

# NGHIÊN CỨU SỰ BIẾN ĐỔI NỒNG ĐỘ LP-PLA2, APO A-I, APO B, TỶ SỐ APO B/APO A-I HUYẾT THANH TRONG BỆNH ĐỘNG MẠCH VÀNH

Vũ Anh Tuấn, Nguyễn Thị Hà Giang và Đặng Thị Ngọc Dung<sup>✉</sup>

Trường Đại học Y Hà Nội

*Lipoprotein-associated phospholipase A2, apolipoprotein A-I, apolipoprotein B đã được chứng minh tham gia vào quá trình hình thành các mảng xơ vữa động mạch trong bệnh động mạch vành. Mặt khác, tỷ số apo B/apo A-I còn thể hiện sự cân bằng giữa các hạt cholesterol giàu apo B gây xơ vữa và các hạt cholesterol giàu apo A-I chống xơ vữa. Nghiên cứu sự biến đổi nồng độ Lp-PLA2, apo A-I, apo B, tỷ số apo B/apo A-I huyết thanh ở 105 đối tượng có bệnh động mạch vành với mức độ hẹp động mạch vành  $\geq 50\%$  (nhóm bệnh) và 110 đối chứng. Kết quả: Nhóm bệnh có nồng độ Lp-PLA2, apoB, tỷ số apo B/apo A-I cao hơn nhóm chứng và nồng độ apo A-I thấp hơn nhóm chứng ( $p < 0,001$ ). Phối hợp Lp-PLA2, apo A-I và apo B cho giá trị tốt nhất trong chẩn đoán mức độ nghiêm trọng của bệnh động mạch vành với AUC là 0,986 (khoảng tin cậy 95%: 0,974 - 0,997), độ nhạy 98,1%, độ đặc hiệu 90,9%. Vì vậy, nồng độ Lp-PLA2, apo A-I, apo B có thể có giá trị cao trong dự báo sớm nguy cơ xơ vữa và chẩn đoán mức độ nghiêm trọng của bệnh động mạch vành.*

**Từ khóa:** apo A-I, apo B, Lp-PLA2, bệnh động mạch vành.

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Theo Tổ chức Y tế thế giới, bệnh tim mạch là nguyên nhân tử vong hàng đầu trên toàn thế giới. Ước tính có khoảng 17,9 triệu người chết vì bệnh tim mạch vào năm 2016, chiếm 31% tổng số ca tử vong toàn cầu.<sup>1</sup> Trong đó, bệnh động mạch vành (BĐMV) gây ra khoảng 7 triệu ca tử vong và 129 triệu ca khuyết tật hàng năm mỗi năm.<sup>2</sup> Ở Việt Nam, theo thống kê của Bộ Y tế năm 2017, tỷ lệ tử vong của bệnh tim mạch là 200000 người chiếm 33% tổng số ca tử vong, gấp 2 lần số tử vong do ung thư và gấp 10 lần số tử vong vì tai nạn giao thông.<sup>3</sup>

Nguyên nhân phổ biến nhất của BĐMV là xơ vữa động mạch, vì vậy để giảm gánh nặng của BĐMV, việc dự đoán nguy cơ xơ vữa động mạch và xác định mức độ nghiêm trọng của BĐMV

là rất quan trọng.<sup>2,3,4</sup> Lipoprotein-associated phospholipase A2 (Lp-PLA2) là enzym không phụ thuộc canxi chủ yếu do đại thực bào và tế bào bọt tiết vào máu. Khi xảy ra tình trạng stress oxy hóa, một nhóm acyl gắn ở vị trí sn -2 của phospholipid trên LDL-C bị oxy hóa trở nên nhạy cảm với tác dụng thủy phân của Lp-PLA2, bị phân cắt thành lysophosphatidylcholine (LysoPC) và axit béo bị oxy hóa (oxFA) là các chất gây viêm mạch.<sup>7</sup> Ngoài ra, LysoPC còn góp phần sinh ra các loại gốc oxy hóa tự do (superoxide), bằng cách hoạt hóa enzym nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxydase (NADPH oxydase) và enzym nitric oxide synthase (NOS) của tế bào nội mô. Thông qua cơ chế này, Lp-PLA2 làm gia tăng sản xuất superoxide và nitric oxide, do đó làm rối loạn nội mô thành mạch, thúc đẩy sự phát sinh xơ vữa và mất ổn định mảng bám, làm tăng tỷ lệ tử vong ở bệnh nhân mắc BĐMV.<sup>8</sup> Lp-PLA2 là chất chỉ điểm sinh học đang được nghiên cứu trong chẩn đoán xơ vữa động mạch, cho kết quả độ nhạy (88,6%) và độ

