

Tỷ số apolipoprotein B/A-I và mối liên quan đến xơ vữa hẹp, tắc động mạch trong sọ ở bệnh nhân nhồi máu não

The apoB/apoA-I ratio and relationship with intracranial atherosclerosis in ischemic stroke patients

Nguyễn Cẩm Thạch, Nguyễn Hoàng Ngọc,
Nguyễn Văn Tuyền

Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

Tóm tắt

Mục tiêu: Đánh giá nồng độ apolipoprotein A-I, apolipoprotein B huyết tương, tỷ số apolipoprotein B/A-I theo tình trạng xơ vữa động mạch não. Xác định giá trị tiên lượng xơ vữa hẹp, tắc động mạch trong sọ bệnh nhân nhồi máu não của tỷ số apoB/apoA-I. **Đối tượng và phương pháp:** Gồm 248 bệnh nhân nhồi máu não điều trị nội trú tại Trung tâm Đột quỵ não - Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 từ tháng 10/2017 đến tháng 12/2019 và được chia thành 2 nhóm: Nhóm nhồi máu não do xơ vữa mạch máu lớn có 146 bệnh nhân và nhóm nhồi máu não do tắc động mạch nhỏ gồm 102 bệnh nhân. Phương pháp nghiên cứu tiến cứu mô tả cắt ngang. Bệnh nhân nhồi máu não vào viện được khám lâm sàng, chẩn đoán hình ảnh, xét nghiệm. **Kết quả:** Nồng độ apoB, tỷ số apoB/apoA-I của nhóm bệnh nhân xơ vữa hẹp, tắc động mạch trong sọ cao hơn của nhóm xơ vữa hẹp, tắc động mạch ngoài sọ có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$ ($1,34 \pm 0,3g/l$ so với $1,22 \pm 0,27g/l$, $1,19 \pm 0,33$ so với $0,97 \pm 0,35$). Nhóm hẹp, tắc 1 vị trí có nồng độ apoA-I cao hơn; nồng độ apoB, tỷ số apoB/apoA-I thấp hơn nhóm hẹp tắc nhiều vị trí có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$ và $p < 0,01$. Nồng độ apoB, tỷ số apoB/apoA-I thấp nhất ở nhóm hẹp vừa rồi đến nhóm hẹp nặng và cao nhất là nhóm tắc mạch. Có mối tương quan nghịch giữa nồng độ apoA-I ($r = -0,34$, $p < 0,01$), mối tương quan thuận giữa nồng độ apoB ($r = 0,35$, $p < 0,01$), tỷ số apoB/apoA-I ($r = 0,41$, $p < 0,01$) với % hẹp lòng mạch. Phân tích đa biến nhóm nhồi máu não do xơ vữa hẹp, tắc động mạch trong sọ: Tỷ số apoB/apoA-I có OR = 3,543, KTC 95% (1,074 - 11,632), $p < 0,05$. Giá trị cắt là 0,965 (độ nhạy: 63%, độ đặc hiệu: 55%). **Kết luận:** nồng độ apolipoprotein A-I, apolipoprotein B huyết tương, tỷ số apolipoprotein B/A-I có sự thay đổi theo tình trạng xơ vữa động mạch não. Tỷ số apoB/apoA-I là yếu tố tiên lượng độc lập xơ vữa hẹp, tắc động mạch trong sọ bệnh nhân nhồi máu não.

Từ khóa: Nhồi máu não, tỷ lệ apoB/apoA-I, Bệnh viện Trung ương Quân đội 108.

Summary

Objective: To evaluate concentrations of apolipoprotein A-I, apolipoprotein B, apolipoprotein B/apolipoprotein A-I ratio according to cerebral atherosclerosis in

Ngày nhận bài: 8/3/2022, ngày chấp nhận đăng: 19/3/2022

Người phản hồi: Nguyễn Cẩm Thạch, Email: nguyencamthach1973@yahoo.com - Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

ischemic stroke patients. To determine the prognostic value of atherosclerotic stenosis, occlusion of intracranial arteries in ischemic stroke patients of the apoB/apoA-I ratio. *Subject and method:* 248 ischemic stroke patients (IS) were examined and treated at 108 Military Central Hospital from 10/2017 - 12/2019. The patient group were divided into 2 groups: large atherosclerotic artery stroke (n = 146) and small artery occlusive stroke (n = 102). Cross-sectional descriptive prospective study method. Patients were examined clinically, diagnosed with imaging and tested apoA-I, apoB, apoB/apoA-I ratio on admission. *Result:* The apoB concentration, apoB/apoA-I ratio of the intracranial atherosclerosis group was higher than that of the extracranial atherosclerosis group ($1.34 \pm 0.3\text{g/l}$ and $1.22 \pm 0.27\text{g/l}$; 1.19 ± 0.33 and 0.97 ± 0.35) with $p < 0.05$. Patients with one site stenosis, occlusion had higher apoA-I concentration; apoB concentration, apoB/apoA-I ratio were lower than patients with multiple sites stenosis, occlusion with $p < 0.05$ and $p < 0.01$. The apoB concentration, apoB/apoA-I ratio were lowest in the group of moderate stenosis to severe stenosis and highest in the occlusion group. The apoA-I concentration was inversely correlated with the degree of stenosis and occlusion ($r = -0.34$, $p < 0.01$). The apoB concentration, the apoB/apoA-I ratio were positively correlated with the degree of cerebral artery stenosis, occlusion ($r = 0.35$, $p < 0.01$ and $r = 0.41$, $p < 0.01$). Multivariate analysis of intracranial atherosclerosis group: apoB/apoA-I ratio with OR = 3.543; 95% CI (1.074 - 11.632); $p < 0.05$. The cut-off value was 0.965 (sensitivity: 63%; specificity: 55%). *Conclusion:* ApoA-I concentration, apoB concentration, apoB/apoA-I ratio change according to the state of cerebral atherosclerosis. The apoB/apoA-I ratio is an independent predictor of intracranial atherosclerosis in ischemic stroke patients.

