

**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

TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

HUẾ - 2016

Công trình được hoàn thành tại:
ĐẠI HỌC HUẾ - TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y DƯỢC

Người hướng dẫn khoa học:

- 1. GS.TS. HOÀNG KHÁNH**
- 2. PTS. NGUYỄN DUY THẮNG**

Phản biện 1: GS.TS. HUỖNH VĂN MINH

Phản biện 2: TS. PHẠM ĐÌNH ĐÀI

Phản biện 3: TS. NGUYỄN HỒNG QUÂN

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

Vào lúc: ngày tháng năm

Có thể tìm hiểu luận án tại:

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

MỞ ĐẦU

Tai biến mạch máu não hay đột quỵ não luôn là vấn đề thời sự của ngành y tế ở tất cả các quốc gia trên thế giới bởi đây là bệnh lý thần kinh có tỷ lệ mắc, tỷ lệ tử vong và tỷ lệ tàn tật rất cao, tác động rất lớn đến kinh tế và tâm lý người bệnh, gia đình và toàn xã hội.

Lipoprotein-Associated Phospholipase A2 (Lp-PLA2) và vai trò biệt đến của nó là một chất chỉ điểm sinh học mới trong bệnh lý xơ vữa động mạch và viêm mạch máu đã được nghiên cứu trong vài năm gần đây. Lp-PLA2 là 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 vữa xơ và phóng thích từ mảng vữa xơ động mạch. Lp-PLA2 liên kết chủ yếu với các lipoprotein cholesterol tỷ trọng thấp trong máu (LDL-C). Nhiều nghiên cứu 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.

Tại Việt Nam chưa có nghiên cứu về Lp-PLA2 ở bệnh nhân nhồi máu não, vì vậy chúng tôi tiến hành đề tài **“Nghiên cứu nồng độ Lp-PLA2 huyết thanh ở bệnh nhân nhồi máu não giai đoạn cấp”** với các mục tiêu nghiên cứu như sau:

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. Khảo sát 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.

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.

Đóng góp mới 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 còn góp phần 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.

Cấu trúc của luận án: Gồm 113 trang, đặt vấn đề 3 trang, tổng quan tài liệu 30 trang, đối tượng và phương pháp nghiên cứu 23 trang, kết quả nghiên cứu 24 trang, bàn luận 30 trang, kết luận 2 trang, kiến nghị 1 trang. Luận án có 33 bảng, 13 biểu đồ, 12 hình, 3 sơ đồ, 139 tài liệu tham khảo: 37 tài liệu tiếng Việt, 102 tài liệu tiếng Anh.

Chương 1. TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. TỔNG QUAN NHỒI MÁU NÃO

1.1.1. Định nghĩa và phân loại nhồi máu não

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

Nhồi máu não là tình trạng tế bào não bị tổn thương và chết không hồi phục bởi các nguyên nhân chính là tắc mạch, huyết khối và co mạch. Về phương diện lâm sàng, nhồi máu não được chia thành ba giai đoạn:

- Giai đoạn cấp : Trong tuần đầu sau khởi bệnh.
- Giai đoạn bán cấp: Tuần thứ hai đến tuần thứ tư.
- Giai đoạn mạn : Sau tuần thứ tư.

1.1.2. Sinh lý bệnh học nhồi máu não

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

1.2. TỔNG QUAN Lp-PLA2

1.2.1. Cấu trúc Lp-PLA2

Lp-PLA2 là một enzym có trọng lượng phân tử 45,4 kDa. Nguồn sản sinh chủ yếu Lp-PLA2 là tế bào đơn nhân, đại thực bào, tế bào lympho T, dưỡng bào và tế bào gan, các tế bào này cũng liên quan đến bệnh sinh tạo mảng xơ thành động mạch và tiến triển của xơ vữa động mạch. Ở người, Lp-PLA2 được liên kết chủ yếu với LDL-C.

1.2.2. Vai trò sinh xơ vữa động mạch của Lp-PLA2

Lp-PLA2 thủy phân các phospholipid đã oxy hóa của LDL thành hai chất trung gian hóa học có hoạt tính sinh học mạnh là axit béo tự do oxy hóa và lysophosphatidylcholin (lyso-PC), lyso-PC được biết đến là nhân tố chính thúc đẩy quá trình rối loạn chức năng nội mạc mạch máu. Lyso-PC gây hóa ứng động tế bào đơn nhân bằng cách gia tăng số lượng thụ thể của các phân tử kết dính hiện diện trên bề mặt lớp nội mạc mạch

máu và giải phóng các cytokin nhằm thu hút tế bào đơn nhân thâm nhập vào nội mạc mạch. Trong nội mạc mạch, các 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 để tạo thành tế bào bọt. Các tế bào bọt được hình thành ngày càng nhiều sẽ kết tập nhau tạo thành vệt mỡ và theo thời gian sẽ phát triển thành mảng xơ vữa động mạch.

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 dễ tạo huyết khối bám thành từ đó gây tắc nghẽn lòng mạch.

1.3. TÌNH HÌNH NGHIÊN CỨU Lp-PLA2 Ở BỆNH LÝ NHỒI MÁU NÃO

1.3.1. Nghiên cứu nước ngoài

Nghiên cứu ARIC (2005) cho thấy 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 LDL. Nghiên cứu Rotterdam (2005) cho thấy nồng độ Lp-PLA2 là yếu tố dự báo độc lập nguy cơ đột quỵ não. Nghiên cứu của Furie (2007) cho thấy nồng độ Lp-PLA2 là yếu tố dự báo nguy cơ tái phát đột quỵ não sớm trong vòng sáu tháng. Persson M (2008) cho thấy nồng độ Lp-PLA2 tăng tương quan với gia tăng nguy cơ NMN, hoàn toàn độc lập với các yếu tố nguy cơ tim mạch khác (nguy cơ tương đối RR là 1,79; khoảng tin cậy (KTC) 95% là 1,16-2,76). Nghiên cứu NOMAS (2009) nhận thấy nồng độ hs-CRP dự báo nguy cơ tử vong nhưng không là 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).

1.3.1. Nghiên cứu trong nước

Tại Việt Nam, chưa có nghiên cứu nào về vai trò nồng độ Lp-PLA2 đối với bệnh lý nhồi máu não.

Chương 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Đối tượng nghiên cứu gồm 234 người từ 18 tuổi trở lên, phân thành hai nhóm: nhóm bệnh nhân nhồi máu não cấp và nhóm chứng.

Thời gian thu thập mẫu nghiên cứu từ 10/2011 - 12/2014.

2.1.1. Nhóm bệnh

Gồm 119 bệnh nhân bị nhồi máu não cấp lần đầu (trong 7 ngày đầu sau khởi phát) điều trị nội trú tại Khoa Nội Tim mạch và Khoa Hồi sức cấp cứu Bệnh viện Trung ương Huế, đồng ý tham gia nghiên cứu và không có bệnh lý kèm theo ảnh hưởng đến thay đổi nồng độ Lp-PLA2 huyết thanh.

2.1.2. Nhóm chứng

Gồm 115 người đến khám sức khỏe tại Khoa Khám Bệnh Bệnh viện Trung ương Huế, không mắc các bệnh lý ảnh hưởng đến thay đổi nồng độ Lp-PLA2 huyết thanh và đồng ý tham gia nghiên cứu.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

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

2.2.2. Cách thức chọn mẫu

Áp dụng công thức tính cỡ mẫu ước lượng một tỷ lệ.

Trong đó $p_{Lp-PLA2} = 0,79$ (theo Cojocararu I.M, tỷ lệ tăng nồng độ Lp-PLA2 là 79%), $Z_{1-\alpha/2} = 1,96$, $d = 0,08$.

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

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

2.2.3. Khám lâm sàng

- Đánh giá tình trạng rối loạn ý thức bằng thang điểm Glasgow, chia thành hai nhóm: 3-8 điểm và 9-15 điểm.