Tác giả liên hệ: Đặng Thị Ngọc Dung

Trường Đại học Y Hà Nội

Email: dzunghmu@gmail.com

Ngày nhận: 05/04/2021

Ngày được chấp nhận: 15/04/2021

đặc hiệu cao (91%).<sup>9,10</sup> Ưu điểm của Lp-PLA2 là: chất chỉ điểm viêm đặc hiệu cho mạch máu, độ biến thiên sinh học thấp, không phụ thuộc khối lượng mỡ cơ thể, và tham gia trực tiếp vào sự hình thành mảng xơ vữa động mạch.<sup>11</sup>

Trong các yếu tố nguy cơ của BDMV, rối loạn lipid máu là yếu tố nguy cơ thường gặp nhất và có thể can thiệp thay đổi được. Rối loạn lipid máu được xác định là tình trạng nồng độ cholesterol toàn phần (TC), triglyceride (TG), LDL-C cao hay nồng độ HDL-C thấp hơn các giá trị bình thường trong huyết tương.<sup>12</sup> Apolipoprotein A-I (apo A-I) là thành phần protein lớn nhất của HDL, chiếm khoảng 70% protein HDL. Apo A-I có khả năng ngăn chặn quá trình oxy hóa của phân tử LDL-C thông qua cơ chế hoạt động của enzyme lecithin cholesterol acyl transferase (LCAT) - là chất trung gian vận chuyển cholesterol từ tế bào đến các phân tử HDL-C rồi vận chuyển ngược trở về gan, cuối cùng đào thải qua ruột, làm hạn chế sự tích tụ cholesterol dẫn tới giảm quá trình hình thành xơ vữa động mạch. Apolipoprotein B (apo B) là thành phần cấu trúc chính của VLDL, IDL, LDL thông qua đó phản ánh tổng số thành phần lipoprotein gây xơ vữa.<sup>13</sup> Nhiều nghiên cứu lâm sàng và dịch tễ học đã chỉ ra rằng tỷ lệ apo B/apo A-I là một dấu hiệu tốt hơn cho bệnh tim mạch so với chỉ số lipid và lipoprotein hoặc tỷ lệ của chúng.<sup>14,15</sup> Tỷ lệ apo B/apo A-I có thể phân biệt giữa bệnh nhân mắc BDMV và những người không mắc bệnh, ngay cả khi bệnh nhân BDMV có mức lipid bình thường.<sup>16</sup> Như vậy, apo A-I, apo B, tỷ số apo B/apo A-I là một dấu ấn quan trọng trong xác định sớm nguy cơ xơ vữa mạch vành.

Tuy nhiên, ở Việt Nam, các xét nghiệm apo A-I, apo B và đặc biệt là Lp-PLA2 huyết thanh chưa được sử dụng trên lâm sàng để dự báo sớm nguy cơ xơ vữa động mạch và chẩn đoán mức độ nghiêm trọng của BDMV. Vì vậy, chúng tôi đã tiến hành nghiên cứu sự biến đổi nồng độ

Lp-PLA2, apo A-I, apo B, tỷ lệ apo B/apo A-I huyết thanh và đánh giá giá trị dự báo sớm nguy cơ xơ vữa và chẩn đoán mức độ nghiêm trọng của BDMV thông qua các xét nghiệm đơn độc và kết hợp ở các đối tượng mắc BDMV.

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

### 1. Đối tượng

**Tiêu chuẩn lựa chọn:**

**Nhóm bệnh:**

- Bệnh nhân được chẩn đoán bệnh động mạch vành (đau thắt ngực ổn định, đau thắt ngực không ổn định, nhồi máu cơ tim):

+ Chẩn đoán đau thắt ngực: Theo tiêu chuẩn American College of Cardiology/American Heart Association - ACC/AHA 2019.

+ Chẩn đoán nhồi máu cơ tim cấp: Theo tiêu chuẩn European Society of Cardiology - ESC 2015.

- Bệnh nhân được chụp động mạch vành qua da cho kết quả mức độ hẹp động mạch vành  $\geq 50\%$  phân loại theo tiêu chuẩn Society of Cardiovascular Computed Tomography - SCCT 2016.