Keywords: Ischemic stroke, apoB/apoA-I ratio, 108 Military Central Hospital.

1. Đặt vấn đề

Đột quỵ não là nguyên nhân tử vong đứng hàng thứ hai trên toàn thế giới và là nguyên nhân hàng đầu gây tàn phế cho người bệnh. Nhồi máu não chiếm hơn 80% tổng số các trường hợp đột quỵ não [1]. Các nghiên cứu cho thấy xơ vữa hẹp, tắc động mạch trong sọ là một trong những yếu tố nguy cơ chính của nhồi máu não và có khoảng 80 - 97% dân số trên 65 tuổi có bằng chứng bệnh lý xơ vữa động mạch trong sọ. Xơ vữa hẹp, tắc động mạch trong sọ là nguyên nhân phổ biến nhất của nhồi máu não ở người châu Á. Theo nghiên cứu CICAS (Nghiên cứu xơ vữa động mạch trong sọ của Trung Quốc), tỷ

lệ xơ vữa hẹp, tắc động mạch trong sọ chiếm từ 33% - 67% các trường hợp nhồi máu não hoặc cơn thiếu máu não cục bộ tạm thời (TIA) ở các nước châu Á [2]. Chính vì vậy, điều trị dự phòng xơ vữa hẹp, tắc động mạch trong sọ và xác định các yếu tố nguy cơ của xơ vữa hẹp, tắc động mạch trong sọ có ý nghĩa quan trọng.

Xơ vữa hẹp, tắc động mạch trong sọ liên quan nhiều đến tuổi cao, hội chứng chuyển hóa, đái tháo đường, tăng huyết áp và rối loạn lipid máu. Bên cạnh đó, tỷ số apolipoprotein B/apolipoprotein A-I (apoB/apoA-I) có phải là một yếu tố nguy cơ độc lập đối với xơ vữa hẹp, tắc động

mạch trong sọ là vấn đề được quan tâm trong những năm gần đây. Tỷ số apoB/apoA-I là một chỉ số phản ánh sự cân bằng giữa các hạt lipoprotein gây xơ vữa và các hạt lipoprotein chống xơ vữa. Khi cân bằng này bị phá vỡ, xơ vữa động mạch tiến triển và dẫn đến nhồi máu não. Cho đến nay, một số nghiên cứu cũng đã cho thấy, tỷ số apoB/apoA-I tăng sẽ làm tăng độ dày lớp trung mạc động mạch và nguy cơ xơ vữa động mạch. Tỷ số apoB/apoA-I là yếu tố tiên lượng độc lập xơ vữa hẹp, tắc động mạch trong sọ bệnh nhân nhồi máu não [3], [4]. Ở Việt Nam, nghiên cứu về nồng độ apoB, apoA-I, tỷ số apoB/apoA-I (gọi chung là chỉ số apo) trên bệnh nhân nhồi máu não còn chưa được thực hiện. Từ những lý do trên, chúng tôi thực hiện nghiên cứu này với mục tiêu: *Đánh giá nồng độ apolipoprotein A-I, apolipoprotein B huyết tương, tỷ số apolipoprotein B/A-I theo tình trạng xơ vữa động mạch não. Xác định giá trị tiên lượng xơ vữa hẹp, tắc động mạch trong sọ bệnh nhân nhồi máu não của tỷ số apoB/apoA-I.*

2. Đối tượng và phương pháp

2.1. Đối tượng

Gồm 248 bệnh nhân nhồi máu não được điều trị nội trú tại Trung tâm Đột quy não - Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 từ tháng 10/2017 đến tháng 12/2019 và được chia thành 2 nhóm:

Nhóm nhồi máu não do xơ vữa mạch máu lớn (XVMML) có 146 bệnh nhân bao gồm các phân nhóm:

Phân nhóm nhồi máu não do xơ vữa hẹp, tắc động mạch trong sọ (ICAS), n = 88 bệnh nhân.

Phân nhóm nhồi máu não do xơ vữa hẹp, tắc động mạch ngoài sọ (ECAS), n = 31 bệnh nhân.

Phân nhóm nhồi máu não do xơ vữa hẹp, tắc hỗn hợp (hẹp, tắc động mạch trong sọ và ngoài sọ - ICAS + ECAS), n = 27 bệnh nhân.

Nhóm nhồi máu não do tắc động mạch nhỏ (TMN), bao gồm 102 bệnh nhân.

Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân nghiên cứu

Tiêu chuẩn lâm sàng: Theo định nghĩa đột quy não của Tổ chức Y tế Thế Giới năm 1989.