- Đánh giá mức độ nặng đột quy não qua thang điểm đột quy của Viện Sức khỏe quốc gia Hoa Kỳ (National Institutes of Health Stroke Scale-NIHSS), chia làm hai nhóm: nhẹ và vừa (< 15 điểm), nặng (≥ 15 điểm).

2.2.4. Đánh giá bề dày lớp nội trung mạc động mạch cảnh qua siêu âm

Sử dụng 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.

2.2.5. Đánh giá thể tích vùng nhồi máu não qua chụp cắt lớp vi tính sọ não

Sử dụng máy chụp cắt lớp vi tính hiệu HiSpeed Dual 2 dãy của hãng GE do Hoa Kỳ sản xuất, đặt tại khoa Chẩn đoán hình ảnh bệnh viện Trung ương Huế.

2.2.6. Xét nghiệm Lp-PLA2

Định lượng nồng độ huyết thanh theo kỹ thuật ELISA trên máy sinh hóa miễn dịch Evolis Twin plus do Đức sản xuất, đặt tại khoa Hóa sinh bệnh viện Trung ương Huế.

2.2.7. Phương pháp xử lý số liệu

Dữ liệu được xử lý bằng phần mềm thống kê SPSS phiên bản 20.0, MedCalc phiên bản 12.5 và phần mềm R phiên bản 3.1.2.

Chương 3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm chung

Bảng 3.1. Đặc điểm tuổi, giới giữa nhóm bệnh và nhóm chứng

Một số yếu tố	Nhóm bệnh (n = 119)	Nhóm chứng (n = 115)	p
Tuổi (năm)	66,03 ± 12,12	63,49 ± 11,26	> 0,05
Nam	69 (58,0%)	66 (57,4%)	> 0,05
Nữ	50 (42,0%)	49 (42,6%)	

Không có sự khác biệt có ý nghĩa về tuổi và tỷ lệ nam nữ giữa nhóm bệnh và nhóm chứng.

3.2. Nồng độ Lp-PLA2 huyết thanh ở bệnh nhân NMN cấp và vai trò trong tiên lượng nguy cơ NMN

3.2.1. Nồng độ Lp-PLA2 huyết thanh ở bệnh nhân NMN

Bảng 3.2. 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 ± 20,50	10,89 ± 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

Giá trị trung bình và trung vị nồng độ Lp-PLA2 ở nhóm bệnh cao hơn nhóm chứng có ý nghĩa.

3.2.2. Vai trò Lp-PLA2 huyết thanh trong tiên lượng nguy cơ NMN

3.2.2.1. Nguy cơ NMN theo tam phân vị Lp-PLA2

Bảng 3.3. Tỷ số chênh nguy cơ NMN theo tam phân vị Lp-PLA2

Tỷ số chênh (OR)	Lp-PLA2 (IU/ml)		
	Tam phân vị dưới ≤ 8,28 (n = 50)	Tam phân vị giữa 8,29 – 12,92 (n = 53)	Tam phân vị trên ≥ 12,93 (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

Có sự gia tăng ý nghĩa tỷ số chênh ở tam phân vị trên so với tam phân vị dưới trong tất cả các mô hình.

3.2.2.2. Phân tích hồi qui logistic mối liên quan giữa một số YTNC trong tiên lượng NMN

Bảng 3.4. Hồi quy đa biến logistic mối liên quan giữa một số YTNC trong tiên lượng NMN

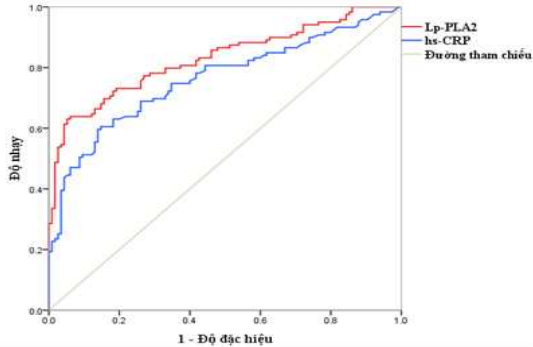
Yếu tố nguy cơ	Hệ số B	p	Tỷ số chênh (OR)	Khoảng tin cậy 95%
Tăng huyết áp	1,56	< 0,001	4,76	2,12 – 10,69
Hút thuốc lá	1,39	< 0,05	4,00	1,58 – 10,16
Uống rượu	0,34	> 0,05	1,41	0,52 – 3,81
Giảm HDL-C	1,15	< 0,05	3,16	1,35 – 7,39
Tăng hs-CRP	-2,08	< 0,001	0,12	0,04 – 0,42
Tăng Lp-PLA2	-3,86	< 0,001	0,02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

Tăng huyết áp, hút thuốc lá, giảm HDL-C, tăng hs-CRP và tăng Lp-PLA2 là những yếu tố độc lập trong dự báo NMN.

Bảng 3.5. Diện tích dưới đường cong ROC của nồng độ Lp-PLA2 và hs-CRP huyết thanh trong tiên lượng NMN

	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

Xét nghiệm Lp-PLA2 huyết thanh có độ chính xác cao hơn xét nghiệm hs-CRP huyết thanh trong tiên lượng NMN.



Biểu đồ 3.1. Diện tích dưới đường cong ROC của nồng độ Lp-PLA2 huyết thanh trong tiên lượng NMN

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

Bảng 3.6. Nguy cơ NMN tại điểm cắt theo ROC của Lp-PLA2

Điểm cắt Lp-PLA2 theo ROC	Nhóm bệnh (n = 119)	Nhóm chứng (n = 115)	p
$\geq 19,11$ 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		

Người có nồng độ Lp-PLA2 $\geq 19,11$ IU/ml có nguy cơ NMN cao gấp 26 lần so với người có nồng độ Lp-PLA2 dưới mức này.

Bảng 3.7. Nguy cơ NMN tại giá trị tại giá trị điểm cắt tối ưu theo ROC của 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

Nguy cơ NMN gia tăng khi kết hợp nồng độ Lp-PLA2 và hs-CRP tại ngưỡng có giá trị điểm cắt theo ROC.

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 NMN

Bảng 3.8. Kết hợp đường cong ROC giữa các YTNC truyền thống với Lp-PLA2 và hs-CRP trong tiên lượng NMN

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	

Kết hợp nồng độ hs-CRP và Lp-PLA2 với các YTNC truyền thống cho giá trị diện tích dưới đường cong ROC lớn nhất giúp gia tăng tiên lượng NMN.

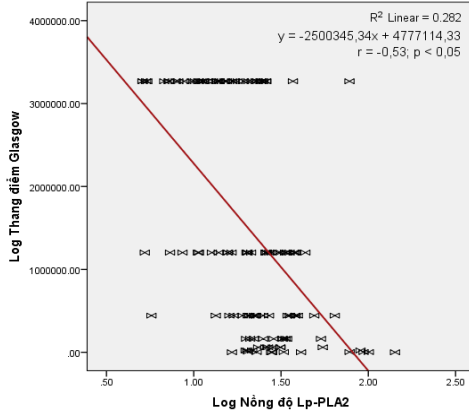
3.3. Mối liên quan giữa Lp-PLA2 với tình trạng lâm sàng, bề dày lớp nội trung mạc động mạch cảnh và thể tích NMN

3.3.1. Liên quan Lp-PLA2 huyết thanh với tình trạng lâm sàng

Bảng 3.9. Mối liên quan giữa Lp-PLA2 và 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 ± 42,54	23,24 ± 14,26	< 0,05
Trung vị	36,98	21,05	< 0,05
Khoảng tứ phân vị	26,53 – 95,63	13,51 – 29,62	

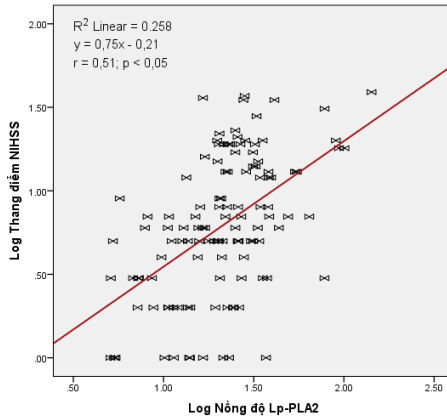
Có mối tương quan nghịch giữa Lp-PLA2 và Glasgow ($r = -0,53$; $p < 0,05$)