**Nhóm chứng:**

- Bệnh nhân mắc bệnh động mạch vành có kết quả chụp động mạch vành qua da với mức độ hẹp động mạch vành  $< 50\%$ .

**Tiêu chuẩn loại trừ**

- Đang sử dụng thuốc hạ lipid máu.
- Bệnh cơ tim nguyên phát, viêm nội tâm mạc, hoặc bệnh van tim nặng.
- Bệnh viêm động mạch vành hoặc các bệnh có thể gây hẹp động mạch vành không do xơ vữa.
- Bệnh tự miễn dịch.
- Bệnh truyền nhiễm cấp tính hoặc mãn tính trong vòng 2 tuần trước khi tham gia nghiên cứu.
- Suy gan hoặc suy thận.
- Ung thư.

**Địa điểm và thời gian nghiên cứu**

Bệnh viện Bạch Mai và Bệnh viện Đại Học Y Hà Nội từ tháng 5 năm 2019 đến tháng 7 năm 2020.

**2. Phương pháp****Thiết kế nghiên cứu**

Nghiên cứu mô tả cắt ngang

**Cỡ mẫu**

$$n = Z_{1-\alpha/2}^2 \frac{S^2}{(X \cdot \epsilon)^2}$$

Dựa vào nghiên cứu của N.S.Dange năm 2011 với  $Z = 1,96$ , khoảng sai lệch tương đối  $\epsilon = 0,4$ .<sup>17</sup> Cỡ mẫu  $n = 215$ , bao gồm 105 nhóm bệnh, 110 nhóm chứng.

**Quy trình nghiên cứu**

Các đối tượng của nhóm bệnh và nhóm chứng được lấy 4 ml máu tĩnh mạch cho vào ống nghiệm không có chất chống đông. Ly tâm mẫu máu ở tốc độ 3500 vòng/phút trong 10 phút, tách lấy huyết thanh bảo quản ở nhiệt độ  $-20^\circ\text{C}$ , ổn định trong 6 tháng. Mẫu chỉ được rã đông duy nhất một lần trước khi thực hiện xét nghiệm.

**Kỹ thuật xét nghiệm**

Xét nghiệm apo A-I, apo B huyết thanh

được thực hiện trên máy Abbott Alinity (Abbott, USA) theo nguyên lý miễn dịch đo độ đục.

Xét nghiệm Lp-PLA2 huyết thanh được thực hiện trên máy Maglumi 800 (Snibe, China) theo phương pháp miễn dịch hóa phát quang.

Các máy được xác nhận phương pháp và kiểm soát chất lượng trước khi sử dụng.

**3. Xử lý số liệu**

Số liệu được phân tích trên phần mềm IBM SPSS Statistics 26.0 (IBM, USA).

**4. Đạo đức nghiên cứu**

Đề tài đã được phê duyệt bởi Hội đồng Đạo đức trường Đại học Y Hà Nội theo chứng nhận chấp thuận số 02/GCN-HĐĐĐNCYSH-ĐHYHN cấp ngày 25/11/2019 và số 112/GCN-HĐĐĐNCYSH-ĐHYHN cấp ngày 30/6/2020. Quá trình thực hiện nghiên cứu đã tuân thủ tuyệt đối các yếu tố đạo đức trong nghiên cứu y sinh học.

**III. KẾT QUẢ**

Không có sự khác biệt về tuổi, giới, chỉ số khối cơ thể (BMI), tình trạng mắc đái tháo đường, tăng huyết áp giữa hai nhóm đối tượng nghiên cứu (Bảng 1).

**Bảng 1. Đặc điểm một số yếu tố nguy cơ tim mạch.**

Đặc điểm	Nhóm bệnh (n=105)	Nhóm chứng (n=110)	p
Tuổi (năm, $\pm$ SD)	68,77 $\pm$ 9,97	65,91 $\pm$ 12,22	0,062
Giới (nam, n, %)	66 (62,9)	66 (60,0)	0,677
BMI (kg/m <sup>2</sup> , $\pm$ SD)	22,81 $\pm$ 2,98	22,60 $\pm$ 3,07	0,618
Đái tháo đường (có, %)	22 (21,0)	15 (13,6)	0,206
Tăng huyết áp (có, %)	49 (46,7)	43 (39,1)	0,262

Nồng độ nồng độ Lp-PLA2, apo B, tỷ lệ apo B/apo A-I ở nhóm bệnh cao hơn nhóm chứng, trong khi nồng độ apo A-I nhóm bệnh thấp hơn nhóm chứng, với  $p < 0,001$  ở tất cả các trường hợp (Bảng 2).