Tiêu chuẩn cận lâm sàng: Tất cả bệnh nhân đều được chụp một hoặc nhiều phương pháp: Cắt lớp vi tính sọ não, chụp cộng hưởng từ sọ não, chụp cắt lớp vi tính mạch não, chụp cộng hưởng từ mạch máu não để xác định vị trí, số lượng, kích thước ổ nhồi máu cũng như mạch máu não bị hẹp, tắc.

Tiêu chuẩn phân chia nhóm nhồi máu não do xơ vữa mạch máu lớn và nhóm nhồi máu não do tắc mạch nhỏ theo TOAST

Bệnh nhân nhồi máu não do xơ vữa mạch máu lớn: Có suy giảm chức năng vỏ não hoặc rối loạn chức năng thân não hoặc rối loạn chức năng tiểu não. Hình ảnh CT và MRI: Tổn thương vỏ não hoặc tiểu não và thân não hoặc nhồi máu não bán cầu với đường kính trên 1,5cm. Có hình ảnh hẹp trên 50% động mạch ảnh hưởng. Loại trừ các nguyên nhân tim mạch.

Bệnh nhân nhồi máu não do tắc mạch nhỏ: Có hội chứng nhồi máu lỗ khuyết điển hình. Hình ảnh MRI nhồi máu thân não hoặc bán cầu não có đường kính dưới 1,5cm. Không có bằng chứng tắc mạch từ tim và xơ vữa mạch máu lớn [5].

Tiêu chuẩn loại trừ

Nhồi máu não có bệnh lý van tim, rối loạn nhịp tim, rung nhĩ loạn nhịp hoàn

toàn, bệnh nhân đặt máy tạo nhịp... hoặc tiền sử mắc các bệnh trên.

Nhồi máu não do các nguyên nhân hiếm gặp: Tăng đông, hồng cầu hình liềm, lupus ban đỏ hệ thống, viêm động mạch...

Bệnh nhân có các bệnh: Suy tim, suy thận, xơ gan, ung thư giáp.

Bệnh nhân đang dùng các thuốc ảnh hưởng đến xét nghiệm như carbamazepin, estrogen, ethanol, ...

2.2. Phương pháp

Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu tiến cứu mô tả cắt ngang.

Thu thập thông tin: Bệnh nhân NMN vào viện được khám lâm sàng, chẩn đoán hình ảnh, xét nghiệm.

Chỉ định và thu thập các kết quả xét nghiệm

Xét nghiệm huyết học, sinh hóa: Công thức máu, yếu tố đông máu, glucose, AST, ALT, GGT, ure, creatinin, cholesterol toàn phần, triglycerid, HDL, LDL, acid uric, HbA1C, apolipoprotein A-I, apolipoprotein B.

Siêu âm tim, điện tim, siêu âm Duplex động mạch cảnh ngoài sọ.

Tất cả bệnh nhân đều được chụp cắt lớp vi tính sọ não, chụp cắt lớp vi tính mạch não để xác định vị trí, số lượng, kích thước ổ nhồi máu cũng như mạch máu não bị hẹp, tắc. Đối với các bệnh nhân không chụp được CTA (dị ứng thuốc...) hay CTA không phát hiện tổn thương hoặc kết quả không phù hợp với triệu chứng lâm sàng thì bệnh nhân sẽ được chụp MRA để xác định chính xác tổn thương.

Phương pháp tính và xác định tỷ lệ hẹp (%) động mạch: Tính % hẹp (theo WASID, NASCET) [6], [7].

Tính chất hẹp động mạch: Hẹp 1 vị trí, hẹp nhiều vị trí: Từ 2 vị trí hẹp trở lên.

Xét nghiệm nồng độ cholesterol, HDL-C, LDL-C, triglycerid theo phương pháp enzym so màu. Xét nghiệm nồng độ apoA-I, apoB huyết tương theo phương pháp đo độ đục. Các xét nghiệm đều được thực hiện trên máy Sinh hóa tự động AU5800 của hãng Beckman Coulter tại Khoa Sinh hóa - Bệnh viện Trung ương Quân đội 108.

2.3. Xử lý số liệu

Theo thuật toán thống kê y học trên phần mềm SPSS 16.0.

3. Kết quả

3.1. Đặc điểm chung của các nhóm

Bảng 1. Một số đặc điểm chung, bệnh lý nền, chỉ số sinh hóa của hai nhóm

Bệnh lý và chỉ số	Nhóm NMN do XVMML (n = 146)	Nhóm NMN do TMN (n = 102)	p
Tuổi (năm, TB ± ĐLC)	63,75 ± 12,64	63,75 ± 12,65	>0,05
Tỷ lệ bệnh nhân nam (%)	80,82	76,47	
Bệnh lý nền n, (%)			
Tăng huyết áp	98 (67,12)	(68,63)	>0,05
Đái tháo đường type 2	25 (17,12)	14 (13,73)	
Rối loạn chuyển hóa lipid	103 (70,55)	77 (75,49)	
Hội chứng chuyển hóa	86 (58,90)	58 (56,86)	
Thừa cân, béo phì	25 (17,12)	23 (22,55)	
Chỉ số sinh hóa (TB ± ĐLC)			
Glucose (mmol/l)	7,58 ± 2,96	7,56 ± 3,10	