Bảng 3.10. Mối liên quan giữa Lp-PLA2 và NIHSS

Giá trị Lp-PLA2 (IU/ml)	Thang điểm NIHSS		p
	Nhẹ và vừa < 15 (n = 90)	Nặng ≥ 15 (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)	

Có mối tương quan thuận giữa Lp-PLA2 và NIHSS
(r = 0,51; p < 0,05)

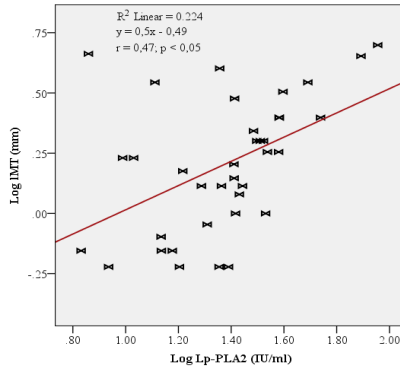


3.3.2. Liên quan nồng độ Lp-PLA2 huyết thanh với bề dày lớp nội trung mạc động mạch cảnh

Bảng 3.11. Liên quan Lp-PLA2 huyết thanh với IMT 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	

Có mối tương quan thuận giữa Lp-PLA2 với IMT ($r = 0,47$; $p < 0,05$)

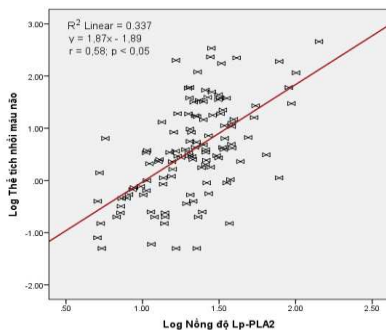


3.3.3. Liên quan nồng độ Lp-PLA2 huyết thanh với thể tích NMN

Bảng 3.12. Liên quan Lp-PLA2 huyết thanh với thể tích NMN

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)	$< 0,05$

Có mối tương quan thuận giữa Lp-PLA2 với thể tích NMN ($r = 0,58$; $p < 0,05$)

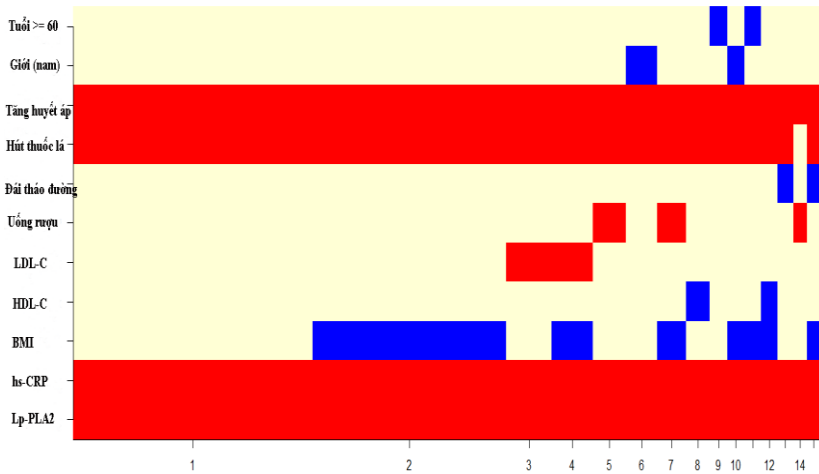


3.4. Xây dựng mô hình dự báo NMN dựa trên sự kết hợp các yếu tố nguy cơ truyền thống với các chất chỉ điểm sinh học viêm

Bảng 3.13. 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

Phân tích BMA lựa chọn được 5 mô hình tối ưu trong tổng số 15 mô hình dự báo nhồi máu não. Mô hình 1 được xem là tối ưu nhất 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%).



Biểu đồ 3.2. Xác suất xuất hiện các yếu tố nguy cơ trong 15 mô hình dự báo nhồi máu não qua phân tích BMA

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 NMN.

Chương 4. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm chung

Bảng 3.1 cho thấy tuổi trung bình của bệnh nhân NMN là $66,03 \pm 12,12$ tuổi, nam giới có 69 trường hợp chiếm tỷ lệ 58%, nữ giới có 50 trường hợp, chiếm tỷ lệ 42%.

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%. Nghiên cứu của Persson M. cho thấy nam giới chiếm 53,3%.

4.2. Nồng độ Lp-PLA2 huyết thanh ở bệnh nhân nhồi máu não giai đoạn cấp và vai trò trong tiên lượng nguy cơ NMN

4.2.1. Nồng độ Lp-PLA2 huyết thanh nhóm nghiên cứu

Kết quả ở bảng 3.2 cho thấy trung bình cũng như trung vị của Lp-PLA2 huyết thanh ở nhóm bệnh là $26,19 \pm 20,25$ IU/ml cao hơn so với nhóm chứng $10,89 \pm 5,19$ IU/ml có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$).

Cojocararu 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 ($p < 0,001$). Nghiên cứu của Kara H. và cs (2014) trên 102 bệnh nhân nhồi máu não cấp và 98 trường hợp không đột quy não làm nhóm chứng, cho thấy nồng độ Lp-PLA2 ở nhóm nhồi máu não cao hơn nhóm chứng có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$).

4.2.2. Vai trò Lp-PLA2 huyết thanh 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 3.3 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 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 KTC 2,65 – 17,19 ($p < 0,05$).

Nghiên cứu ARIC, 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 với tỷ số nguy cơ 2,23 (95% KTC 1,38-3,34).

Nghiên cứu Rotterdam, cho thấy 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 ($p = 0,03$).

Persson M. và cs, cho thấy nguy cơ tương đối (RR) sau khi điều chỉnh các yếu tố nguy cơ và hs-CRP, của hoạt độ Lp-PLA2 ở tam phân vị trên so với tam phân vị dưới đối với nguy cơ đột quỵ thiếu máu não là 1,94; KTC 1,15 – 3,26 và tương ứng với nồng độ Lp-PLA2 là 1,92; KTC 95% 1,20 – 3,10.

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

Kết quả ở bảng 3.4. cho thấy có 5 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 ($p < 0,05$).

Nghiên cứu ARIC, cholesterol LDL không tương quan với NMN 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 XVĐM, đặc tính bệnh lý quan trọng là sự tăng sinh nội mạc và lắng đọng lipid. Ngược lại,

NMN 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.

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

Kết quả ở bảng 3.6 cho thấy, 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 NMN cao gấp 26 lần so với người có nồng độ Lp-PLA2 ở dưới mức này ($p < 0,05$).

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.

Cojocar I.M và cs (2009), cho thấy: Các bệnh nhân bị đột quy 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 quy thiếu máu não mà không đi kèm với phản ứng viêm (RR 1.97; KTC 95% 0.9237 – 2.378; $p < 0,18$).

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 NMN

Bảng 3.8 cho thấy, kết hợp Lp-PLA2 và hs-CRP với các YTNC truyền thống thì diện tích dưới đường cong lớn nhất là 0,92, do đó gia tăng giá trị tiên lượng NMN cao nhất ($p < 0,05$).

Nghiên cứu ARIC cho thấy diện tích dưới đường cong (AUC) ở các bệnh nhân là 0,747 khi sử dụng những YTNC truyền thống. Khi bổ sung CRP vào các YTNC 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 YTNC 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 YTNC 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 YTNC truyền thống đơn thuần.

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. Mối liên quan giữa nồng độ Lp-PLA2 huyết thanh với tình trạng lâm sàng

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

Bảng 3.9 cho thấy 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 ($p < 0,05$).

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

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

Kết quả bảng 3.10 cho 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, $p < 0,05$.