**Bảng 2. Nồng độ Lp-PLA2, apo A-I, Apo B, tỷ số apo B/apo A-I.**

Chỉ số	Nhóm bệnh (n=110) (±SD)	Nhóm chứng (n=110) (±SD)	p
Lp-PLA2 (ng/ml)	293,51 ± 75,41	144,52 ± 49,86	0,000*
apo A-I (mg/dl)	122,64 ± 17,71	142,10 ± 25,40	0,000*
apo B (mg/dl)	118,08 ± 33,82	88,30 ± 24,18	0,000*
apo B/apo A-I	0,97 ± 0,29	0,63 ± 0,16	0,000*

Nồng độ Lp-PLA2, apo B, tỷ lệ apo B/apo A-I có sự tăng dần tương ứng với số lượng nhánh động mạch vành bị tổn thương. Trong khi đó, nồng độ apo A-I là giảm dần khi có sự gia tăng về số lượng nhánh động mạch vành bị tổn thương, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê, với  $p < 0,01$  ở tất cả các trường hợp (Bảng 3).

**Bảng 3. Nồng độ Lp-PLA2, apo A-I, apo B, tỷ số apo B/apo A-I theo số lượng nhánh động mạch vành hẹp**

Chỉ số	Số nhánh động mạch vành tổn thương			p
	1 nhánh (n=35)	2 nhánh (n=38)	3 nhánh (n=32)	
Lp-PLA2 (ng/ml) (±SD)	158,44 ± 54,92	271,71 ± 46,26	368,27 ± 63,63	0,000*
apo A-I (mg/dl) (±SD)	138,91 ± 34,66	122,69 ± 18,72	121,47 ± 19,08	0,000*
apo B (mg/dl) (±SD)	97,53 ± 32,29	110,67 ± 34,25	112,83 ± 29,19	0,008*
apo B/apo A-I (±SD)	0,72 ± 0,26	0,92 ± 0,31	0,94 ± 0,28	0,000*

Nồng độ Lp-PLA2, apo B, tỷ lệ apo B/apo A-I có sự tăng dần tương ứng với mức độ tổn thương động mạch vành theo thang điểm Gensini. Trong khi đó, nồng độ apo A-I ở giảm dần theo mức độ tổn thương động mạch vành theo thang điểm Gensini, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê, với  $p < 0,001$  ở tất cả các trường hợp (Bảng 4).

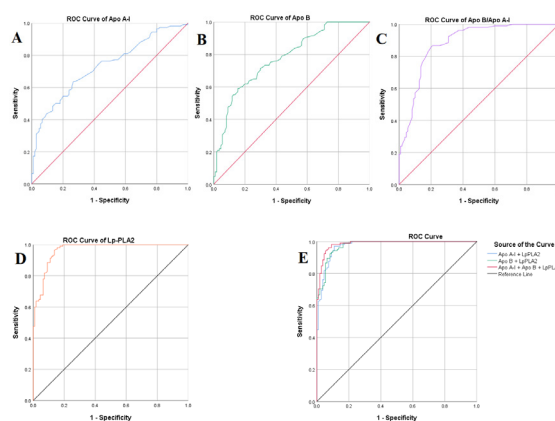
**Bảng 4. Nồng độ Lp-PLA2, apo A-I, apo B, tỷ số apo B/apo A-I với mức độ tổn thương động mạch vành tính theo điểm Gensini**

Chỉ số	Mức độ tổn thương động mạch vành			p
	Nhẹ (<20 điểm) (n=141)	Trung Bình (20-40 điểm) (n=52)	Nặng (>40 điểm) (n=22)	
Lp-PLA2 (ng/ml) (±SD)	171,87 ± 74,76	288,13 ± 67,84	340,95 ± 84,37	0,000*
apo A-I (mg/dl) (±SD)	137,08 ± 25,31	125,33 ± 19,23	121,05 ± 17,16	0,000*
apo B (mg/dl) (±SD)	93,14 ± 28,30	119,75 ± 29,96	125,05 ± 39,88	0,000*
apo B/apo A-I (±SD)	0,70 ± 0,23	0,97 ± 0,29	1,04 ± 0,34	0,000*