Cholesterol (mmol/l)	5,20 ± 1,42	5,24 ± 1,20	>0,05
Triglycerid (mmol/l)	3,00 ± 2,45	2,44 ± 1,86	
HDL-C (mmol/l)	1,08 ± 0,45	1,02 ± 0,31	
LDL-C (mmol/l)	3,12 ± 1,46	3,24 ± 0,80	

Nhận xét: Hai nhóm có độ tuổi trung bình, tỷ lệ nam (nữ), tỷ lệ các bệnh lý nền, nồng độ các chỉ số sinh hóa khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

3.2. Nồng độ apolipoprotein A-I, apolipoprotein B huyết tương, tỷ số apolipoprotein B/A-I theo tình trạng xơ vữa động mạch não

Bảng 2. So sánh chỉ số apo giữa nhóm nhồi máu não do xơ vữa hẹp, tắc động mạch trong sọ với nhồi máu não do xơ vữa hẹp, tắc động mạch ngoài sọ

Chỉ số apo	Nhóm ICAS (n = 88)	Nhóm ECAS (n = 31)	p
Nồng độ apoA-I (TB ± ĐLC, g/l)	1,28 ± 0,22	1,33 ± 0,24	>0,05
Nồng độ apoB (TB ± ĐLC, g/l)	1,34 ± 0,3	1,22 ± 0,27	<0,05
Tỷ số apoB/A-I (TB ± ĐLC)	1,19 ± 0,33	0,97 ± 0,35	<0,05

Nhận xét: Nồng độ apoB, tỷ số apoB/apoA-I của nhóm ICAS cao hơn của nhóm ECAS có YNTK ($p < 0,05$).

Bảng 3. Chỉ số apo theo số vị trí hẹp, tắc động mạch trong nhóm nhồi máu não do xơ vữa mạch máu lớn

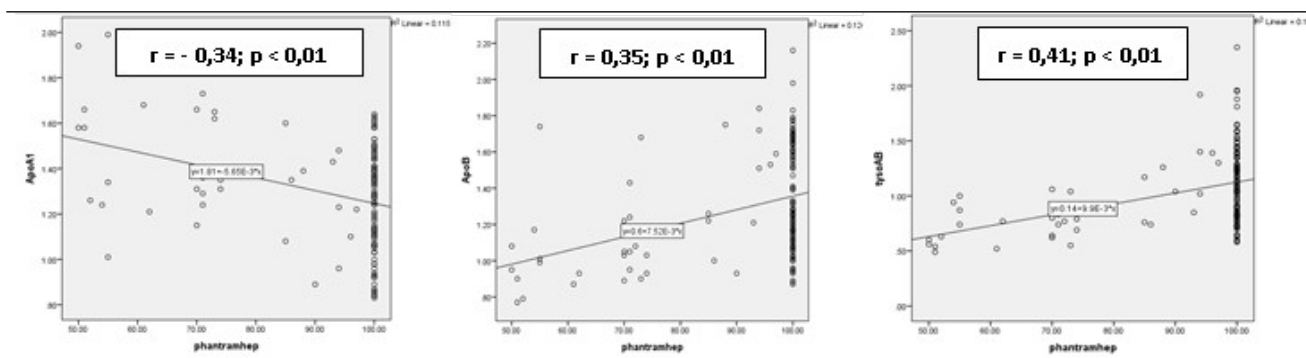
Số vị trí hẹp, tắc	Chỉ số apo nhóm NMN do xơ vữa mạch máu lớn (TB ± ĐLC)		
	Nồng độ apoA-I (g/l)	Nồng độ apoB (g/l)	Tỷ số apoB/apoA-I
1 vị trí (n = 89)	1,32 ± 0,23	1,26 ± 0,29	0,99 ± 0,32
Nhiều vị trí (n = 57)	1,22 ± 0,22	1,37 ± 0,30	1,17 ± 0,34
p	<0,01	<0,05	<0,01

Nhận xét: Nồng độ apoA-I của nhóm hẹp, tắc 1 vị trí cao hơn của nhóm hẹp, tắc nhiều vị trí với $p < 0,01$. Nồng độ apoB, tỷ số apoB/apoA-I của nhóm hẹp, tắc 1 vị trí thấp hơn của nhóm hẹp, tắc nhiều vị trí có YNTK ($p < 0,05$ và $p < 0,01$).

Bảng 4. Chỉ số apo theo mức độ hẹp vừa, hẹp nặng và tắc động mạch

Chỉ số apo	Nhóm bệnh nhân theo mức độ hẹp, tắc động mạch			p
	Vừa (n = 11)	Nặng (n = 24)	Tắc (n = 111)	
Nồng độ apoA-I (TB ± ĐLC, g/l)	1,50 ± 0,31	1,34 ± 0,22	1,23 ± 0,20	<0,05
Nồng độ apoB (TB ± ĐLC, g/l)	1,02 ± 0,27	1,25 ± 0,3	1,39 ± 0,29	<0,05
Tỷ số apoB/A-I (TB ± ĐLC)	0,69 ± 0,18	0,96 ± 0,32	1,12 ± 0,33	<0,05

Nhận xét: Nồng độ apoA-I cao nhất ở nhóm hẹp vừa rồi đến nhóm hẹp nặng và thấp nhất là nhóm tắc. Nồng độ apoB, tỷ số apoB/apoA-I thấp nhất ở nhóm hẹp vừa rồi đến nhóm hẹp nặng và cao nhất là nhóm tắc có YNTK ($p < 0,05$).



