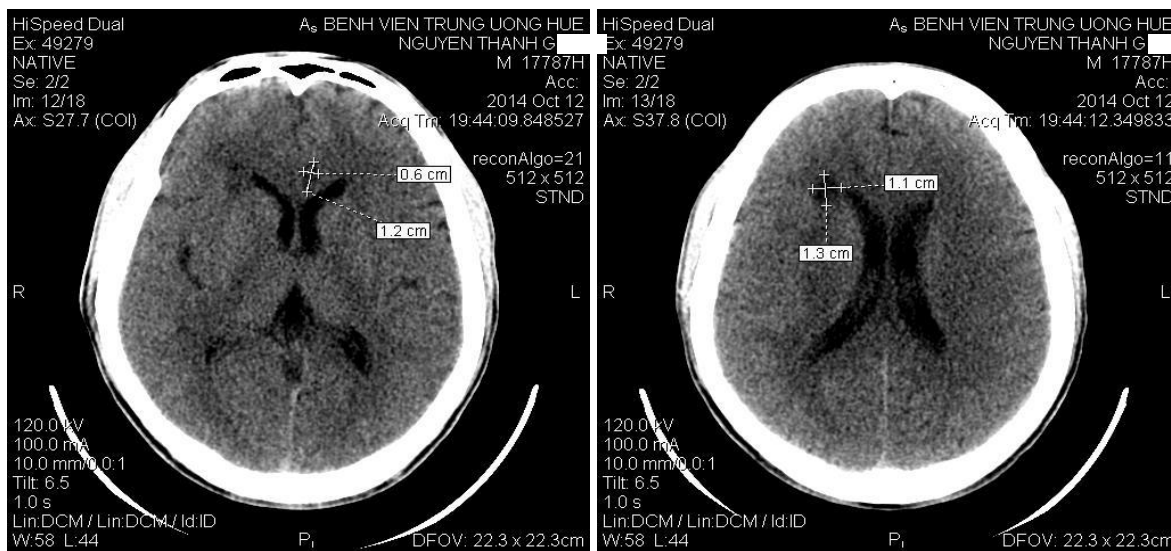
0- Không lãng quên một bên: bệnh nhân có thể nhận biết kích thích ngoài da ở hai bên cơ thể (kích thích cùng một lúc), và có thể nhận biết hình ảnh cả bên phải và trái của bức tranh.

1- Lãng quên một phần: bệnh nhân chỉ nhận biết được hoặc kích thích da hoặc kích thích thị giác ở cả hai bên. Một trong hai loại kích thích hai bên đó vẫn còn nhận biết được.

2- Lãng quên hoàn toàn với cả hai loại kích thích (thị giác và ngoài da) ở một bên (phải hoặc trái), nếu kích thích cùng lúc cả hai bên.