Phân tích đường cong ROC cho giá trị AUC của Lp-PLA2, apo A-I, apo B, apo B/apo A-I tương ứng là 0,965; 0,732; 0,779; 0,884, với cut-off tương ứng là 192,0 ng/ml, 130,5 mg/dl, 109,5 mg/dl, 0,725. Tại các ngưỡng cut-off này, tỷ số apo B/apo A-I và Lp-PLA2 đều có giá trị chẩn đoán tốt mức độ nghiêm trọng của BDMV, đặc biệt là Lp-PLA2 cho giá trị chẩn đoán đơn độc tốt nhất với AUC 0,965, độ nhạy cao nhất 98,1% và độ đặc hiệu cũng là cao nhất 84,5%. Trong số các mô hình hồi quy logistic với 2 chỉ số, sự kết hợp của tỷ số apo B/apo A-I và Lp-PLA2 có giá trị chẩn đoán tốt với AUC là 0,984 (95% CI: 0,971-0,996) và độ nhạy, độ đặc hiệu tương ứng là 96,2% và 92,7%. Khi kết hợp 3 chỉ số apo A-I, apo B và Lp-PLA2 với nhau có giá trị chẩn đoán tốt nhất với giá trị AUC là 0,986 (95% CI: 0,974-0,997) với độ nhạy, độ đặc hiệu tương ứng là 98,1% và 90,9% (Bảng 5 và Biểu đồ 1).

**Bảng 5. Giá trị chẩn đoán của các chỉ số**

	AUC	95% CI	Cut-off	Sens %	Spec %	p
<b>Xét nghiệm đơn độc</b>						
Lp-PLA2 (ng/ml)	0,965	0,945-0,986	192,0	98,1	84,5	0,000*
apo A-I (mg/dl)	0,732	0,665-0,798	130,5	63,6	73,3	0,000*
apo B (mg/dl)	0,779	0,718-0,840	109,5	59,0	84,5	0,000*
apo B/ apo A-I	0,884	0,839-0,928	0,725	86,7	79,1	0,000*
<b>Xét nghiệm kết hợp 2 chỉ số</b>						
apo A-I + apo B	0,889	0,846-0,932	-	83,8	81,8	0,000*
apo A-I + Lp-PLA2	0,974	0,956-0,991	-	97,1	89,1	0,000*
apo B + Lp-PLA2	0,976	0,960-0,991	-	94,3	90,0	0,000*
apo B/apo A-I + Lp-PLA2	0,984	0,971-0,996	-	96,2	92,7	0,000*
<b>Xét nghiệm kết hợp 3 chỉ số</b>						
apo A-I + apo B + apo B/apo A-I	0,886	0,842-0,930	-	81,9	83,6	0,000*
apo A-I + apo B + Lp-PLA2	0,986	0,974-0,997	-	98,1	90,9	0,000*



**Biểu đồ 1. Đường cong ROC của các chỉ số đơn độc và kết hợp**

#### IV. BÀN LUẬN

Sự phát triển của BDMV có liên quan chặt chẽ đến phản ứng viêm, quá trình hình thành và phát triển mảng xơ vữa động mạch, điều này đã được chứng minh bởi nhiều nghiên cứu trước đây. Với vai trò là một loại enzyme được tách ra chủ yếu từ các mảng xơ vữa động mạch, được tạo ra các tế bào viêm và lưu thông trong máu, Lp-PLA2 được coi là một dấu ấn sinh học đầy hứa hẹn để dự đoán sớm nguy cơ và mức độ nghiêm trọng BDMV.<sup>18,19</sup> Một số nghiên cứu cũng chỉ ra rằng sự gia tăng nồng độ Lp-PLA2 trong máu có tương quan chặt chẽ với tỷ lệ mắc hội chứng mạch vành cấp tính. Đồng thời, Lp-PLA2 cũng có thể dự đoán sự tái phát của cơn đau thắt ngực, suy tim, nhồi máu cơ tim và các biến cố tim mạch khác.<sup>20</sup> Do đó, nồng độ Lp-PLA2 trong máu tăng cao có thể góp phần đẩy nhanh sự tiến triển của hẹp động mạch vành cũng như vỡ mảng xơ vữa động mạch. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng ủng hộ các nhận định trên, với mức nồng độ Lp-PLA2 huyết thanh tăng tương ứng với sự gia tăng số lượng nhánh động mạch vành bị tổn thương và mức độ nghiêm trọng của tổn thương động mạch vành tính theo thang điểm Gensini (Bảng 3, Bảng 4).

