

KHẢO SÁT NỒNG ĐỘ LIPOPROTEIN (A) Ở BỆNH NHÂN CÓ BỆNH ĐỘNG MẠCH VÀNH DO XƠ VỮA

Thái Thị Phương Thảo¹, Trương Thanh Hương², Trần Huy Thịnh²

TÓM TẮT

Nghiên cứu mô tả cắt ngang 450 đối tượng có chẩn đoán hội chứng động mạch vành mạn tại bệnh viện Hữu Nghị, chia thành hai nhóm: nhóm I (150 đối tượng có hẹp động mạch vành < 50%), nhóm II (300 đối tượng có hẹp động mạch vành ≥ 50%). Xét nghiệm nồng độ lipoprotein (a) tại khoa Hóa sinh bệnh viện Bạch Mai. Kết quả cho thấy nồng độ lipoprotein (a) là đại lượng phân bố không chuẩn, ở nhóm II có nồng độ lipoprotein (a) ($33,22 \pm 50$ nmol/l) cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm I ($22,99 \pm 32,25$ nmol/l). Nồng độ lipoprotein (a) là một yếu tố nguy cơ của bệnh động mạch vành do xơ vữa với OR: 1,008; 95%CI: 1,003-1,014.

Từ khóa: Lipoprotein (a), bệnh động mạch vành do xơ vữa

SUMMARY

STUDY OF LIPOPROTEIN (A) CONCENTRATIONS IN PATIENTS WITH ATHEROSCLEROTIC CORONARY ARTERY DISEASE

A cross-sectional descriptive study of 450 subjects with a diagnosis of chronic coronary artery syndrome at Huu Nghi hospital, divided into two groups: group I (150 subjects with coronary artery stenosis < 50%), group II (300 subjects with coronary artery stenosis ≥ 50%). Lipoprotein (a) concentration was test at the department of Biocheminty, Bach Mai hospital. The results show that lipoprotein (a) concentration is a non-standard distribution, in group II, lipoprotein (a) concentration ($33,22 \pm 50$ nmol/l) was statistically significantly higher than in group I ($22,99 \pm 32,25$ nmol/l). Lipoprotein (a) is a risk factor for atherosclerotic coronary artery disease with OR: 1,008; 95%CI: 1,003-1,014.

Keywords: Lipoprotein (a), chronic coronary artery syndrome

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh động mạch vành (ĐMV) là nguyên nhân hàng đầu gây tử vong và tàn phế ở các nước đang phát triển và phát triển; là nguyên nhân của một phần ba các ca tử vong ở người lớn trên 35 tuổi trên toàn thế giới.¹ Cùng với sự tiến bộ của các phương pháp chẩn đoán và điều

trị bệnh động mạch vành cũng như kiểm soát các yếu tố nguy cơ có thể thay đổi được như: các stress tâm lý, hút thuốc lá, béo phì, tình trạng viêm, lối sống ít vận động, rượu bia, tăng huyết áp, rối loạn lipid máu, đái tháo đường nhưng tử vong do bệnh ĐMV vẫn chiếm 14% tử vong toàn cầu.¹ Vì vậy, việc nghiên cứu các yếu tố nguy cơ để cải thiện tiên lượng bệnh ĐMV có vai trò quan trọng trong thực hành lâm sàng hiện nay. Lipoprotein (a) là một hạt Cholesterol trọng lượng phân tử thấp (LDL) có gốc Apo(a) liên kết cộng hóa trị với thành phần ApoB của nó.² Nhiều nghiên cứu trên thế giới hiện nay đã cho thấy lipoprotein (a) là một yếu tố nguy cơ độc lập của bệnh ĐMV do xơ vữa.^{2,3} Ở Việt Nam, còn ít các nghiên cứu về lipoprotein (a), vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu "*Khảo sát nồng độ lipoprotein (a) ở bệnh nhân có bệnh động mạch vành do xơ vữa*".

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu. Bệnh nhân được chẩn đoán hoặc nghĩ đến Hội chứng động mạch vành mạn, được chụp ĐMV và/hoặc chụp mạch vành qua da tại Bệnh viện Hữu Nghị và bệnh viện Bạch Mai.

Tiêu chuẩn loại trừ: Bệnh ĐMV không do xơ vữa: dị tật bẩm sinh, Hội chứng mạch vành cấp, Suy thận giai đoạn cuối và Bệnh nhân bị mắc các bệnh ác tính

2.2. Địa điểm và thời gian nghiên cứu: Bệnh viện Hữu Nghị và viện Tim mạch bệnh viện Bạch Mai. Từ tháng 8/2021 đến tháng 9/2022