PHỤ LỤC 2

MỘT SỐ HÌNH ẢNH TRONG NGHIÊN CỨU ẢNH CHỤP CẮT LỚP VI TÍNH SỌ NÃO

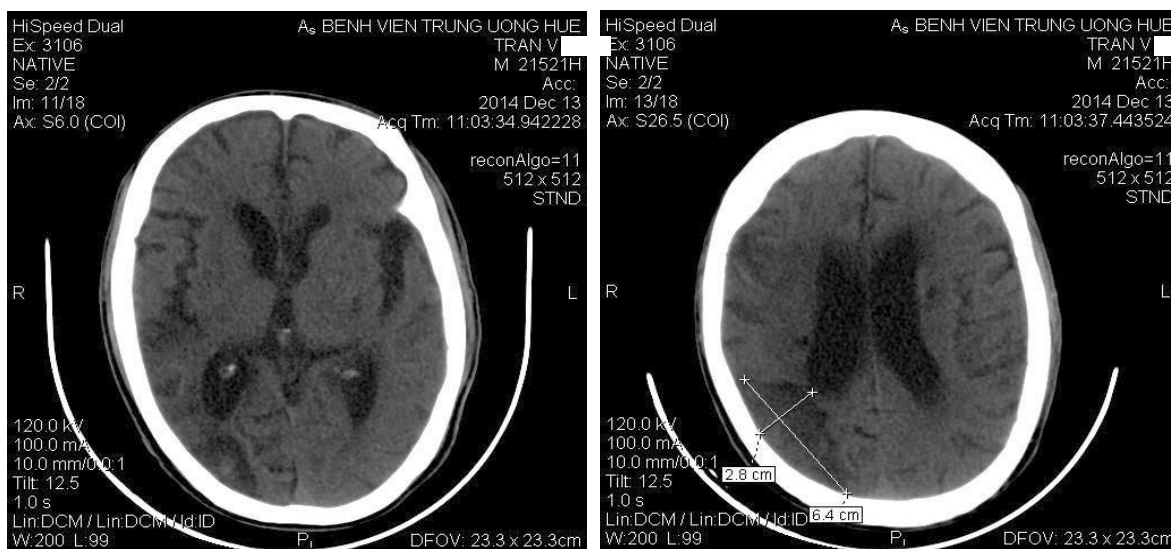


Bệnh nhân Nguyễn Thanh G, nam, 50 tuổi. Mã số: 1488672

Thể nhồi máu ổ khuyết ở hai bên bán cầu não

Tắc nhánh xuyên sâu động mạch não trước trái và động mạch não giữa phải

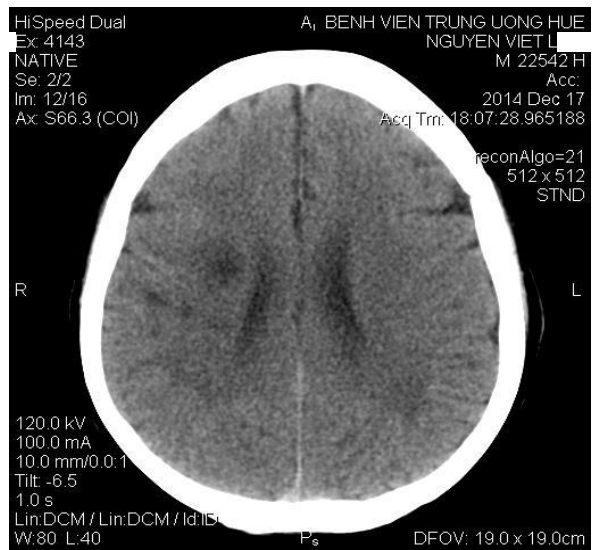
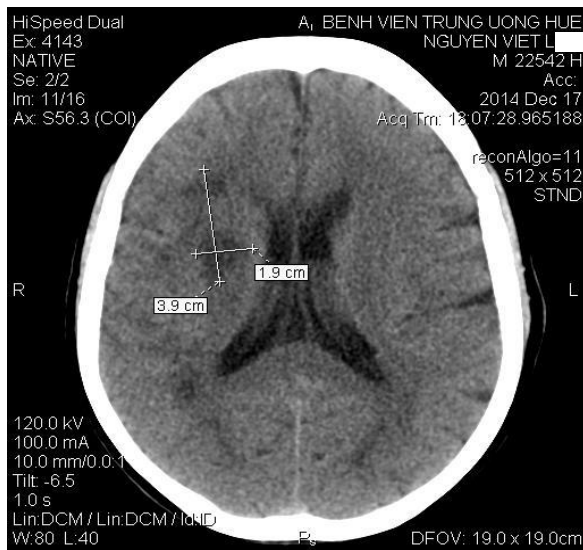
Lp-PLA2: 21,05 IU/ml



Bệnh nhân Trần V, nam, 62 tuổi. Mã số: 1506535

Thể nhồi máu ở bán cầu não phải; Tắc nhánh nông sau động mạch não giữa phải

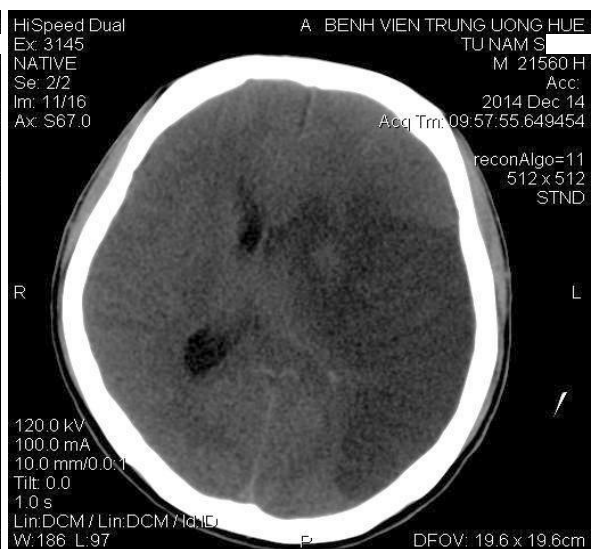
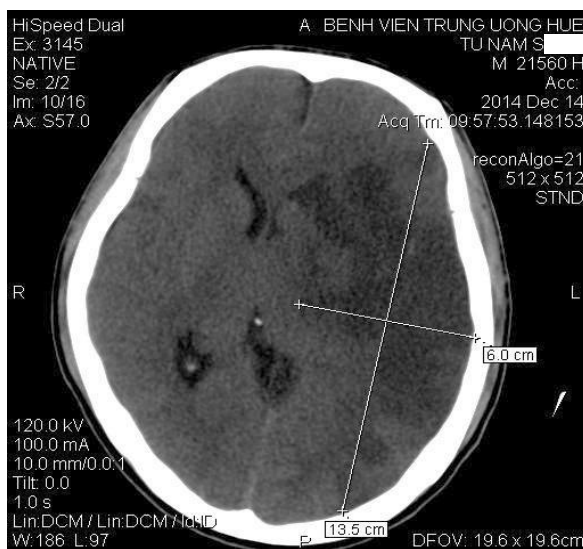
Lp-PLA2: 25,74 IU/ml



Bệnh nhân Nguyễn Việt L, nam, 72 tuổi. Mã số: 1507001

Thể nhồi máu ở bán cầu não phải

Tắc nhánh xuyên sâu động mạch não giữa phải; Lp-PLA2: 39,47 IU/ml

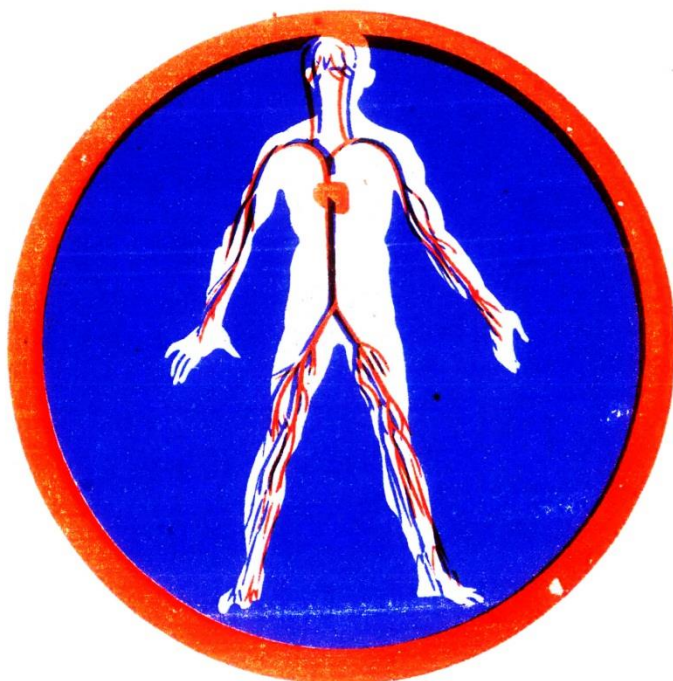


Bệnh nhân Từ Nam S, nam, 43 tuổi. Mã số: 1506658

Thể nhồi máu ở bán cầu não trái

Tắc toàn bộ động mạch não giữa trái; Lp-PLA2: 28,17 IU/ml

SIÊU ÂM MẠCH MÁU



Họ tên người bệnh: NGUYỄN DUY S Tuổi: 63 Nam/Nữ

Địa chỉ: Số BHYT:

Khoa: B2 Buồng: Giường: Số VV:

Chẩn đoán: Nhồi máu não

Yêu cầu kiểm tra: BS đề nghị: B3

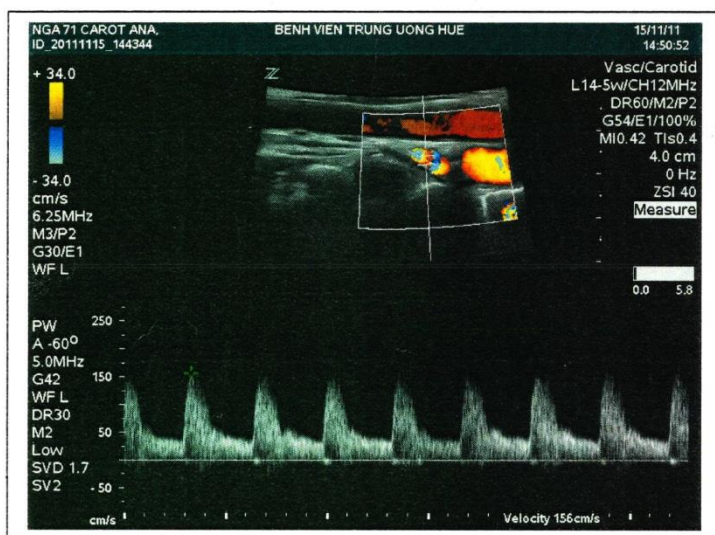
Siêu âm lần thứ: Ngày làm siêu âm: 30 / 5 / 2012

KẾT QUẢ SIÊU ÂM DOPPLER MẠCH MÁU

MẠCH MÁU KHẢO SÁT: ĐỘNG MẠCH CẢNH VÀ SÓNG NỀN 2 BÊN

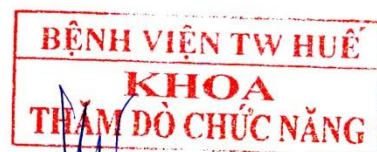
- Thân động mạch cảnh tay đầu thành mạch trơn láng không thấy xơ vữa, lòng mạch dòng chảy lưu thông tốt
- Động mạch cảnh 2 bên : thành mạch trơn láng, không thấy xơ vữa ,dòng chảy lưu thông tốt. Khảo sát doppler vận tốc vẫn còn trong giới hạn bình thường.
- Động mạch dưới đòn hai bên bình thường
- Dày lớp nội trung mạc ĐM cảnh 2 bên, IMT = 1mm

KẾT LUẬN: DÀY LỚP NỘI TRUNG MẠC ĐỘNG MẠCH CẢNH 2 BÊN



Huế, ngày 30 tháng 5 năm 2012

Bác sĩ



NGUYỄN VĂN TIẾN ĐỨC

PHỤ LỤC 3

Khoa:

Số nghiên cứu:

Số nhập viện:

PHIẾU THU THẬP SỐ LIỆU

**ĐỀ TÀI: Nghiên cứu nồng độ Lipoprotein-associated phospholipase A2
huyết thanh ở bệnh nhân nhồi máu não giai đoạn cấp**

I. Phần hành chính

1. Họ và tên bệnh nhân:.....
2. Tuổi:
3. Giới: Nam: ☐ Nữ: ☐
4. Địa chỉ:
5. Nghề nghiệp:
6. Ngày vào viện :.....giờ.... ngày.....tháng....năm 201
7. Tình hình lúc vào viện:
Huyết áp:/.....mmHg; Nhiệt độ:⁰C; Mạch:lần/phút
Chiều cao:m..... Cân nặng:kg; BMI:

II. Tiền sử các yếu tố nguy cơ

1. TBMMN (năm): Có: ☐ Không: ☐
2. THA (năm): Có: ☐ Không: ☐
3. Uống rượu: Có: ☐g/ngày Không: ☐
4. ĐTĐ (năm): Có: ☐ Không: ☐
5. Hút thuốc lá: Có: ☐gói/năm Không: ☐
6. Bệnh van tim: Có: ☐ Không: ☐
7. Bệnh tim mạch khác:

III. Lâm sàng

1. Liệt nửa người: P: ☐ T: ☐
2. Rối loạn vận ngôn: Có: ☐ Không: ☐
3. Rối loạn cơ tròn: Có: ☐ Không: ☐
4. Nhức đầu: Có: ☐ Không: ☐

5. Nôn: Có: ☐ Không: ☐
6. Thang điểm Glasgow:điểm (E: V: M:)
7. Thang điểm NIHSS:.....điểm

IV. Cận lâm sàng

1. Sinh hóa

Lp-PLA2:.....(IU/ml)	hs-CRP: (mg/l)
Glucose máu đói:(mmol/l)	HbA1C: (%)
Cholesterol toàn phần:(mmol/l)	Triglyceride:..... (mmol/l)
HDL-C:(mmol/l)	LDL-C:..... (mmol/l)
Ure..... (mmol/l)	Creatinin: (μmol/l)