Biểu đồ 1. Tương quan giữa nồng độ apoA-I, apoB và tỷ số apoB/apoA-I với % hẹp lòng mạch

Nhận xét: Tương quan nghịch mức trung bình giữa nồng độ apoA-I với % hẹp lòng mạch. Tương quan thuận mức trung bình giữa nồng độ apoB, tỷ số apoB/apoA-I với % hẹp lòng mạch.

3.3. Giá trị tiên lượng xơ vữa hẹp, tắc động mạch trong sọ bệnh nhân nhồi máu não của tỷ số apoB/apoA-I

Bảng 5. Các yếu tố liên quan đến NMN do xơ vữa hẹp, tắc động mạch trong sọ trong phân tích hồi quy đơn biến

Các biến	Tỷ suất chênh (OR)	(KTC 95%)	p
Nam giới	0,34	0,09 - 1,24	>0,05
Tuổi trên 65	1,21	0,53 - 2,76	>0,05
Tăng huyết áp	0,97	0,40 - 2,32	>0,05
Đái tháo đường type 2	0,86	0,30 - 2,45	>0,05
Rối loạn chuyển hóa lipid	1,93	0,82 - 4,52	>0,05
Tăng cholesterol ($\geq 5,2\text{mmol/l}$)	2,41	1,04 - 5,57	<0,05
Tăng LDL-C ($\geq 3,2\text{mmol/l}$)	0,93	0,41 - 2,11	>0,05
Tăng triglycerid ($\geq 2,3\text{mmol/l}$)	2,1	0,89 - 4,97	>0,05
Giảm HDL-C ($\leq 0,9\text{mmol/l}$)	0,76	0,32 - 1,81	>0,05
Hồng cầu chuyển hóa	2,64	1,14 - 6,12	<0,05
Thừa cân, béo phì	0,66	0,22 - 1,94	>0,05
Nghiện thuốc lá	0,60	0,26 - 1,38	>0,05
Nghiện rượu	1,09	0,45 - 2,60	>0,05
Nồng độ apoA-I	0,39	0,06 - 2,37	>0,05
Nồng độ apoB	4,55	1,01 - 20,46	<0,05
Tỷ số apoB/apoA-I	4,66	1,41 - 15,41	<0,05

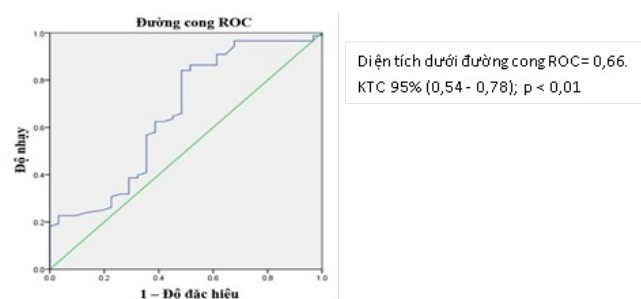
Nhận xét: Có 4/16 biến có mối liên quan với ICAS trong phân tích đơn biến đó là: Tăng cholesterol OR = 2,41; hội chứng chuyển hóa OR = 2,64, apoB OR = 4,55; tỷ số apoB/apoA-I OR = 4,66 ($p < 0,05$).

Bảng 6. Các yếu tố liên quan đến NMN do xơ vữa hẹp, tắc động mạch trong sọ trong phân tích hồi quy đa biến

Các biến	Tỷ suất chênh (OR)	KTC 95%	p
----------	--------------------	---------	---

Nồng độ apoB	2,723	0,549 - 13,494	0,22
Tỷ số apoB/apoA-I	3,534	1,074 - 11,632	0,038
Tăng cholesterol	1,429	0,536 - 3,805	0,475
Hội chứng chuyển hóa	2,033	0,764 - 5,409	0,155

Nhận xét: Trong phân tích đa biến, bằng phương pháp đưa vào hết một lần các yếu tố nguy cơ của nhóm ICAS, chỉ có tỷ số apoB/apoA-I có YNTK với OR = 3,534 ($p=0,038$). Các biến còn lại mặc dù có sự khác biệt trong phân tích đơn biến nhưng không có giá trị tiên lượng độc lập khi hiệu chỉnh với các biến khác.



Biểu đồ 2. Đường cong ROC của tỷ số apoB/apoA-I trong tiên lượng nhồi máu não do xơ vữa hẹp động mạch trong sọ

Sử dụng chỉ số Youden J xác định giá trị cắt của tỷ số apoB/apoA-I là 0,965.

Nhận xét: Diện tích dưới đường cong ROC là 66% ($p<0,01$) như vậy tỷ số apoB/apoA-I cao hoặc thấp có giá trị xác định xơ vữa hẹp, tắc động mạch trong sọ trên bệnh nhân nhồi máu não.

4. Bàn luận

4.1. Một số đặc điểm chung, bệnh lý nền, chỉ số sinh hóa của hai nhóm

Kết quả bảng 1 cho thấy giữa nhóm NMN do XVMML và nhóm NMN do TMN có độ tuổi trung bình, tỷ lệ nam (nữ), tỷ lệ các bệnh lý nền, nồng độ các chỉ số sinh hóa khác biệt không có ý nghĩa thống kê với

$p>0,05$ đây chính là cơ sở để thực hiện các mục tiêu chính trong nghiên cứu.