Rối loạn lipid máu đã được công nhận là một trong những yếu tố nguy cơ chính của BDMV. Với bản chất là phân tử cấu trúc nên các loại lipoprotein vận chuyển lipid trong máu, apo A-I và apo B đã được chứng minh có mối liên quan chặt chẽ của chúng với cơ chế bệnh sinh và nguy cơ của BDMV.<sup>21</sup> Kết quả nghiên cứu chúng tôi cho thấy có mối liên hệ rõ ràng giữa mức độ nghiêm trọng của BDMV (dựa trên số lượng nhánh động mạch vành bị hẹp, thang điểm Gensini) với các chỉ số về nồng độ apo A-I, apo B và tỷ số apo B/apo A-I huyết thanh, cụ thể: nồng độ apo A-I giảm khi số lượng nhánh động mạch vành bị hẹp và mức độ tổn thương

theo thang điểm Gensini tăng lên; ngược lại, nồng độ apo B, tỷ số apo B/apo A-I tăng khi số lượng nhánh động mạch vành bị hẹp và mức độ tổn thương theo thang điểm Gensini tăng lên, với  $p < 0,001$  (Bảng 3, Bảng 4). Kết quả này tương tự với Y. Sáez và cộng sự (2012), Li-Feng Hong và cộng sự (2015).<sup>21,22</sup>

Nghiên cứu của chúng tôi đã xác định được ngưỡng cut-off cho các từng chỉ số xét nghiệm nồng độ Lp-PLA2, apo A-I, apo B và tỷ số apo B/apo A-I tương ứng là 192,0 ng/ml, 130,5 mg/dl, 109,5 mg/dl và 0,725. Trong các chỉ số xét nghiệm đơn độc, tỷ số apo B/apo A-I và nồng độ Lp-PLA2 đều cho thấy giá trị chẩn đoán tốt mức độ nghiêm trọng của BDMV (với giá trị AUC  $\geq 0,8$ ), đặc biệt là nồng độ Lp-PLA2 (AUC 0,965) cho độ nhạy (98,1%) và độ đặc hiệu (84,5%) là tốt hơn (Biểu đồ 1). Kết quả này tốt hơn so với nghiên cứu của Hao Zhang và cộng sự (2020), Sedat Kocak và cộng sự (2016) sử dụng phương pháp ELISA.<sup>10,23</sup>

Kết hợp nhiều chỉ số xét nghiệm vào chẩn đoán bệnh đã và đang là xu thế tất yếu của nhiều bệnh lý hiện nay, chúng đem lại hiệu quả cao hơn so với việc chỉ sử dụng đơn lẻ các xét nghiệm. Đặc biệt, trong BDMV, các nghiên cứu trước đây thường sử dụng kết hợp các chỉ số nồng độ apo A-I, apo B, tỷ số apo B/apo A-I với nhau hay chỉ đơn độc sử dụng Lp-PLA2 trong việc đánh giá BDMV, nghiên cứu của chúng tôi là nghiên cứu đầu tiên đưa ra sự kết hợp giữa các chỉ số apo A-I, apo B, tỷ số apo B/apo A-I và Lp-PLA2 trong dự đoán sớm nguy cơ xơ vữa và chẩn đoán mức độ nghiêm trọng của BDMV. Mặt khác, xét nghiệm Lp-PLA2 huyết thanh của chúng tôi sử dụng phương pháp miễn dịch hóa phát quang, đây là kỹ thuật có độ nhạy và độ chính xác cao hơn các kỹ thuật xét nghiệm hóa sinh thông thường khác. Với việc kết hợp 2 chỉ số thì sự kết hợp của tỷ lệ apo B/apo A-I

và Lp-PLA2 cho thấy giá trị chẩn đoán mức độ nghiêm trọng của BĐMV tốt hơn so với chỉ sử dụng đơn độc tỷ lệ apo B/apo A-I hay Lp-PLA2. Khi chúng tôi sử dụng kết hợp cả 3 chỉ số apo A-I, apo B và Lp-PLA2 với nhau, giá trị chẩn đoán đạt tối ưu nhất (với AUC là 0,986, 95% CI: 0,974-0,997, độ nhạy 98,1%, độ đặc hiệu là 90,9% (Biểu đồ 1). Điều này chỉ ra rằng hầu hết các kết quả dương tính giả và âm tính giả thu được bằng từng xét nghiệm đơn lẻ có thể được sửa chữa bằng mô hình hồi quy logistic đa biến với 3 chỉ số, mang lại giá trị cao nhất trong dự báo nguy cơ xơ vữa động mạch vành và chẩn đoán mức độ nghiêm trọng của BĐMV.