2. Điện tâm đồ:

3. Chụp cắt lớp vi tính

- Bán cầu tổn thương: Phải ☐ Trái ☐ Cả hai ☐
- Động mạch chi phối: Trước ☐ Giữa ☐ Sau ☐ Tiểu não ☐ Phối hợp ☐
- Thể tích tổn thương(cm³):

4. Siêu âm Động mạch cảnh

- IMT bên Phải (mm):
- IMT bên Trái (mm):
- Mảng xơ vữa bên phải Có: ☐ Không: ☐
Kích thước (mm):
- Mảng xơ vữa bên trái Có: ☐ Không: ☐
Kích thước (mm):

Huế, ngày tháng năm 201

Người thực hiện

Lê Văn Tâm

Số nghiên cứu:

PHIẾU THU THẬP SỐ LIỆU NHÓM CHỨNG

ĐỀ TÀI: Nghiên cứu nồng độ Lipoprotein-associated phospholipase A2 huyết thanh ở bệnh nhân nhồi máu não giai đoạn cấp

I. Phần hành chính

- Họ và tên bệnh nhân:.....
- Tuổi:
- Giới: Nam: ☐ Nữ: ☐
- Địa chỉ:
- Nghề nghiệp:
- Ngày khám:.....giờ.... ngày.....tháng....năm 201
- Tình hình lúc vào viện:
Huyết áp:...../..... mmHg; Nhiệt độ:⁰C; Mạch:lần/phút
Chiều cao:m.....; Cân nặng:kg; BMI:

II. Tiền sử các yếu tố nguy cơ

- THA (năm): Có: ☐ Không: ☐
- Uống rượu: Có: ☐ Không: ☐
- ĐTĐ (năm): Có: ☐ Không: ☐
- Hút thuốc lá: Có: ☐gói/năm Không: ☐
- Bệnh van tim: Có: ☐ Không: ☐
- Bệnh tim mạch khác:
- Số lần tai biến thoáng qua:

II. Cận lâm sàng

*** Kết quả xét nghiệm:**

Lp-PLA2:.....(IU/ml)	hs-CRP:..... (mg/l)
Glucose máu đói:.....(mmol/l)	HbA1C:..... (%)
Cholesterol toàn phần:.....(mmol/l)	Triglyceride:..... (mmol/l)
HDL-C:.....(mmol/l)	LDL-C:..... (mmol/l)

Huế, ngày tháng năm 201

Người thực hiện

Lê Văn Tâm

PHỤ LỤC 4

MỘT SỐ HÌNH ẢNH THIẾT BỊ TRONG NGHIÊN CỨU



Hình 1. Máy sinh hóa miễn dịch EVOLIS TWIN PLUS



Hình 2. Máy OLYMPUS AU640

DANH SÁCH NHÓM BỆNH

STT	Họ và tên		Tuổi	Giới	Địa chỉ	Ngày vào viện	Số vào viện
1	Thái Thị	S.	57	Nữ	Vĩnh Linh - Quảng Trị	20/10/2011	88098
2	Lê Minh	B.	64	Nam	Đào Duy Anh – TP Huế	11/11/2011	93236
3	Nguyễn Hoàng	Th.	62	Nam	Thuận Thành – TP Huế	15/11/2011	93944
4	Võ Văn	C.	74	Nam	Quảng Ninh - Quảng Bình	16/11/2011	94287
5	Đặng Thị	U.	82	Nữ	Phú Lộc – TT Huế	21/11/2011	95477
6	La Đại	Ch.	59	Nam	Phú Vang – TT Huế	29/11/2011	97305
7	Ngô	T.	53	Nam	Vinh Hưng – TT Huế	02/12/2011	98091
8	Văn Thị	H.	57	Nữ	A Lưới – TT Huế	05/12/2011	98550
9	Lê Văn	Th.	73	Nam	Phú Hậu – TT Huế	10/12/2011	99654
10	Lê Thị	H.	63	Nữ	Hương Trà – TT Huế	20/12/2011	101621
11	Nguyễn Văn	T.	78	Nam	Bố Trạch - Quảng Bình	23/12/2011	102164
12	Nguyễn Văn	Đ.	75	Nam	Quảng Điền – TT Huế	27/12/2011	103096
13	Hồ Thị	Tr.	70	Nữ	Thuận An – TT Huế	02/01/2012	104107
14	Nguyễn Văn	Ng.	53	Nam	Hương Long – TT Huế	06/01/2012	105039
15	La Văn	Nh.	82	Nam	Phú Nhuận – TP Huế	26/01/2012	108239
16	Đặng Văn	T.	57	Nam	Quảng Điền – TT Huế	06/02/2012	110925
17	Nguyễn Tất	Ng.	77	Nam	Vĩnh Linh - Quảng Trị	07/02/2012	111115
18	Phan	H.	86	Nam	Hương Trà – TT Huế	07/02/2012	111228
19	Văn Thị	S.	73	Nữ	Hải Lăng - Quảng Trị	07/02/2012	111217
20	Nguyễn Trọng	H.	74	Nam	Phú Vang – TT Huế	12/02/2012	112462
21	Ma	Ch.	60	Nam	Phú Vang– TT Huế	13/02/2012	112670
22	Phan Thị	T.	70	Nữ	Thuận Lộc – TP Huế	17/02/2012	113924
23	Hồ Minh	U.	55	Nam	A Lưới – TT Huế	21/02/2012	114678
24	Hồ Thị	H.	74	Nữ	Quảng Điền – TT Huế	25/02/2012	115651
25	Trần Thị	E.	80	Nữ	Phú Lộc – TT Huế	29/02/2012	116660