2.3. Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu cắt ngang

2.4. Cỡ mẫu nghiên cứu. Áp dụng cỡ mẫu cho nghiên cứu bệnh – chứng không ghép cặp với phần mềm OpenEpi, Version 3.01 (<https://www.openepi.com/SampleSize/SSCC.htm>). Theo Kelsey⁴

$$n1 = \frac{\left(\frac{z_{\alpha} + z_{1-\beta}}{r(p1-p2)}\right)^2}{p1+rp2} \bar{p} \bar{q} (r+1) \quad n2 = r.n1$$

$$\text{Với: } \bar{p} = \frac{p1+rp2}{r+1} \rightarrow \bar{q} = 1-\bar{p}$$

Chúng tôi chọn: r = tỉ lệ bệnh mạch vành có hẹp ĐMV ≥ 50%/hẹp ĐMV < 50% là 2:1; khoảng tin cậy CI 95% và lực mẫu 80%. p1=30,6%, p2=18% (Theo nghiên cứu của Tsimikas S¹³). Từ đó chúng tôi tính ra cỡ mẫu cho nhóm hẹp ĐMV

¹Bệnh viện Hữu Nghị

²Trường Đại học Y Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Thái Thị Phương Thảo

Email: thaithaohp2014@gmail.com

Ngày nhận bài: 14.11.2022

Ngày phản biện khoa học: 12.12.2022

Ngày duyệt bài: 9.01.2023

$\geq 50\%$ là 300, cỡ mẫu cho hẹp ĐMV $< 50\%$ là 150. Tổng số bệnh nhân cần lấy là 450.

2.5. Phương pháp chọn mẫu: Mẫu thuận tiện có đủ điều kiện đến khi đủ cỡ mẫu. Các bệnh nhân được chẩn đoán/nghi ngờ Hội chứng động mạch vành mạn, có chụp ĐMV bằng cắt lớp vi tính 256 dãy và/hoặc chụp ĐMV qua da.

2.6. Các chỉ số và biến số nghiên cứu. Chúng tôi tiến hành thu thập số liệu về tiền sử bệnh tật, khám lâm sàng, xét nghiệm cận lâm sàng, mẫu bệnh án thiết kế sẵn.

- Sinh hóa máu: Cholesterol toàn phần, HDL-C, LDL-C, Triglycerid, glucose; AST, ALT (UI/L); Creatinin ($\mu\text{mol/l}$)

- Xét nghiệm Lipoprotein (a): Bệnh nhân được lấy mẫu tại Bệnh viện Hữu Nghị. Sau đó được quay ly tâm tách lấy huyết tương và bảo quản ở tủ lạnh âm sâu và được thực hiện tại Khoa Sinh hoá – Bệnh viện Bạch Mai. Đơn vị: nmol/l. Nguyên lý xét nghiệm: Xét nghiệm vi hạt đo độ đục miễn dịch tăng cường với Tina-quant Lipoprotein (a) Gen.2 (Latex) (LPA2) Rosch trên hệ thống Cobass.

- Chụp ĐMV bằng máy chụp cắt lớp 256 dãy

GE Healthcare/Chụp ĐMV qua da bằng hệ thống máy chụp mạch Philips tại bệnh viện Hữu Nghị. Đánh giá mức độ hẹp ở các vị trí của LM, LAD, LCx, RCA (%), số lượng và vị trí ĐMV tổn thương.

- Dùng thuốc statin tại thời điểm xuất hiện: Loại thuốc (artovastatin, rosuvastatin, simvastatin), liều thuốc (mg)

2.7. Phân tích và xử lý số liệu. Sử dụng phần mềm thống kê SPSS 16.0. Các biến định tính được tính tỷ lệ phần trăm và kiểm định Chi – Square test hoặc Fisher's exact test (nếu tần số lý thuyết < 5) để tìm sự khác biệt. Biến định lượng được tính giá trị trung bình, độ lệch chuẩn, kiểm định T-test (đối với biến chuẩn) hoặc Mann-Whitney U test (đối với biến không phân bố chuẩn) để so sánh sự khác biệt. Giá trị $p < 0,05$ được coi là có ý nghĩa thống kê. Phân tích hồi quy Logistic, tính tỷ suất chênh OR (CI 95%). Yếu tố có liên quan khi giá trị $p < 0,05$.

2.8. Đạo đức trong nghiên cứu. Nghiên cứu chỉ được tiến hành sau khi đã được thông qua Hội đồng Đạo đức Y học của trường Đại học Y Hà Nội.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 1. Đặc điểm giữa 2 nhóm nghiên cứu

Đặc điểm	Nhóm I (n=150)	Nhóm II (n=300)	p
Tuổi ($\bar{x} \pm SD$)	69,79 \pm 7,94	74,34 \pm 7,07	$< 0,001$
Giới (nam)	102 (68,0%)	226 (75,3%)	$> 0,05$
Tăng huyết áp	109 (73,2%)	271 (90,3%)	$< 0,001$
Đái tháo đường	36 (24,2%)	118 (39,3%)	$< 0,01$
Rối loạn lipid máu	106 (70,7%)	247 (83,2%)	$< 0,01$
Hút thuốc lá	44 (29,3%)	117 (39,0%)	$< 0,05$
Béo phì	38 (25,3%)	80 (26,7%)	$> 0,05$
Cholesterol (mmol/l)	4,84 \pm 1,22	4,39 \pm 1,19	$< 0,001$
Triglycerid (mmol/l)	2,19 \pm 1,77	2,13 \pm 1,66	$> 0,05$
HDL-C (mmol/l)	1,26 \pm 0,30	1,15 \pm 0,29	$< 0,001$
LDL-C (mmol/l)	2,7 \pm 0,96	2,37 \pm 0,97	0,001
Thuốc mỡ máu	84 (56,0%)	222 (74,0%)	$< 0,001$