Có mối tương quan giữa Lp-PLA2 và thang điểm NIHSS ($r = 0,51$; $p < 0,05$).

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

Bảng 3.11 cho thấy, 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 ($r = 0,47$; $p < 0,05$).

Persson M. và cs (2008) cho rằng bề dày lớp nội trung mạc động mạch cảnh gia tăng có ý nghĩa cùng với sự gia tăng nồng độ Lp-PLA2 huyết thanh.

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 vữa xơ động mạch và là mục tiêu tiềm năng điều trị để ngăn ngừa sớm bệnh tim mạch.

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 vữa xơ động mạch để ngăn ngừa biến cố đột quỵ não và nhồi máu cơ tim.

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

Bảng 3.12 cho thấy, có mối liên quan ý nghĩa giữa nồng độ Lp-PLA2 huyết thanh và thể tích nhồi máu não. Nhóm tăng Lp-PLA2 có thể tích vùng nhồi máu lớn hơn so với nhóm Lp-PLA2 trong giới hạn bình thường (11,00 ml so với 1,40 ml, $p < 0,05$).

Có mối tương quan thuận mức độ mạnh giữa nồng độ Lp-PLA2 với thể tích nhồi máu não ($r = 0,58$, $p < 0,05$).

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.

Kara H và cs (2014) cho thấy có sự khác biệt ý nghĩa hoạt độ Lp-PLA2 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 $p < 0,001$. 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.

Youn C.S và cs (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 $r = 0,239$; $p = 0,01$).

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

Bảng 3.13. Phân tích BMA (Bayesian Model Averaging) cho thấy, mô hình 1 được xem là tối ưu nhất 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%).

Biểu đồ 3.2 cho thấy tăng huyết áp, hút thuốc lá, hs-CRP và Lp-PLA2 là bốn yếu tố nguy cơ có xác suất xuất hiện nhiều nhất trong 15 mô hình dự báo nhồi máu não. Kết quả nghiên cứu gợi ý hai yếu tố nguy cơ truyền thống là tăng huyết áp và hút thuốc lá cùng 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 giảm thiểu tỷ lệ mắc bệnh, tỷ lệ tử vong cũng như nguy cơ đột quỵ não tái phát trong tương lai.

KẾT LUẬN

1. Nồng độ Lp-PLA2 huyết thanh ở bệnh nhân nhồi máu não cấp 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; $p < 0,001$). Nồng độ Lp-PLA2 huyết thanh tăng ở bệnh nhân nhồi máu não chiếm 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, giảm nồng độ cholesterol HDL, tăng nồng độ hs-CRP và tăng nồng độ Lp-PLA2 là những yếu tố độc lập có giá trị tiên lượng nhồi máu não.

Kết hợp các yếu tố nguy cơ đột quy 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 là phối hợp nồng độ Lp-PLA2 huyết thanh với tăng huyết áp, hút thuốc lá và nồng độ hs-CRP.

KIẾN NGHỊ

1. Nồng độ Lp-PLA2 huyết thanh đã được xác định là chất chỉ điểm viêm mới đặc hiệu cho mạch máu xơ vữa, góp phần trong dự báo 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 Yên, 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.

**HUE UNIVERSITY
UNIVERSITY OF MEDICINE AND PHARMACY**

LE VAN TAM

**STUDY ON SERUM LIPOPROTEIN-ASSOCIATED
PHOSPHOLIPASE A2 CONCENTRATION IN PATIENTS
WITH ACUTE PHASE CEREBRAL INFARCTION**

Speciality : Cardiology

Code : 62.72.01.41

SYNOPSIS OF DOCTORAL DISSERTATION

HUE- 2016

The research was implemented at:

HUE UNIVERSITY
UNIVERSITY OF MEDICINE AND PHARMACY

Supervisors:

- 1. Prof HOANG KHANH, MD, PhD**
- 2. Assoc. Prof NGUYEN DUY THANG, MD, Ph.D**

Review 1: Prof HUYNH VAN MINH, MD, PhD

Review 2: Ph.D. PHAM DINH DAI

Review 3: Ph.D. NGUYEN HONG QUAN

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

At on , 2016

Thesis could be found in:

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

INTRODUCTION

Cerebral infarction has been an urgent issue of medicine for every country in the world. It is a neurologic disease that has high morbidity, mortality and disability rate; impact on not only national economy but also patients' mensurate, their family and society.

Lipoprotein-Associated Phospholipase A2 (Lp-PLA2) is a new biomarker that plays a role in atherosclerosis and arteritis, and many studies about its role have been reported in recent years. Lp-PLA2 is an enzyme mainly produced by monocytes, macrophages, T-lymphocytes, mastocytes and liver. Lp-PLA2 is also formed by foam cells in atherosclerotic plaque, and is associated primarily with Low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) particles in blood. Many clinical studies have shown the association between Lp-PLA2 serum levels and cardiovascular as well as cerebrovascular events.

In Vietnam, there is not any study about Lp-PLA2 in patients with cerebral infarction, so we conducted a research project on ***“Study on serum Lp-LPA2 concentration in patients with acute cerebral infarction”***, with 3 objectives:

1. Determine the Lp-PLA2 serum levels in patients with acute cerebral infarction (7 days after onset) and the role of Lp-PLA2 in predicting the risk of cerebral infarction.

2. Investigate the association between Lp-PLA2 serum levels and clinical conditions, carotid artery intima-media thickness on ultrasound, the extent of brain tissue damage shown by CT-scan.

3. Initially construct a model predicting cerebral infarction based on association between the traditional risk factors and inflammatory biomarkers.

The new contribution of the study:

This thesis plays a part in studying new specific inflammatory marker of atherosclerosis in patients with cerebral infarction in Vietnam. Increased Lp-PLA2 levels is a predictive factor of atherosclerosis as well as risk of cerebral infarction in acute phase. Early assessment of Lp-PLA2 level helps prediction of clinical severity, and the extent of ischemic brain tissue damage; hence, design an appropriate treatment strategy, minimize the neurologic deficits and death. Study also shows the construction of prediction model of cerebral infarction based on association between the traditional risk factors and specific inflammatory biomarkers.

Construction of the study:

The study consists of 113 pages: 3 pages of Introduction, 30 pages of review of the literature, 23 pages of patient and methods, 24 pages of results, 30 pages of discussion, 2 pages of conclusions, 1 page of suggestions. The study has 33 tables, 13 charts, 12 Figure, 3 schema, 139 references: 37 articles in Vietnamese, 102 in English.

Chapter 1. REVIEW OF THE LITERATURE

1.1. OVERVIEW

1.1.1. The definition and classification of cerebral infarction

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

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

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

1.1.2. Pathophysiology of local ischemic stroke

The two basic mechanisms of ischemic stroke are obstructive mechanism (usually due to thrombosis, embolism) and hemodynamic mechanism.

1.2. BIOMARKERS

1.2.1. The structures of Lp-PLA2

Lp-PLA2 is a 45.4 kDa enzyme produced primarily by monocytes, macrophages, T-lymphocytes, mastocytes and liver. Lp-PLA2 play a part in pathogenesis and progression of atherosclerosis. In human, Lp-PLA2 is associated primarily with low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C).

1.2.2. Role of Lp-PLA2 in atherosclerosis

Lp-PLA2 hydrolyzes oxidated phospholipids substrate on the surface of LDLs, releasing lysophosphatidylcholine (lyso-PC) and oxidated fatty acids. Lyso-PC is the main factor promoting the

dysfunction of vascular endothelium. Lyso-PC is a chemoattractant of monocytes which increases the quantity of receptors of adhesive molecules present on the surface of vascular endothelium and releases cytokines in order to cause the infiltration of monocytes. After that, in the endothelium, monocytes transform into macrophages which cause the phagocytosis of Lp-PLA2-LDL complex. The foam cells formed by LDL aggregate to form fatty streak and develop atheromatous plaque over time.