26	Huỳnh Ngọc	H.	47	Nam	Hương Trà – TT Huế	06/03/2012	118168
27	Phạm Thị	M.	72	Nữ	Phú Lộc – TT Huế	07/03/2012	123381
28	Đặng Hữu	N.	57	Nam	Hương Thủy – TT Huế	14/03/2012	120176
29	Phan Văn	H.	48	Nam	Phú Vang – TT Huế	17/03/2012	120798
30	Nguyễn Phước	Kh.	82	Nam	Thủy Biều – TP Huế	19/03/2012	121227
31	Nguyễn Thị	M.	74	Nữ	Hương Thủy – TT Huế	19/03/2012	121376
32	Phan Thị	B.	48	Nữ	Thủy Xuân – TP Huế	20/03/2012	121413
33	Nguyễn Thị	H.	72	Nữ	Phú Hiệp – TP Huế	22/03/2012	122236
34	Hứa	M.	73	Nam	Phú Lộc – TT Huế	23/03/2012	122440
35	Phạm Quang	L.	57	Nam	Lệ Thủy - Quảng Bình	23/03/2012	122500
36	Trần Thị	Th.	76	Nữ	Quảng Trạch – Quảng Bình	26/03/2012	123192
37	Lê	K.	81	Nam	Hải Lăng - Quảng Trị	27/03/2012	123433
38	Nguyễn	L.	77	Nam	Hương Trà – TT Huế	28/03/2012	123628
39	Trần	H.	76	Nam	Quảng Trạch – Quảng Bình	30/03/2012	124065
40	Trần Thị	S.	81	Nữ	Phú Hiệp – TP Huế	30/03/2012	124225
41	Lê Cảnh	Ph.	70	Nam	Xuân Phú – TP Huế	01/04/2012	124448
42	Ngô Thị	Q.	62	Nam	An Cựu – TP Huế	01/04/2012	127238
43	Nguyễn	M.	76	Nam	Hương Trà – TT Huế	01/04/2012	124483
44	Võ Đại	Ph.	83	Nam	Phú Lộc – TT Huế	02/04/2012	124539
45	Nguyễn Ngọc	Ph.	72	Nam	Phước Vĩnh – TP Huế	06/04/2012	123147
46	Nguyễn Thị Kim	Ch.	76	Nữ	Thuận Thành – TP Huế	06/04/2012	125854
47	Nguyễn Thị	N.	79	Nữ	Đông Hà - Quảng Trị	06/04/2012	125789
48	Nguyễn	M.	73	Nam	Lệ Thủy - Quảng Bình	09/04/2012	126426
49	Phan	B.	80	Nam	Quảng Điền – TT Huế	09/04/2012	126334
50	Đình Khắc	N.	66	Nam	Phú Vang – TT Huế	11/04/2012	126982
51	Lê Văn	B.	80	Nam	Hương Trà – TT Huế	11/04/2012	127138
52	Trần	Ng.	41	Nam	Tăng Bạt Hổ - TP Huế	11/04/2012	127252
53	Hồ Thị	B.	56	Nữ	Hương Trà – TT Huế	14/04/2012	127833

54	Nguyễn Công	D.	75	Nam	Gio Linh - Quảng Trị	14/04/2012	127836
55	La Thị	C.	83	Nữ	Phú Vang – TT Huế	28/04/2012	131427
56	Trần Trọng	T.	47	Nam	Triệu Phong - Quảng Trị	29/04/2012	131544
57	Nguyễn Thị	Ph.	75	Nữ	Quảng Điền – TT Huế	01/05/2012	131792
58	Nguyễn Thị	Th.	78	Nữ	Dũng Phú - Quảng Bình	01/05/2012	131815
59	Hoàng Văn	T.	53	Nam	Đồng Hới - Quảng bình	03/05/2012	132472
60	Trần Thị	K.	86	Nữ	Phú Lộc – TT Huế	14/05/2012	134850
61	Lê Thị	Ch.	68	Nữ	Hương Thủy – TT Huế	17/05/2012	135785
62	Nguyễn Thị	T.	78	Nữ	Phong Điền – TT Huế	19/05/2012	136121
63	Cao	H.	59	Nam	Đông Hà - Quảng Trị	23/05/2012	137137
64	Nguyễn Thị	B.	80	Nữ	Hải Lăng - Quảng Trị	28/05/2012	138274
65	Nguyễn Thị	D.	85	Nữ	Phong Điền – TT Huế	28/05/2012	138346
66	Nguyễn Thị	S.	76	Nữ	Kỳ Anh - Hà Tĩnh	28/05/2012	138405
67	Nguyễn Thị	H.	75	Nữ	Phú Lộc – TT Huế	29/05/2012	138728
68	Trương Đình	C.	52	Nam	Xuân Phú – TP Huế	03/06/2012	139792
69	Hồ Mạnh	H.	56	Nam	Phong Điền – TT Huế	04/06/2012	139871
70	Trần Thị	H.	59	Nữ	Phong Điền – TT Huế	08/06/2012	141362
71	Hà Văn	C.	46	Nam	Quảng Ninh - Quảng Bình	10/06/2012	141574
72	Võ Thị	M.	65	Nữ	Quảng Điền – TT Huế	18/06/2012	143877
73	Đoàn Ngọc	L.	48	Nam	Thuận Lộc – TP Huế	18/06/2012	143869
74	Nguyễn Thị	L.	70	Nữ	Hương Thủy – TT Huế	20/06/2012	144527
75	Phạm Thị	G.	60	Nữ	Phú Vang – TT Huế	20/06/2012	144535
76	Tôn Nữ Thị	Th.	83	Nữ	Hương Trà – TT Huế	21/06/2012	144773
77	Trần Thị	D.	64	Nữ	Quảng Điền – TT Huế	25/06/2012	145703
78	Ngô Thị	B.	80	Nữ	Hương Thủy – TT Huế	25/09/2012	169807
79	Phùng Xuân	T.	60	Nam	Vĩnh Linh - Quảng Trị	25/09/2013	1375650
80	Hoàng Thị	D.	69	Nữ	Quảng Trạch - Quảng Bình	27/09/2013	1376343
81	Lê	Th.	61	Nữ	Hương Sơ – TT Huế	27/09/2013	1376346