4.2. Nồng độ apolipoprotein A-I, apolipoprotein B huyết tương, tỷ số apolipoprotein B/A-I theo tình trạng xơ vữa động mạch não

So sánh chỉ số apo giữa xơ vữa hẹp động mạch trong sọ với xơ vữa hẹp động mạch ngoài sọ (Bảng 2): Nồng độ apoB, tỷ số apoB/apoA-I của nhóm bệnh nhân ICAS cao hơn của nhóm ECAS có ý nghĩa thống kê với $p<0,05$ ($1,34 \pm 0,3g/l$ so với $1,22 \pm 0,27g/l$; $1,19 \pm 0,33$ so với $0,97 \pm 0,35$).

Trong thời gian gần đây, chỉ số apo theo vị trí xơ vữa động mạch trong sọ và ngoài sọ đã được một số tác giả quan tâm nghiên cứu có kết quả tương đồng với đề tài của chúng tôi.

Năm 2011 tại Hàn Quốc, [Jong-Ho Park](#) và cộng sự nghiên cứu trên 464 bệnh nhân nhồi máu não cấp tính gồm 3 nhóm: Tỷ số apoB/apoA-I nhóm xơ vữa động mạch trong sọ ($0,81 \pm 0,02$) cao nhất, tiếp theo là nhóm xơ vữa động mạch ngoài sọ ($0,74 \pm 0,03$) và thấp nhất là nhóm không có xơ vữa hẹp mạch não ($0,72 \pm 0,02$) với $p = 0,002$ [4].

Theo nghiên cứu của [Mi-Mi](#) năm 2017 trên 412 bệnh nhân nhồi máu não: Nhóm ICAS và ECAS có apoB cao hơn, apoA-I thấp hơn nhóm NCAS ($p < 0,001$ và $0,05$) [8].

Tỷ số apoB/apoA-I cao nhất ở nhóm ICAS, tiếp theo đến nhóm ECAS và thấp nhất là nhóm không hẹp, tắc động mạch ($21,66 \pm 4,64$, $21,1 \pm 5,72$ và $18,39 \pm 5,49$) với $p = 0,07$ [9].

Chỉ số apo theo số vị trí hẹp, tắc động mạch trong nhóm nhồi máu não do xơ vữa mạch máu lớn

Chúng tôi so sánh chỉ số apo của các bệnh nhân hẹp, tắc động mạch 1 vị trí với các bệnh nhân hẹp, tắc động mạch nhiều vị trí trong nhóm nhồi máu não do xơ vữa mạch máu lớn. Kết quả tại Bảng 3 cho thấy: Nồng độ apoA-I của nhóm hẹp, tắc 1 vị trí ($1,32 \pm 0,23\text{g/l}$) cao hơn của nhóm hẹp, tắc nhiều vị trí ($1,22 \pm 0,22\text{g/l}$) với $p < 0,01$. Nồng độ apoB, tỷ số apoB/apoA-I của nhóm hẹp, tắc 1 vị trí ($1,26 \pm 0,29\text{g/l}$ và $0,99 \pm 0,32$) thấp hơn của nhóm hẹp, tắc nhiều vị trí ($1,37 \pm 0,30\text{g/l}$ và $1,17 \pm 0,34$) có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$ và $p < 0,01$.

Cho đến nay, các nghiên cứu về mối liên quan giữa chỉ số apo với số lượng các mạch máu não bị hẹp, tắc do xơ vữa động mạch trên bệnh nhân nhồi máu não còn hạn chế và cơ chế của mối liên quan này cũng chưa được đề cập, một số nghiên cứu cũng cho thấy sự thay đổi chỉ số apo theo số lượng động mạch não bị hẹp, tắc do xơ vữa.

Năm 2011, Park JH đã nghiên cứu mối liên quan giữa tỷ số apoB/apoA-I trên bệnh nhân nhồi máu não do xơ vữa động mạch. Tác giả phân chia các nhóm dựa trên số lượng động mạch bị hẹp, bao gồm nhóm không xơ vữa, nhóm hẹp 1 - 2 mạch do xơ vữa và nhóm xơ vữa hẹp 3 mạch trở lên. Tỷ số apoB/apoA-I của nhóm hẹp, tắc từ 3 mạch trở lên ($0,93 \pm 0,03$) cao hơn 2 nhóm còn lại ($0,75 \pm 0,02$; $0,73 \pm 0,02$) với $p < 0,05$ [4].

Theo [Yan Sun](#), tỷ số apoB/apoA-I tăng có liên quan đến mức độ tổn thương tắc mạch máu. Tỷ số apoB/apoA-I của nhóm nhồi máu não không có ICAS ($0,78 \pm 0,26$) và nhóm nhồi máu não có hẹp 1-3 động mạch có sự khác biệt ($0,85 \pm 0,27$) với $p < 0,001$ cho thấy tỷ số này tăng là yếu tố

nguy cơ có giá trị đối với hẹp do xơ vữa động mạch [10].