Lp-PLA2 presents mainly in lipid necrotic core and around unstable as well as ruptured plaques. The higher the Lp-PLA2 levels is, the more unstable the plaques are, thus, it will cause the rupture, thrombous, and thrombosis eventually.

1.3. SOME RESEARCHS OF Lp-PLA2 IN PATIENTS WITH CEREBRAL INFARCTION

1.3.1. Some researchs on the world

ARIC study (2005) reported that Lp-PLA2 serum level is the predictive factor of cerebral infarction and is independent of LDL level. Moreover, results of Rotterdam study (2005) also suggested that Lp-PLA2 is an independent risk predictor. According to Furie's study (2007), Lp-PLA2 is a significant predictor of risk for recurrent ischemic stroke in six months. Persson M (2008) showed the correlation between increased Lp-PLA2 serum levels and risk of ischemic stroke (RR = 1,79; 95% CI =1,16-2,76) and it is independent of other cardiovascular risks. NOMAS study (2009) reported that hs-CRP concentration is predictive factor of mortality but not ischemic risk (HR = 0,7; 95% CI = 0,34-1,32); on the contrary, Lp-PLA2 serum levels is associated with 2.1 times higher than of recurrent ischemic stroke (HR = 2,1; 95% CI = 1,04-4,18).

1.3.2. Some researchs in Viet nam

In Vietnam, there is not any study about Lp-PLA2 in patients with cerebral infarction.

Chapter 2. SUBJECTS AND METHODOLOGY

2.1. Study subjects

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

Time of sample collection study: 10/2011 - 12/2014.

2.1.1. Case group

Consisting of 119 patients with acute cerebral infarction, treated at ICU Department and Cardiovascular Internal Medicine Department, Hue Central Hospital, agreed to participate in the study with no underlying medical problem which can affect the concentration of serum Lp-PLA2.

2.1.2. The control group

115 control subjects come for a medical examination at the Department of Outpatient, Hue Central Hospital, without any medical problems affecting the concentrations of serum Lp-PLA2 and voluntary participate in the study.

2.2. RESEARCH METHOD

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

2.2.2. Sample design:

Sample size: according to the formula to estimate sample size proportion. $p_{Lp-PLA2} = 0,79$ (according to Cojocararu I.M, Lp-PLA2 rate of increase is 79%) $Z_{1-\alpha/2} = 1,96$, $d = 0,08$.

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

In our study, there was 119 patients.

2.2.3. Clinical examination

- Evaluate consciousness status by Glasgow Coma Scale: divided into 2 groups: 3-8 points and 9-15 points.

- Evaluate the clinical status by National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS): divide into 2 groups: mild and moderate (<15 points), severe (≥ 15 points).

2.2.4. Carotid artery Intima-Media Thickness

SIEMENS Acuson Ateres ultrasound system (Germany) with the frequencies of transducer range from 7 to 10 MHz, located at The Department of Functional Exploration, Hue Central Hospital.

2.2.5. Head Computed Tomography Scan:

HiSpeed Dual slices computed tomography scanner (GE – USA), located at The Department of Functional Exploration, Hue Central Hospital.

2.2.6. Lp-PLA2 Test

Quantification of serum Lp-PLA2 by immune electrochemical luminescence technique on the machine biochemical autoimmune Evolis Twin plus (Germany) at Hue Central Hospital.

2.2.7. Methods of data processing

The data analysis was processed by SPSS version 20.0, MedCal 12.5 and R version 3.1.2.

Chapter 3. RESULTS

3.1. PATIENTS COMMON CHARACTERISTICS

Table 3.1. The distribution of age, gender between the case and control group

Characteristic	Case group (n = 119)	Control group (n = 115)	p
Age (yo)	66.03 ± 12.12	63.49 ± 11.26	> 0.05
Male	69 (58.0%)	66 (57.4%)	> 0.05
Female	50 (42.0%)	49 (42.6%)	

There are not statistically significant differences between 2 groups for age, human sex ratio ($p > 0.05$).

3.2. Lp-PLA2 serum levels in patients with acute cerebral infarction and its predictive role

3.2.1. Lp-PLA2 serum levels in patients with acute cerebral infarction

Table 3.2. The concentration of seum Lp-PLA2 in case and control group

Parameter		Case group (n=119)	Control group (n=115)	p
Lp-PLA2 (IU/ml)	$\bar{X} \pm SD$	26.19 ± 20.50	10.89 ± 5.19	< 0.001
	Median	22.03	10.23	< 0.001
	Interquartile range	(13.89 – 31.40)	(6.96 – 14.21)	
Increasing Lp-PLA2		62 (52.1%)	3 (2.6%)	< 0.001

Average and Median of Lp-PLA2 in case group are higher than in control group ($p < 0.001$).

3.2.2. Predictive role of Lp-PLA2

3.2.2.1. Risk of Ischemic Stroke for the Quartiles of Lp-PLA2

Table 3.3. Odds Ratio for Ischemic Stroke for the quartiles of Lp-PLA2

Odds Ratio	Lp-PLA2 (IU/ml)		
	First quartile (Q1) ≤ 8.28 (n = 50)	Second quartile (Q2) 8.29 – 12.92 (n = 53)	Third quartile (Q3) ≥ 12.93 (n = 131)
Method 1			
OR of Independent Lp-PLA2	1.00	1.14	7.75
Interquartile range	(Reference)	0.47 – 2.77	3.66 – 16.42
p		> 0.05	< 0.05
Method 2*			
Adjusted OR	1.00	1.16	7.78
Interquartile range	(Reference)	0.47 – 2.84	3.66 – 16.56
p		> 0.05	< 0.05
Method 3**			
Adjusted OR	1.00	0.91	7.12
Interquartile range	(Reference)	0.32 – 2.58	2.99 – 16.96
p		> 0.05	< 0.05
Method 4***			
Adjusted OR	1.00	0.89	6.75
Interquartile range	(Reference)	0.29 – 2.72	2.65 – 17.19
p		> 0.05	< 0.05

* Method 2: OR is adjusted by age, gender

** Method 3: OR is adjusted by method 3, hypertension, smoking, diabete mellitus, alcohol, LDL-C, HDL-C, BMI.

*** Method 4: OR is adjusted by method 3 and hs-CRP

There is a significant increasing of odds ratio in Q3 (in comparison with Q1) for all methods ($p < 0.05$).

3.2.2.2. Logistic regression analysis for relationship between some risk factors of ischemic stroke

Table 3.4. Multivariate logistic regression for the relationship between some risk factors of ischemic stroke

Risk factor	B-coefficient	p	Odds Ratio	95% CI
Hypertension	1.56	< 0.001	4.76	2.12 – 10.69
Smoking	1.39	< 0.05	4.00	1.58 – 10.16
Alcohol	0.34	> 0.05	1.41	0.52 – 3.81
Decreased HDL-C	1.15	< 0.05	3.16	1.35 – 7.39
Increased hs-CRP	-2.08	< 0.001	0.12	0.04 – 0.42
Increased Lp-PLA2	-3.86	< 0.001	0.02	0.01 – 0.08
Constant	3.31	< 0.001	27.48	

Hypertension, smoking, decreased HDL-C, increased hs-CRP are independent risk factors of ischemic stroke ($p < 0.05$).

Table 3.5. The area under the curve (AUC) of serum Lp-PLA2 and hs-CRP and their predictive role for ischemic stroke

	AUC	Cut-off point	Sensitivity	Specificity	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

The predictive role in ischemic stroke of serum Lp-PLA2 is high, but of hs-CRP is moderate, $p < 0.001$.