82	Nguyễn Thị Thanh X.	63	Nữ	Đông Hà - Quảng Trị	27/09/2013	1376345
83	Đỗ Thị L.	83	Nữ	Lệ Thủy - Quảng Bình	29/09/2013	1376761
84	Huỳnh Văn Th.	58	Nam	Phú Bình – TP Huế	02/10/2013	1377733
85	Cái Thị T.	71	Nữ	Phú Lộc – TT Huế	03/10/2013	1378084
86	Phan Thị M.	71	Nữ	Quảng Điền – TT Huế	04/10/2013	1378424
87	Nguyễn Quốc T.	30	Nam	Đông Hà - Quảng Trị	08/10/2013	1379596
88	Lê Văn D.	44	Nam	Cam Lộ - Quảng Trị	10/10/2013	1380300
89	Đặng Văn V.	56	Nam	Hương Thủy – TT Huế	18/10/2013	1382731
90	Đỗ Thị H.	64	Nữ	Phú Cát – TP Huế	23/10/2013	1384473
91	Lê Thị H.	67	Nữ	Phú Lộc – TT Huế	26/10/2013	1385250
92	Huỳnh Thị H.	50	Nữ	Kim Long – TP Huế	27/10/2013	1385395
93	Nguyễn Đình C.	61	Nam	Hương Thủy – TT Huế	05/11/2013	1388494
94	Phan Thị G.	78	Nữ	Hương Thủy – TT Huế	05/11/2013	1388336
95	Nguyễn Công B.	62	Nam	Phong Điền – TT Huế	06/11/2013	1388955
96	Trần Thanh Th.	70	Nam	Phú Lộc – TT Huế	28/11/2013	1396186
97	Tôn Thất D.	67	Nam	Nguyễn Chí Thanh – TP Huế	05/12/2013	1398416
98	Nguyễn Thị D.	69	Nữ	An Đông – TP Huế	10/12/2013	1398427
99	Nguyễn Thị G.	58	Nữ	An Đông – TP Huế	18/02/2014	1418514
100	Trần Xuân M.	68	Nam	Liên Chiểu - Đà Nẵng	21/02/2014	1421166
101	Nguyễn Thị Ng.	59	Nữ	Quảng Trạch - Quảng Bình	22/09/2014	1482787
102	Hà Văn T.	58	Nam	Quảng Điền – TT Huế	29/09/2014	1484588
103	Võ Văn D.	49	Nam	Triệu Phong - Quảng Trị	04/10/2014	1486614
104	Nguyễn E.	84	Nam	Phú Lộc – TT Huế	07/10/2014	1487352
105	Nguyễn Thanh G.	50	Nam	Quảng Trạch – Quảng Bình	12/10/2014	1488672
106	Nguyễn Thái S.	66	Nam	Quảng Trạch – Quảng Bình	14/10/2014	1489401
107	Trần Văn Th.	57	Nam	Phú Vang– TT Huế	15/10/2014	1489867
108	Cao Văn Tr.	37	Nam	Quảng Trạch – Quảng Bình	18/10/2014	1487740
109	Võ Văn D.	47	Nam	Quảng Trạch – Quảng Bình	18/10/2014	1490565

110	Nguyễn Văn	Th.	57	Nam	Phường Đức – TP Huế	20/10/2014	1491202
111	Lý Thị	Đ.	75	Nữ	Hương Sơ – TT Huế	26/10/2014	1492856
112	Lê Thị	C.	58	Nữ	Kim Long – TP Huế	28/10/2014	1493657
113	Nguyễn	L.	66	Nam	Hương Thủy – TT Huế	10/12/2014	1505812
114	Từ Nam	S.	43	Nam	Quảng Trạch – Quảng Bình	11/12/2014	1506658
115	Trần	V.	62	Nam	Quảng Điền – TT Huế	13/12/2014	1506535
116	Nguyễn Viết	L.	72	Nam	Hương Thủy – TT Huế	15/12/2014	1507001
117	Phạm Văn	T.	57	Nam	Tư Nghĩa - Quảng Ngãi	16/12/2014	1507545
118	Nguyễn Viết	L.	55	Nam	Vỹ Dạ - TP Huế	17/12/2014	1507776
119	Lê Viết	A.	81	Nam	Lệ Thủy - Quảng Bình	21/12/2014	1508473