## V. KẾT LUẬN

Nồng độ Lp-PLA2, apo B, tỷ số apo B/apo A-I đều tăng cao ở nhóm bệnh, trong khi nồng độ apo A-I nhóm bệnh thấp hơn nhóm đối chứng. Các chỉ số xét nghiệm đơn độc đều có giá trị trong chẩn đoán mức độ nghiêm trọng của BĐMV, trong số đó, tỷ số apo B/apo A-I và Lp-PLA2 là hai xét nghiệm có giá trị tốt. Đặc biệt, khi kết hợp cả 3 chỉ số Lp-PLA2, apo A-I, apo B với nhau mang lại giá trị tốt nhất trong dự báo nguy cơ xơ vữa động mạch và chẩn đoán mức độ nghiêm trọng của BĐMV.

### Lời cảm ơn

Nhóm tác giả xin gửi lời cảm ơn đến các thầy cô và quý đồng nghiệp tại Bệnh viện Bạch Mai, Bệnh viện Đại học Y Hà Nội, Bộ môn Hóa sinh trường Đại học Y Hà Nội đã giúp đỡ chúng tôi hoàn thành nghiên cứu này.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. WHO. Cardiovascular diseases (CVDs). WHO. *Published online May 17, 2017.*

2. Ralapanawa U, Sivakanesan R. Epidemiology and the Magnitude of Coronary Artery Disease and Acute Coronary Syndrome: A Narrative Review. *J Epidemiol Glob Health.*

*Published online January 2021. doi:10.2991/jegh.k.201217.001.*

3. Nguyễn Ngọc Quang. Dự phòng bệnh tim mạch đúng cách - Bệnh không lây. *Sở Y Tế Hà Nội. 2019.*

4. Fan R, Zhang N, Yang L, Ke J, Zhao D, Cui Q. AI-based prediction for the risk of coronary heart disease among patients with type 2 diabetes mellitus. *Sci Rep.* 2020;10(1):14457. doi:10.1038/s41598-020-71321-2.

5. Skelly AC, Hashimoto R, Buckley DI, et al. Noninvasive Testing for Coronary Artery Disease. *Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2016. Accessed March 28, 2021.*

6. David I Feldman, Richard A Ferraro, Garima Sharma. Determining the Role of Coronary Artery Disease Severity Measured by Coronary CTA in ASCVD Risk Management. *Am Coll Cardiol. Published online July 20, 2020.*

7. Koenig Wolfgang, Twardella Dorothee, Brenner Hermann, Rothenbacher Dietrich. Lipoprotein-Associated Phospholipase A2 Predicts Future Cardiovascular Events in Patients With Coronary Heart Disease Independently of Traditional Risk Factors, Markers of Inflammation, Renal Function, and Hemodynamic Stress. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2006;26(7):1586-1593. doi:10.1161/01.ATV.0000222983.73369.c8.

8. Maiolino G, Bisogni V, Rossitto G, Rossi GP. Lipoprotein-associated phospholipase A2 prognostic role in atherosclerotic complications. *World J Cardiol.* 2015;7(10):609-620. doi:10.4330/wjc.v7.i10.609.

9. Sg S, S S, A B, et al. The role of Lp-PLA2 and biochemistry parameters as potential biomarkers of coronary artery disease in Asian South-Indians: a case-control study. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2017;7(6):589-597. doi:10.21037/cdt.2017.08.13.