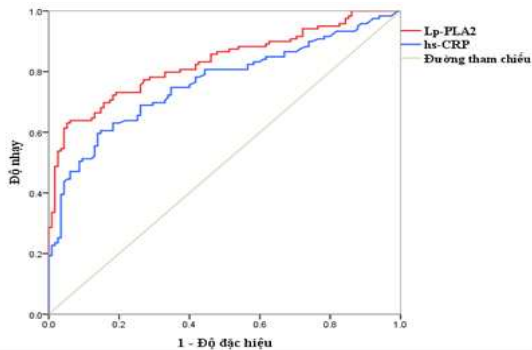


Chart 3.1. The ROC curve of Lp-PLA2 and hs-CRP

3.2.2.3. The area under the curve (AUC) of serum Lp-PLA2 and hs-CRP and their predictive role for ischemic stroke

Table 3.6. Risk of ischemic stroke at cut-off point of Lp-PLA2

Cut-off point of Lp-PLA2 (ROC)	Case group (n = 119)	Control group (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%)	
Odds ratio	OR = 26.29		
Interquartile range	11.24 – 61.54		

The cut-off value of serum Lp-PLA2 ≥ 19.11 IU/ml is 26 times higher than the lower serum levels in ischemic risk.

Table 3.7. Ischemic risk at optimal cut-off value (ROC) according to the combination of Lp-PLA2 and hs-CRP

Cut-off point (ROC)	Odds ratio	p	95% CI
Lp-PLA2 ≥ 19.11 IU/ml và hs-CRP ≥ 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

There is an increase of ischemic risk when there is a combination of Lp-PLA2 and hs-CRP at upper threshold of cut-off value (ROC).

3.2.2.5. Combination of area under the curve between traditional risk factors and serum level of Lp-PLA2 and hs-CRP

Table 3.8. Combine the ROC curve between traditional risk factors and serum level of Lp-PLA2 and hs-CRP in ischemic prognosis

Risk factors	AUC	95% CI	p
Traditional risk factor	0.78	0.72 – 0.84	< 0.05
Traditional risk factor + hs-CRP	0.85	0.79 – 0.89	
Traditional risk factor + Lp-PLA2	0.89	0.85 – 0.94	
Traditional risk factor + hs-CRP + Lp-PLA2	0.92	0.88 – 0.95	

The combination between serum level of hs-CRP and Lp-PLA2 brought out the maximum area under the curve ($p < 0.05$).

3.3. The relationship between Lp-PLA2 and clinical status, carotid artery intima-media thickness, ischemic volume

3.3.1. The relationship between Lp-PLA2 and clinical status

Table 3.9. The relationship between Lp-PLA2 and Glasgow

Lp-PLA2 (IU/ml)	Glasgow Coma Scale		p
	3 – 8 points (n = 10)	9 – 15 points (n = 109)	
$\bar{X} \pm SD$	58.43 \pm 42.54	23.24 \pm 14.26	< 0.05
Median Interquartile range	36.98 26.53 – 95.63	21.05 13.51 – 29.62	< 0.05

There is a negative correlation between Lp-PLA2 and Glasgow ($r = -0.53$; $p < 0.05$).

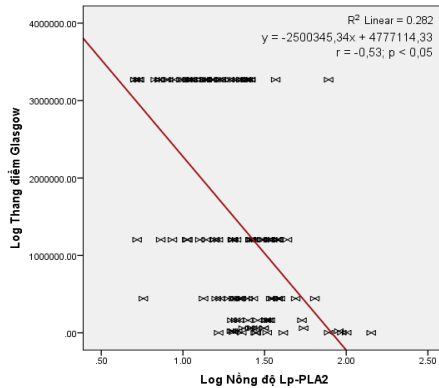
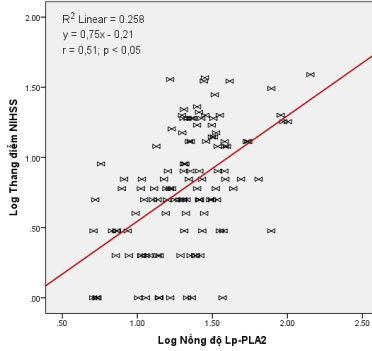


Table 3.10. The relationship between Lp-PLA2 and NIHSS

Lp-PLA2 (IU/ml)	NIHSS		p
	Mild and Moderate < 15 (n = 90)	Severe \geq 15 (n = 29)	
$\bar{X} \pm SD$	21.93 \pm 13.67	39.44 \pm 30.60	< 0.05
Median Interquartile range	20.31 (11.40 – 27.28)	28.17 (22.26 – 34.46)	< 0.05

There is a positive correlation between Lp-PLA2 and NIHSS ($r = 0.51$; $p < 0.05$).

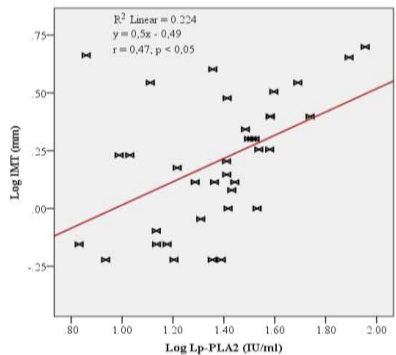


3.3.2. The relationship between Lp-PLA2 and carotid artery intima-media thickness (IMT)

Table 3.11. The relationship between Lp-PLA2 and carotid artery intima-media thickness

IMT (mm)	Normal Lp-PLA2 ≤ 21.29 IU/ml (n = 13)	Increased Lp-PLA2 > 21.29 IU/ml (n = 24)	P
$\bar{X} \pm SD$	1.49 ± 1.23	2.19 ± 1.18	> 0.05
Logarithm	0.07 ± 0.29	0.28 ± 0.25	< 0.05
Median	0.90	2.00	< 0.05
Interquartile range	0.70 – 1.70	1.30 – 2.88	

The correlation between Lp-PLA2 and IMT is positive ($r = 0.47$; $p < 0.05$)

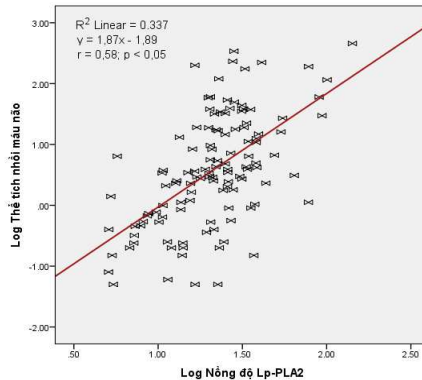


3.3.3. The relationship between Lp-PLA2 and ischemic volume

Table 3.12. The relationship between Lp-PLA2 and ischemic volume

Ischemic volume	Normal Lp-PLA2 ≤ 21.29 IU/ml (n = 57)	Increased Lp-PLA2 > 21.29 IU/ml (n = 62)	p
Ischemic Volume (ml)	1.40 (0.38-3.69)	11.00 (2.64-35.79)	< 0.05
Lacunar Volume (ml)	0.59 (0.23-1.76)	1.08 (0.36-2.58)	< 0.05
Non- Lacunar Volume (ml)	8.32 (3.64-19.04)	20.70 (6.79-48.13)	< 0.05

The correlation between Lp-PLA2 and ischemic volume is positive ($r = 0.58$; $p < 0.05$).



3.4. Building the models that predict cerebral infarction based on the combination of traditional risk factors and inflammatory biomarkers

Table 3.13. Models predicting cerebral infarction based on BMA analysis

	The probability of risk factors (p!=0)	Average number	Standard Deviation (SD)	Method 1	Method 2	Method 3	Method 4	Method 5
Intercept	100	-2.841	2.42	-4.5230	-0.5062	-5.5015	-1.4479	-4.5922
Age \geq 60	4.6	-0.012	0.11					
Gender (male)	6.4	-0.031	0.17					
Hypertension	100.0	1.455	0.41	1.4550	1.4576	1.4429	1.4523	1.4295
Smoking	98.2	1.559	0.51	1.5269	1.6317	1.6916	1.8279	1.2621
Diabetes	3.9	-0.004	0.09					
Alcohol	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
Number of risk factors				4	5	5	6	5
Bayesian Information Criterion (BIC)				-1076.29	-1075.87	-1072.97	-1072.78	-1072.33
Post. Probability				0.321	0.259	0.061	0.055	0.044

The BMA analysis selects the 5 optimal models among 15 models predicting cerebral infarction. The model.1 is considered the optimal option because of the minimum risk factors (including hypertension, smoking, hs-CRP, Lp-PLA2), its value of Bayesian information criterion which is smallest (-1076.29) and probability of occurrence which is highest (32.1%).