Huế, ngày 22 tháng 07 năm 2015

Xác nhận của bệnh viện

Nghiên cứu sinh

Lê Văn Tâm

DANH SÁCH NHÓM CHỨNG

STT	Họ và tên	Tuổi	Giới	Địa chỉ	Ngày xét nghiệm
1	Hà Thị L.	75	Nữ	Bố Trạch - Quảng bình	19/12/2011
2	Trần Thị B.	68	Nữ	Hương Thủy – TT Huế	10/01/2012
3	Nguyễn Thanh V.	53	Nam	Phong Điền – TT Huế	11/01/2012
4	Nguyễn Thị U.	90	Nữ	Thủy Xuân – TP Huế	11/01/2012
5	Phan Thị H.	76	Nữ	Phú Nhuận – TP Huế	11/01/2012
6	Dương Văn Tr.	67	Nam	Phú Vang – TT Huế	17/01/2012
7	Lê Thị D.	72	Nữ	Hương Trà – TT Huế	17/01/2012
8	Lê Thị Th.	87	Nữ	Hương Trà – TT Huế	10/02/2012
9	Nguyễn Thị M.	76	Nữ	Hương Trà – TT Huế	10/02/2012
10	Phan Thị M.	77	Nữ	Hương Thủy – TT Huế	10/02/2012
11	Trương Thị Ch.	64	Nữ	Phú Lộc – TT Huế	10/02/2012
12	Hồ Thị G.	79	Nữ	Phú Hội – TP Huế	19/02/2012
13	Nguyễn Ch.	93	Nam	Phú Lộc – TT Huế	19/02/2012
14	Nguyễn Văn L.	78	Nam	Tây Lộc – TP Huế	27/02/2012
15	Trần Thị C.	64	Nữ	Phú Vang– TT Huế	27/02/2012
16	Ngô Đình X.	64	Nam	Hương Thủy – TT Huế	12/03/2012
17	Nguyễn Văn Nh.	58	Nam	Quảng Điền – TT Huế	26/03/2012
18	Võ Thị N.	84	Nữ	Phú Hậu – TP Huế	26/03/2012
19	Nguyễn Thị Y.	77	Nữ	Phú Hậu – TP Huế	30/03/2012
20	Võ Thị H.	82	Nữ	Phú Vang– TT Huế	30/03/2012
21	Hồ Thị Ph.	56	Nữ	Hương Trà – TT Huế	17/04/2012
22	Nguyễn Hải B.	53	Nam	Phú Hậu – TP Huế	17/04/2012
23	Nguyễn Văn B.	56	Nam	Thuận Thành – TP Huế	17/04/2012
24	Lê Thị H.	75	Nữ	Hương Trà - Huế	18/04/2012

25	Võ Văn	V.	69	Nam	Phú Bình – TP Huế	24/05/2012
26	Trương Thị	D.	55	Nữ	Thuận Hòa – TP Huế	08/06/2012
27	Hoàng Đình	Ng.	56	Nam	Phú Lộc – TT Huế	18/06/2012
28	Trần Thị	G.	75	Nữ	Hương Trà – TT Huế	18/06/2012
29	Võ Thị	H.	77	Nữ	Thủy Biều – TP Huế	26/06/2012
30	Lưu Thị	Ng.	72	Nữ	Phú Vang – TT Huế	02/07/2012
31	Phạm Thị	G.	70	Nữ	Quảng Điền – TT Huế	02/07/2012
32	Phan	Tr.	63	Nam	Phú Vang– TT Huế	02/07/2012
33	Nguyễn	Th.	87	Nam	Hương Trà – TT Huế	18/09/2012
34	Nguyễn Thị	Ch.	84	Nữ	Quảng Điền – TT Huế	18/09/2012
35	Phan Thị	Th.	75	Nữ	Thủy Xuân – TT Huế	18/09/2012
36	Châu Thị	L.	82	Nữ	Thuận Hòa – TP Huế	03/10/2012
37	Hà Trung	T.	64	Nam	Đông Hà – Quảng trị	10/03/2013
38	Lê Đức	Kh.	67	Nam	Đông Hà – Quảng trị	10/03/2013
39	Ngô Tứ	L.	76	Nam	Đông Hà – Quảng trị	10/03/2013
40	Nguyễn	C.	69	Nam	Đông Hà – Quảng Trị	10/03/2013
41	Nguyễn	Đ.	53	Nam	Đông Hà – Quảng trị	10/03/2013
42	Nguyễn Huy	T.	67	Nam	Phú Hội – TP Huế	10/03/2013
43	Nguyễn Lưu	N.	57	Nam	Phú Vang– TT Huế	10/03/2013
44	Nguyễn Thị	Th.	65	Nữ	Đông Hà – Quảng Trị	10/03/2013
45	Nguyễn Vĩnh	A.	61	Nam	Đông Hà – Quảng Trị	10/03/2013
46	Nguyễn Vũ	Q.	56	Nam	Đông Hà – Quảng Trị	10/03/2013
47	Phùng Thị	L.	63	Nữ	Phú Hội – TP Huế	10/03/2013
48	Tô Xuân	Đ.	68	Nam	Đông Hà – Quảng Trị	10/03/2013
49	Trần Đức	Nh.	59	Nam	Đông Hà – Quảng Trị	10/03/2013
50	Trần Văn	Q.	64	Nam	Đông Hà – Quảng Trị	10/03/2013
51	Võ Sỹ	D.	67	Nam	Đông Hà – Quảng Trị	10/03/2013
52	Võ Tiến	D.	71	Nam	Đông Hà – Quảng Trị	10/03/2013