Chỉ số apo theo mức độ hẹp vừa, hẹp nặng và tắc động mạch

Kết quả tại Bảng 4 và Biểu đồ 1 cho thấy, nồng độ apoA-I cao nhất ở nhóm hẹp vừa rồi đến nhóm hẹp nặng và thấp nhất là nhóm tắc. Nồng độ apoB, tỷ số apoB/apoA-I thấp nhất ở nhóm hẹp vừa rồi đến nhóm hẹp nặng và cao nhất là nhóm tắc. Có mối tương quan nghịch giữa nồng độ apoA-I ($r = -0,34$; $p < 0,01$), mối tương quan thuận giữa nồng độ apoB ($r = 0,35$, $p < 0,01$), tỷ số apoB/apoA-I ($r = 0,41$, $p < 0,01$) với % hẹp lòng mạch.

Trên thế giới, có một số nghiên cứu đã được thực hiện với mục tiêu tìm hiểu mối liên quan giữa chỉ số apo và mức độ hẹp mạch do xơ vữa.

Cuomo và cộng sự qua nghiên cứu đã kết luận: độ dày lớp nội trung mạc của động mạch cảnh chung tăng do xơ vữa tương quan với mức tăng nồng độ apoB và Lp(a). ApoB là một yếu tố dự đoán gián tiếp động nội mô mạch máu, làm tăng độ dày lớp nội trung mạc động mạch cảnh ở những người khỏe mạnh [11].

Theo Hamsten và cộng sự: Có 18% các thay đổi xơ vữa có thể tính toán dựa trên dựa trên nồng độ apoB. Nồng độ apoB giảm, nồng độ apo C-III và HDL tăng có liên quan chặt chẽ đến việc giảm độ dày thành động mạch [12].

Kết quả trong đề tài của chúng tôi tương đồng với nghiên cứu của Mi-Mi vào năm 2015. Nồng độ apoB của nhóm ECAS mức độ nặng cao hơn của nhóm ECAS mức độ nhẹ ($p = 0,03$). Nồng độ apoA-I của nhóm ICAS mức độ nặng thấp hơn nhóm ICAS mức độ nhẹ ($p < 0,001$) [8].

4.3. Giá trị tiên lượng xơ vữa hẹp, tắc động mạch trong số bệnh nhân nhồi máu não của tỷ số apoB/apoA-I

Phân tích hồi quy logistic các yếu tố nguy cơ, chỉ số apo với xơ vữa hẹp, tắc động mạch trong sọ: Kết quả Bảng 5 cho thấy, có 4/16 biến có mối liên quan với ICAS trong phân tích đơn biến đó là: Tăng cholesterol OR = 2,41, hội chứng chuyển hóa: OR = 2,64; apoB OR = 4,55, tỷ số apoB/apoA-I OR = 4,66 ($p < 0,05$). Tuy nhiên trong phân tích đa biến (Bảng 6), bằng phương pháp đưa vào hết một lần của nhóm ICAS, chỉ có tỷ số apoB/apoA-I có ý nghĩa thống kê với OR = 3,534 ($p < 0,05$). Các biến còn lại mặc dù có sự khác biệt trong phân tích đơn biến nhưng không có giá trị tiên lượng độc lập khi hiệu chỉnh với các biến khác.

Giá trị tiên lượng của tỷ số apoB/apoA-I được thể hiện tại Biểu đồ 2. Diện tích dưới đường cong ROC là 66% ($p < 0,01$) như vậy tỷ số apoB/apoA-I cao hoặc thấp có khả năng xác định ICAS bệnh nhân nhồi máu não. Giá trị cắt của tỷ số apoB/apoA-I là 0,965; độ nhạy 63% và độ đặc hiệu 55%. Kết quả trong nghiên cứu của chúng tôi cũng tương đồng với các nghiên cứu sau:

Sau phân tích đa biến, OR tại tứ phân vị cao nhất của tỷ số apoB/apoA-I là 2,13; KTC 95%: 1,05 - 4,33 và apoB/apoA-I là yếu tố dự báo độc lập ICAS [4].

Fahmy phân tích hồi quy logistic đa biến cho thấy tỷ số apoB/apoA-I cao là một yếu tố nguy cơ độc lập đối với hẹp động mạch trong sọ trên bệnh nhân nhồi máu não: OR = 1,118 (KTC 95%: 1,002 - 1,246) với $p = 0,04$ [9].

Theo tác giả [Mi-Mi Li](#), với giá trị cắt = 1,28g/l apoA-I là yếu tố bảo vệ độc lập của ICAS (OR = 0,39). ApoB là yếu tố nguy cơ độc lập của nhóm xơ vữa động mạch não, với giá trị cắt của apoB = 1,16 thì OR trong nhóm ICAS là 6,41 và nhóm ECAS là 5,15. Như vậy apoB là yếu tố nguy cơ độc lập của ICAS và ECAS. ApoA-I liên quan đến mức độ hẹp động mạch trong sọ và là yếu

tố bảo vệ độc lập của hẹp động mạch trong sọ [8].