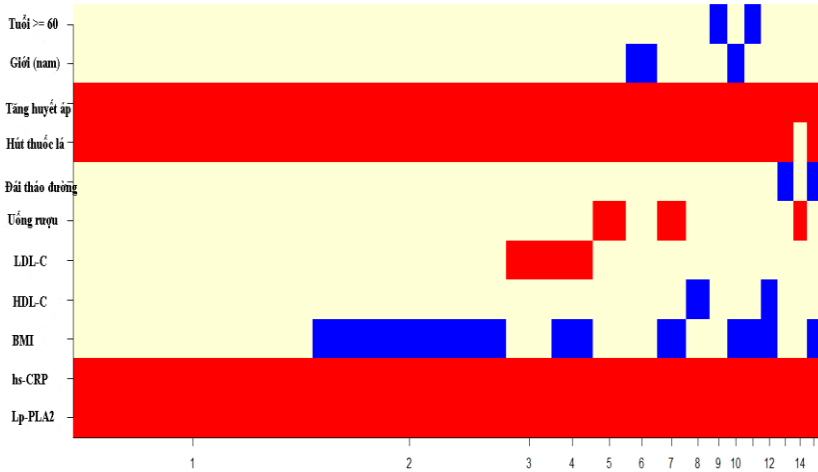


Chart 3.2. The probability of occurrence of risk factors in 15 models predicting cerebral infarction based on BMA analysis

Hypertension, smoking, hs-CRP and Lp-PLA2 are four risk factors that occurs with highest frequencies among fifteen models predicting cerebral infarction.

Chapter 4. DISCUSSION

4.1. The common characteristic

Table 3.1 shows that the patients' average age with cerebral infarction is 66.03 ± 12.12 , and there are 69 male (58%) and 50 female patients (42%).

Study of Elkind M.S.V et al in 467 patients (older than 40 y.o) with acute cerebral artery infarction in USA (2009) showed that the average age is $68,9 \pm 12,7$, male proportion is 45.4%. Persson M.'s research reported that the male proportion is 53.3%.

4.2. Lp-PLA2 serum levels in patients with acute cerebral infarction and its predictive role

4.2.1. Lp-PLA2 serum level in case group

Tablet 3.2 reported that average, as well as median, of serum Lp-PLA2 in case group is 26.19 ± 20.25 IU/ml, and it is statistically higher than in control group (10.89 ± 5.19 IU/ml) ($p < 0.001$)

Cojocaru I.M et al. showed that patients with cerebral infarction and severe inflammatory reaction have the serum Lp-PLA2 level higher than control group ($p < 0.001$). Study of Kara H. Et al (2014) in 102 patients with acute cerebral infarction and 98 patients without stroke as control group reported that serum Lp-PLA2 levels of case group is statistically higher than control group ($p < 0.001$).

4.2.2. Predictive role of Lp-PLA2

4.2.2.1. Risk of Ischemic Stroke for the Quartiles of Lp-PLA2

Table 3.3 shows the association between increased serum Lp-PLA2 level and risk of ischemic stroke. We realized this by model.1, with quartile 3 (Q3) and serum Lp-PLA2 levels ≥ 12.93 UI/mL in comparison with quartile 1 (Q1) that consists of 131 cases (56%) with OR = 7.75; 95% CI = 95% 3.66 – 16.42 ($p < 0.05$).

In model.4, the OR adjusted by model.3 and hs-CRP is 6.75 with Q3 in comparison with Q1 with CI = 2.65 – 17.19 ($p < 0.05$).

ARIC study reported the relationship between increased Lp-PLA2 levels and double risk of ischemic stroke, Lp-PLA2 is in Q3 in comparison with Q1 with hazard ratio of 2.23 (CI 95% 1.38 to 3.34).

Rotterdam study showed that hazard ratios (HR) after adjusting age, gender with Q2, Q3 are 1.06; 1.56 and 1.97 respectively. And the ratios after adjusting stroke risk factors are respectively 1.08; 1.58 and 1.97 ($p = 0.03$).

Persson M. et al, showed that the relative risk (RR) after adjusting risk factors and hs-CRP, Lp-PLA2 activity for ischemic stroke with Q3 in comparison with Q1 is 1.94; CI 1.15 – 3.26 and with Lp-PLA2 concentration is 1.92; CI 95% 1.20-3.10.

4.2.2.2. Logistic regression analysis for correlation between some predictive risk factors

The results in table 3.4 show us five risk factors including hypertension, smoking, reduced HDL-C, increased hs-CRP and Lp-PLA2 that are independent predictive factor of ischemic stroke ($p < 0.05$).

ARIC study, LDL-C is not correlated with ischemic stroke, but there is a relationship between LDL-C and coronary artery diseases (CADs). This may reflect the important pathophysiologic differences of these disorders. CADs often result from atherosclerosis with endothelial proliferation and lipid deposition. On the contrary, ischemic stroke is caused by different disorder, including emboli from the heart or the aortic, carotid atherosclerosis and diseases of intracranial small blood vessels.

4.2.2.3. The area under ROC curve of the concentration of serum Lp-PLA2 and their predictive role for ischemic stroke

The results in table 3.6 show that Lp-PLA2 cut-off point (according to ROC) is 19.11 IU/ml, then the Lp-PLA2 concentration ≥ 19.11 IU/ml goes with 26 times higher than Lp-PLA2 concentration below this level ($p < 0.05$) for ischemic risk.

The risk of cerebral infarction is increased when combined Lp-PLA2 and hs-CRP levels at upper limit of cut-off point (ROC). Thus, the Lp-PLA2 concentration ≥ 19.11 IU/ml, and hs-CRP ≥ 2.41

mg/l go with 71 times higher than Lp-PLA2 and hs- CRP concentration below this level for ischemic risk.

Cojocar I.M et al (2009) reported that: patients with ischemic stroke and severe inflammatory reaction presented Lp-PLA2 with high levels more frequently than the healthy controls (RR 1.97; 95% CI 0.9237 – 2.378; $p < 0.18$).

3.2.2.5. Combination of the area under the curve between traditional risk factors and serum levels of Lp-PLA2 and hs-CRP

Table 3.8 shows that, if we combine Lp-PLA2 and hs-CRP and traditional risk factors, then the area under the curve is largest (0.92), and so is the prognostic value of ischemic stroke ($p < 0.05$).

ARIC study suggested that the area under the curve (AUC) was 0.747 in patients using the traditional risk factors. When adding CRP to traditional risk factors, the area under the curve increased to 0.759, with an overall increase of 0.012. When Lp-PLA2 was added to the traditional risk factors and CRP, the area under the curve increased to 0.778, with the overall increase of 0.031.

Finally, when we combined traditional risk factors, CRP, Lp-PLA2, and some factors that are responsible for these two inflammatory markers, the area under the curve significantly increased to 0.793, with an overall increase of 0.05 in comparison with traditional risk factors purely.

4.3. The relationship between Lp-PLA2 and clinical status, carotid artery intima-media thickness, ischemic volume

4.3.1. The relationship between Lp-PLA2 and clinical status

4.3.1.1. The relationship between serum Lp-PLA2 and Glasgow Coma Scale (GCS)

Table 3.9 showed that the concentration of Lp-PLA2 in patients with GCS score of 3 to 8 is 58.43 ± 42.54 IU/ml, it is higher

than the group with GCS score from 9 to 15 points (23.24 ± 14.26 IU/ml) ($p < 0.05$).

There is a negative correlation between Lp-PLA2 and Glasgow Coma Scale ($r = -0.53$; $p < 0.05$). This suggests that the higher the serum Lp-PLA2 concentration is, the worse the patients' consciousness is.