53	Nguyễn Ph.	63	Nam	Hương Thủy – TT Huế	14/03/2013
54	Nguyễn Thị S.	61	Nữ	Phú Vang – TT Huế	14/03/2013
55	Huỳnh K.	71	Nam	Phú Vang – TT Huế	04/07/2013
56	Huỳnh Thị E.	61	Nữ	Vỹ Dạ - TP Huế	04/11/2013
57	Nguyễn Xuân M.	53	Nam	Hải Lăng - Quảng Trị	04/11/2013
58	Phan Thị H.	51	Nữ	Phong Điền – TT Huế	04/11/2013
59	Lê Thị B.	38	Nữ	Thủy Biều – TP Huế	07/11/2013
60	Nguyễn Đại C.	85	Nữ	Phú Vang – TT Huế	07/11/2013
61	Nguyễn M.	71	Nam	Đông Hà - Quảng Trị	07/11/2013
62	Nguyễn Thị S.	68	Nữ	Vĩnh Ninh – TP Huế	07/11/2013
63	Trần Văn Ch.	64	Nam	Hương Thủy – TT Huế	07/11/2013
64	Lê Thị S.	82	Nữ	Phú Vang– TT Huế	14/12/2013
65	Nguyễn Thanh Ng.	75	Nam	Quảng Điền – TT Huế	14/12/2013
66	Nguyễn Thị H.	62	Nữ	Hải Lăng - Quảng Trị	14/12/2013
67	Trần Quang S.	77	Nam	Hương Long – TP Huế	14/12/2013
68	Trần Thị C.	74	Nữ	Phong Điền – TT Huế	14/12/2013
69	Trần Thị H.	64	Nữ	Vĩnh Ninh – TP Huế	14/12/2013
70	Trần Xuân N.	48	Nam	Phong Điền – TT Huế	14/12/2013
71	Võ H.	56	Nữ	Quảng Điền – TT Huế	14/12/2013
72	Phạm Văn Th.	66	Nam	Phú Vang – TT Huế	20/12/2013
73	Phan Huy Th.	56	Nam	Phú Lộc – TT Huế	20/12/2013
74	Trần Đình Ph.	64	Nam	Quảng Điền – TT Huế	20/12/2013
75	Nguyễn Cửu L.	57	Nam	Thuận Lộc - Huế	24/12/2013
76	Nguyễn Xuân Th.	65	Nam	Thuận Hòa - TP Huế	24/12/2013
77	Cao Thị Th.	54	Nữ	Quảng Điền – TT Huế	08/01/2014
78	Đặng Ngọc H.	50	Nam	Hương Thủy – TT Huế	08/01/2014
79	Hồ Mạnh H.	54	Nam	Hương Thủy – TT Huế	08/01/2014
80	Lê Xuân C.	56	Nam	Hương Thủy – TT Huế	08/01/2014

81	Ngô Thị Kiều	Nh.	54	Nữ	Vĩnh Ninh – TP Huế	08/01/2014
82	Nguyễn Thị Diễm	Ch.	46	Nữ	Trường An - Huế	08/01/2014
83	Nguyễn Thị Hồng	H.	54	Nữ	An Cựu – TP Huế	08/01/2014
84	Nguyễn Việt	Q.	54	Nam	Vỹ Dạ - TP Huế	08/01/2014
85	Phan Thị Minh	H.	53	Nữ	An Cựu – TP Huế	08/01/2014
86	Phan Trung	T.	54	Nam	Hương Thủy – TT Huế	08/01/2014
87	Phan Xuân	M.	54	Nữ	Tây Lộc – TP Huế	08/01/2014
88	Trần Hữu	A.	56	Nam	Trường An – TP Huế	08/01/2014
89	Trần Văn	Kh.	59	Nam	Thuận Hòa – TP Huế	08/01/2014
90	Nguyễn Đình	V.	52	Nam	Tây Lộc – TP Huế	17/01/2014
91	Lê Đình	Th.	64	Nam	Thủy Xuân – TT Huế	26/03/2014
92	Lê Xuân	N.	67	Nam	Quảng Điền – TT Huế	26/03/2014
93	Nguyễn	Th.	73	Nam	Phú Lộc – TT Huế	26/03/2014
94	Trần Thị	V.	66	Nữ	Phú Vang – TT Huế	26/03/2014
95	Hoàng Thị Thanh	M.	54	Nữ	Phong Điền – TT Huế	17/04/2014
96	Lê Bá Minh	D.	54	Nam	Thuận Thành - Huế	17/04/2014
97	Lê Minh	T.	54	Nam	An Cựu – TP Huế	17/04/2014
98	Lê Sĩ	P.	54	Nam	Thủy Xuân - TP Huế	17/04/2014
99	Lê Thị Phương	A.	53	Nữ	Thuận Thành – TP Huế	17/04/2014
100	Lê Thị	Y.	54	Nữ	Phú Hậu – TP Huế	17/04/2014
101	Lê Xuân	H.	53	Nam	Tây Lộc – TP Huế	17/04/2014
102	Mai Văn	T.	49	Nam	Thuận Hòa – TP Huế	17/04/2014
103	Ngô Quang	Th.	57	Nam	Vỹ Dạ - TP Huế	17/04/2014
104	Ngô Văn	L.	57	Nam	Thủy Biều – TP Huế	17/04/2014
105	Nguyễn Đắc	L.	45	Nam	Thuận Hòa - Huế	17/04/2014
106	Nguyễn Hồng	L.	48	Nam	Vĩnh Ninh – TP Huế	17/04/2014
107	Nguyễn Mạnh	Ph.	46	Nam	Trường An – TP Huế	17/04/2014
108	Nguyễn Tá	Đ.	47	Nam	Thuận Hòa – TP Huế	17/04/2014

109	Nguyễn Thị Hồng H.	56	Nữ	Phú Lộc - TT Huế	17/04/2014
110	Phạm Đăng Nh.	58	Nam	Phú Hòa – TP Huế	17/04/2014
111	Phan Thị Thúy H.	49	Nữ	Thuận Thành – TP Huế	17/04/2014
112	Lê Viết Đ.	75	Nam	Phú Lộc – TT Huế	15/10/2014
113	Tôn Nữ Thị Ng.	60	Nữ	Phú Lộc – TT Huế	20/10/2014
114	Nguyễn Đức Kh.	47	Nam	Phong Điền – TT Huế	22/10/2014
115	Trần Thị D.	63	Nữ	Tây Lộc – TP Huế	14/12/2014

Huế, ngày 22 tháng 07 năm 2015

Xác nhận của Bệnh viện

Nghiên cứu sinh

Lê Văn Tâm