10. Kocak S, Ertekin B, Girisgin AS, et al. Lipoprotein-associated phospholipase-A2 activity and its diagnostic potential in patients with acute coronary syndrome and acute ischemic stroke. *Turk J Emerg Med.* 2016;17(2):56-60. doi:10.1016/j.tjem.2016.10.001.
11. Colley KJ, Wolfert RL, Cobble ME. Lipoprotein associated phospholipase A2: role in atherosclerosis and utility as a biomarker for cardiovascular risk. *EPMA J.* 2011;2(1):27-38. doi:10.1007/s13167-011-0063-4.
12. Opoku S, Gan Y, Fu W, et al. Prevalence and risk factors for dyslipidemia among adults in rural and urban China: findings from the China National Stroke Screening and prevention project (CNSSPP). *BMC Public Health.* 2019;19(1):1500. doi:10.1186/s12889-019-7827-5.
13. Feingold KR. Introduction to Lipids and Lipoproteins. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al., eds. *Endotext. MDText.com, Inc.*; 2000. Accessed March 24, 2021.
14. Schmidt C, Fagerberg B, Wikstrand J, Hulthe J. apoB/apoA-I ratio is related to femoral artery plaques and is predictive for future cardiovascular events in healthy men. *Atherosclerosis.* 2006;189(1):178-185. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2005.11.031.
15. Schianca GPC, Pedrazzoli R, Onolfo S, et al. ApoB/apoA-I ratio is better than LDL-C in detecting cardiovascular risk. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2011;21(6):406-411. doi:10.1016/j.numecd.2009.11.002.
16. Walldius G, Jungner I. The apoB/apoA-I ratio: a strong, new risk factor for cardiovascular disease and a target for lipid-lowering therapy – a review of the evidence. *J Intern Med.* 2006;259(5):493-519. doi:10.1111/j.1365-2796.2006.01643.x.
17. N.S. Dange, , Abhay Nagdeote, , kedar Deshpande. Serum apolipoprotein AI & B, lipoprotein, lipids levels in Indian patients with angiographically defined coronary artery disease. *Int J Pharm Biol Sci.* 2011;1(3):255-264.
18. Wilensky RL, Macphee CH. Lipoprotein-associated phospholipase A(2) and atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol.* 2009;20(5):415-420. doi:10.1097/MOL.0b013e3283307c16.
19. Cai A, Zheng D, Qiu R, Mai W, Zhou Y. Lipoprotein-associated phospholipase A2 (Lp-PLA(2)): a novel and promising biomarker for cardiovascular risks assessment. *Dis Markers.* 2013;34(5):323-331. doi:10.3233/DMA-130976.
20. Alexander Thompson, Pei Gao, Lia Orfei. Lipoprotein-associated phospholipase A2 and risk of coronary disease, stroke, and mortality: collaborative analysis of 32 prospective studies - *The Lancet. The Lancet. Published online* 2010.
21. Sáez Y, Vacas M, Santos M, et al. Relation of High-Density Lipoprotein Cholesterol and Apoprotein A1 Levels with Presence and Severity of Coronary Obstruction. *ISRN Vasc Med.* 2012;2012:e451730. doi:10.5402/2012/451730.
22. Hong L-F, Yan X-N, Fan Y, et al. Is the ratio of apoB/apoA-1 the best predictor for the severity of coronary artery lesions in Chinese diabetics with stable angina pectoris? An assessment based on Gensini scores. *J Geriatr Cardiol JGC.* 2015;12(4):402-409. doi:10.11909/j.issn.1671-5411.2015.04.012.
23. Zhang H, Gao Y, Wu D, Zhang D. The relationship of lipoprotein-associated phospholipase A2 activity with the seriousness of coronary artery disease. *BMC Cardiovasc Disord.* 2020;20. doi:10.1186/s12872-020-01580-4.



## Summary

### **STUDY ON MODIFICATION OF LP-PLA2, APO A-I, APO B, RATIO APO B / APO A-I IN SERUM IN PATIENTS WITH CORONARY ARTERY DISEASE**

Lipoprotein-associated phospholipase A2, apolipoprotein A-I, and apolipoprotein B have been shown to be involved in the formation of atherosclerotic plaques in coronary artery disease. Other way, the apo B/apo A-I ratio also shows a balance between the atherosclerotic apo B-rich cholesterol particles and the anti-atherosclerotic apo A-I cholesterol particles. Study on the modification of concentrations of Lp-PLA2, apo AI, apo B, the ratio of apo B/apo AI in serum in 105 subjects with coronary artery disease, degree of coronary stenosis  $\geq 50\%$  (disease group) and 110 control. Results: The patient group had higher concentrations of Lp-PLA2, apoB, apo B/apo A-I ratio than the control group, but the apo A-I concentration was lower than the control group ( $p < 0.001$ ). The combination of Lp-PLA2, apo A-I and apo B gave the best value in diagnosing the severity of coronary artery disease was 0.986, sensitivity 98.1%, specificity 90.9%. Therefore, Lp-PLA2, apo A-I, apo B concentrations may be of high value in the early prediction of atherosclerosis risk and in diagnosing the severity of coronary artery disease.

**Keywords:** Lipoprotein-associated phospholipase A2 (Lp-PLA2), apolipoprotein A-I (apo A-I), apolipoprotein B (apo B), apo B/apo A-I ratio, coronary artery disease (CAD).