4.3.1.2. The relationship between serum Lp-PLA2 and NIHSS

The results in table 3.10 show that the average concentration of Lp-PLA2 in the group of severe patients is 39.44 ± 30.60 IU/ml, it is higher than the two mild and moderate group (21.93 ± 13.67 IU / ml), $p < 0.05$.

There is a correlation between Lp-PLA2 and NIHSS ($r = 0,51$; $p < 0,05$).

4.3.2. The relationship between Lp-PLA2 and carotid artery intima-media thickness (IMT)

Table 3.11 shows that the average value as well as the median of the IMT of the group with increased Lp-PLA2 are higher than the group with normal Lp-PLA2 (2.00 mm in comparison with 0.9 mm; $p < 0.05$).

There is a moderate positive correlation between serum Lp-PLA2 levels and common carotid artery intima-media thickness ($r = 0.47$; $p < 0.05$).

Persson M. Et al. suggested that the increase of carotid artery intima-media thickness come along with the increase of serum Lp-PLA2 level.

Jing Liu et al (2014) had studied 913 patients aged from 45 to 74, and concluded: Lp-PLA2 levels are associated with carotid atherosclerosis. Lp-PLA2 plays an important role in the pathogenesis of atherosclerosis and is a potential target in early treatment to prevent cardiovascular disease.

Many studies on the world suggested using carotid ultrasound and quantitative serum Lp-PLA2 concentration for early detection and treatment of atherosclerosis to prevent ischemic stroke and myocardial infarction.

4.3.3. The relationship between Lp-PLA2 and ischemic volume

Table 3.12 shows that there is a significant correlation between serum Lp-PLA2 concentration and cerebral infarction volume. Patients in group with increased Lp-PLA2 have larger ischemic area in comparison with patients in group with normal Lp-PLA2 (11.00 ml vs 1.40 ml; $p < 0.05$).

There is a strong positive correlation between Lp-PLA2 concentration with ischemic volume ($r = 0.58$, $p < 0.05$).

In addition, we also found that the disorders of consciousness evaluated by Glasgow scale and the extent of neurological impairment assessed by NIHSS are significant associated with ischemic volume.

Kara H et al (2014) reported a significant difference of Lp-PLA2 activity between case group and control group (113 ± 86 nmol / min / ml ± 50 nmol vs 103 / min / ml; $p < 0.001$), as well as hs-CRP of case group (7 ± 6 mg/dl) and control group (1 ± 1 mg/dl) with $p < 0.001$. There is a significant association between Lp-PLA2 concentration, hs-CRP and the clinical status, ischemic volume in patients with acute cerebral infarction.

C.S Yoon et al (2012) also found that there is a significant relationship between serum hs-CRP levels and ischemic volume (Spearman $r = 0.239$; $p = 0.01$).

4.4. Building the models that predict cerebral infarction based on the combination of traditional risk factors and inflammatory biomarkers

Table 3.13. BMA analysis (Bayesian model averaging) shows that the model.1 is considered the optimal option because

of the minimum risk factors (including hypertension, smoking, hs-CRP, Lp-PLA2), its value of Bayesian information criterion which is smallest (-1076.29) and probability of occurrence which is highest (32.1%).

Chart 3.2 shows that hypertension, smoking, hs-CRP and Lp-PLA2 are four risk factors that have the highest probability of occurrence of the 15 models predicting brain infarction.

Results of the study suggest that the two traditional risk factors as hypertension and smoking and the two biomarkers as Lp-PLA2 and hs-CRP actually play an important role in predicting cerebral infarction. These are the factors that can be changed by lifestyle changes and treatment, thereby reducing morbidity, mortality and the risk of ischemic recurrence in the future.

CONCLUSION

1. Serum Lp-PLA2 levels in patients with acute cerebral infarction and the predictive role of Lp-PLA2

Patients with cerebral infarction have the higher serum Lp-PLA2 levels compared to control group (26.19 ± 20.25 IU/ml vs 10.89 ± 5.19 IU/ml; $p < 0.001$). Increased serum Lp-PLA2 concentration accounts for 52.1% patients with cerebral infarction compared to control group with 2.6% ($p < 0.001$).

There is a clear increase of the ischemic risk in patients with Lp-PLA2 concentration of Q3 (≥ 12.93 IU / ml) compared to Q1 (≤ 8.28 IU / ml), 7.75 times higher of risk ($p < 0.05$). After adjusting the Lp-PLA2 concentration with other risk factors, the risk of cerebral infarction was 6.75 times higher with the quartile 3 (Q3) compared to Q1 ($p < 0.05$).

The cut-off point ≥ 19.11 IU / ml of Lp-PLA2 has the predictive value of cerebral infarction, with respectively sensitivity 62% and specificity 94%, the area under the curve is 0.83 ($p < 0.001$).

The ischemic risk of patients with serum Lp-PLA2 concentration ≥ 19.11 IU / ml is 26 times higher than those of the patients with Lp-PLA2 concentrations below this level, and is 71 times higher if there is hs-CRP ≥ 2.41 mg/l additionally.

2. The relationship between serum Lp- PLA2 levels and clinical conditions, carotid artery intima-media thickness on ultrasound, the extent of brain tissue damage shown by CT-scan.

Serum Lp-PLA2 levels has a strong negative correlation with Glasgow Scale ($r = -0.53$; $p < 0.05$), and a strong positive correlation with NIHSS ($r = 0.51$; $p < 0.05$).

Serum Lp-PLA2 in patients with thicken carotid artery intima-media is higher than in patients with normal carotid artery intima-media (27.73 IU/ml vs 14.35 IU/ml; $p < 0.05$); in addition, there is a moderate positive correlation between serum Lp-PLA2 levels and carotid artery IMT ($r = 0.47$; $p < 0.05$).

Moreover, there is a strong positive correlation between Lp-PLA2 concentration and the increase in ischemic lesion volume on computed tomography image ($r = 0.58$; $p < 0.05$).

3. Predictive model of cerebral infarction based on the combination of traditional risk factors and inflammatory biomarkers

Hypertension, smoking, reduced HDL-cholesterol, increased hs-CRP and increased Lp-PLA2 levels are independent predictive factors of ischemic stroke.

The combination of traditional stroke risk factors and Lp-PLA2, hs-CRP test helps increase their predictive value (the area under the curve is 0.92; $p < 0.05$).

Predictive model of cerebral infarction is the combination of serum Lp-PLA2 levels and hypertension, smoking and hs-CRP concentration.

SUGGESTIONS

1. Serum Lp-PLA2 was considered a new inflammatory marker specific to atherosclerosis, played a predictive role in patients with cerebral infarction. Therefore, in clinical practice, we can combine serum Lp-PLA2 and hs-CRP tests to help the prediction and prognosis of ischemic stroke.

2. Hypertension, smoking, Lp-PLA2 and hs-CRP are four factors should be screened and treated positively to prevent cerebral stroke.

THE PUBLISHED ARTICLES RELATED TO THE STUDY

1. Le Van Tam, Le Thi Yen, Nguyen Duy Thang, Hoang Khanh (2012), “Survey concentrations of plasmal Lipoprotein-Associated Phospholipase A2 in the acute ischemic stroke”, Clinical Journal of medicine, Vol. 811+ 812, 3rd National stroke conference at Hue, pp.157-162.
2. Le Van Tam, Nguyen Duy Thang, Hoang Khanh (2014), “Association between serum elevated Lipoprotein-Associated Phospholipase A2 levels and cerebral infarction”, Journal of Medicine and Pharmacology, Vol. 22+23, pp. 77-82.
3. Le Van Tam, Nguyen Duy Thang, Hoang Khanh (2015), “The relationship between serum Lipoprotein-Associated Phospholipase A2 levels and clinical stroke severity, infarct volume in patients with acute ischemic stroke”, Journal of 108 – Clinical Medicine and Pharmacy, Vol. 10 – Special issue, The 5th National stroke scientific conference at Vinh, pp. 58 – 64.