Theo số liệu của tác giả [Wen-Song Yang](#) năm 2020, AUC của tỷ số apoB/apoA-I ở nam 0,579 (0,523 - 0,634) và ở nữ là 0,613 (0,536 - 0,690), tính chung là 0,588 (0,543 - 0,633). So với các biến khác trong nghiên cứu, tỷ số apoB/apoA-I là một chỉ số tốt hơn trong xác định nguy cơ ICAS [13].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ số apoB/apoA-I tại giá trị cắt là 0,965; độ nhạy 63% và độ đặc hiệu 55% có giá trị tiên lượng độc lập ICAS. Sự khác biệt về độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị cắt giữa các tác giả là do đặc điểm riêng của đối tượng nghiên cứu (giới tính, độ tuổi, chủng tộc), thiết kế nghiên cứu, phương pháp xét nghiệm, các kỹ thuật chẩn đoán hình ảnh, cách thức phân nhóm nhồi máu não.

5. Kết luận

Nồng độ apolipoprotein A-I, apolipoprotein B huyết tương, tỷ số apolipoprotein B/A-I có sự thay đổi theo tình trạng xơ vữa động mạch não.

Nồng độ apoA-I của bệnh nhân hẹp, tắc 1 vị trí cao hơn của bệnh nhân hẹp, tắc nhiều vị trí với $p < 0,01$. Nồng độ apoB, tỷ số apoB/apoA-I của bệnh nhân hẹp, tắc 1 vị trí thấp hơn của bệnh nhân hẹp, tắc nhiều vị trí có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$ và $p < 0,01$.

Nồng độ apoB, tỷ số apoB/apoA-I của bệnh nhân nhồi máu não do xơ vữa hẹp động mạch trong sọ cao hơn của bệnh nhân nhồi máu não do xơ vữa hẹp động mạch ngoài sọ có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

Có mối tương quan nghịch giữa nồng độ apoA-I ($r = -0,34$, $p < 0,01$), mối tương quan thuận giữa nồng độ apoB ($r = 0,35$, $p < 0,01$), tỷ số apoB/apoA-I ($r = 0,41$, $p < 0,01$) với % hẹp lòng mạch trên bệnh

nhân nhồi máu não do xơ vữa mạch máu lớn.

Tỷ số apoB/apoA-I là yếu tố tiên lượng độc lập xơ vữa hẹp, tắc động mạch trong số bệnh nhân nhồi máu não với OR = 3,534 (KTC 95%: 1,074 - 11,632; p<0,05). Giá trị cắt là 0,965 (độ nhạy: 63%; độ đặc hiệu: 55%).

Tài liệu tham khảo

1. Kostapanos MS, Christogiannis LG, Bika E et al (2010) *Apolipoprotein B-to-A1 ratio as a predictor of acute ischemic nonembolic stroke in elderly subjects.* J Stroke Cerebrovasc Dis 19: 497-502.
2. Wang Y, Zhao X, Liu L et al (2014) *Prevalence and outcomes of symptomatic intracranial large artery stenoses and occlusions in China: The Chinese Intracranial Atherosclerosis (CICAS) study.* Stroke 45(3): 663-669.
3. Schmidt C, Wikstrand J (2009) *High apoB/apoA-I ratio is associated with increased progression rate of carotid artery intima-media thickness in clinically healthy 58-year-old men: Experiences from very long-term follow-up in the AIR study.* Atherosclerosis 205: 284-289.
4. Park JH, Hong KS, Lee EJ et al (2011) *High levels of apolipoprotein B/AI ratio are associated with intracranial atherosclerotic stenosis.* Stroke 42: 3040-3046.
5. Adams HP, Bendixen BH, Kappelle LJ et al (1993) *Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment.* Stroke 24(1): 35-41.
6. Owen BS, Gregg JJ, Michael JL et al (2000) *A standardized method for measuring intracranial arterial stenosis.* American Journal of Neuroradiology 21(4): 643-646.
7. U-King-Im JM, Trivedi RA, Cross JJ et al (2004) *Measuring carotid stenosis on contrast-enhanced magnetic resonance angiography: Diagnostic performance and reproducibility of 3 different methods.* Stroke 35(9): 2083-2088.
8. Li MM, Lin YY, Huang YH et al (2015) *Association of apolipoprotein A1, B with stenosis of intracranial and extracranial arteries in patients with cerebral infarction.* Clin Lab 61(11): 1727-1735.
9. Fahmy EM, El Awady MAE, Sharaf SAA et al (2020) *Apolipoproteins A1 and B and their ratio in acute ischemic stroke patients with intracranial and extracranial arterial stenosis: An Egyptian study Ebtesam Mohammed.* Egypt J Neurol Psychiatry Neurosurg 56: 115.
10. Sun Y, Hou XH, Wang DD (2019) *Apolipoprotein B/AI ratio as an independent risk factor for intracranial atherosclerotic stenosis.* [Aging \(Albany NY\)](#) 11(17): 6851-6862.
11. Cuomo S, Guarini P, Gaeta G et al (2002) *Increased carotid intima-media thickness in children-adolescents, and young adults with a parental history of premature myocardial infarction.* Eur Heart J 23(17): 1345-1350.
12. Hamsten A, Walldius G, Szamosi A et al (1986) *Relationship of angiographically defined coronary artery disease to serum lipoproteins and apolipoproteins in young survivors of myocardial infarction.* Circulation 73(6): 1097-1110.
13. Yang WS, Li R, Shen YQ et al (2020) *Importance of lipid ratios for predicting intracranial atherosclerotic stenosis.* Lipids in Health and Disease 19: 160.