Nhận xét: Ở nhóm hẹp ĐMV $\geq 50\%$ có tuổi trung bình cao, tỷ lệ tăng huyết áp, đái tháo đường, rối loạn lipid máu, hút thuốc lá cao hơn so với nhóm I có ý nghĩa thống kê. Nồng độ trung bình Cholesterol, HDL-C, LDL-C thấp hơn so với nhóm I có ý nghĩa thống kê. Tỷ lệ điều trị thuốc mỡ máu ở nhóm II cao hơn có ý nghĩa so với nhóm I.

Bảng 2. Nồng độ Lipoprotein (a) của nhóm nghiên cứu

Lipoprotein (a) (nmol/l)	Chung (n = 450)	Nhóm I (n=150)	Nhóm II (n=300)	p
Trung bình	29,81	22,99	33,22	$< 0,05$
Độ lệch chuẩn	45,09	32,25	50,0	
Trung vị	10,8	8,5	12,3	$< 0,05$
Khoảng tứ phân vị	6,7 - 28,3	6,0 - 21,1	6,8 - 30,5	
Giá trị nhỏ nhất	1,7	1,7	1,7	
Giá trị lớn nhất	280,4	186,1	280,4	
Hệ số bất đối xứng	2,64	2,45	2,47	
Hệ số nhọn	7,19	6,4	5,83	

(*p*: Mann-Whitney U test, so sánh 2 nhóm)

Nhận xét: Nồng độ Lipoprotein (a) phân bố không chuẩn. Giá trị trung vị, giá trị trung bình của Lipoprotein (a) ở nhóm II (12,3 (6,8 - 30,5) nmol/l và 33,22 ± 50 nmol/l) cao hơn giá trị trung vị, giá trị trung bình của nhóm I là (8,5 (6,0 - 21,1) nmol/l và 22,99 ± 32,25 nmol/l), có ý nghĩa thống kê với *p* < 0,05.

Bảng 3. Phân tích hồi quy Logistic các yếu tố nguy cơ với hẹp ĐMV ≥ 50%

Yếu tố	B	OR	95%CI	
			Thấp	Cao
Tuổi	0,078	1,082	1,048	1,116
Tăng huyết áp	0,816	2,261	1,247	4,101
Đái tháo đường	0,605	1,832	1,119	2,999
Rối loạn lipid máu	0,297	1,346	0,785	2,307
Hút thuốc lá	0,211	1,235	0,764	1,997
Cholesterol	-0,248	0,781	0,477	1,278
HDL-C	-0,818	0,441	0,200	0,973
LDL-C	0,083	1,087	0,599	1,973
Lipoprotein (a)	0,008	1,008	1,003	1,014

Nhận xét: Theo kết quả phương trình hồi quy Logistic, các yếu tố nguy cơ ĐMV hẹp ≥ 50% do xơ vữa là tuổi (OR: 1,082; 95%CI: 1,048 - 1,116); tăng huyết áp (OR: 2,261; 95%CI: 1,247-4,101), đái tháo đường (OR: 1,832; 95%CI: 1,119-2,999), Lp (a) (OR:1,008; 95%CI: 1,003-1,014).

IV. BÀN LUẬN

Lipoprotein (a) là một lipoprotein tương tự như lipoprotein tỷ trọng thấp (LDL) có chứa một apolipoprotein B100 (Apo-B100), có thêm một phân tử apolipoprotein (a) [Apo (a)] nối với nhau bằng cầu nối disulfua. Lipoprotein (a) là một yếu tố nguy cơ độc lập của bệnh động mạch vành.^{2,5,6} Nồng độ trong huyết tương của Lipoprotein (a) có sự khác biệt giữa các cá nhân, được quyết định do gen, nhưng hầu như không bị ảnh hưởng bởi các yếu tố môi trường và chế độ ăn uống.⁵ Điều trị statin không làm giảm nồng độ lipoprotein (a).⁸

Theo kết quả của chúng tôi, giá trị trung bình của Lipoprotein (a) ở nhóm có hẹp ĐMV ≥ 50% (33,22 ± 50 nmol/l) cao hơn giá trị trung bình của nhóm có hẹp ĐMV < 50% (22,99 ± 32,25 nmol/l), có ý nghĩa thống kê với *p* < 0,05. Kết quả nồng độ trung bình Lipoprotein (a) của chúng tôi thấp hơn so với kết quả của các tác giả Li và cs⁶. Tuy nhiên, kết quả nghiên cứu đều cho thấy, nồng độ trung bình Lipoprotein (a) ở nhóm có ĐMV hẹp ≥ 50% cao hơn nồng độ trung bình Lipoprotein (a) ở nhóm có hẹp ĐMV < 50%, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.

Theo kết quả bảng 3 cho thấy, các yếu tố nguy cơ ĐMV hẹp ≥ 50% do xơ vữa trong nghiên cứu là tuổi (OR: 1,082; 95%CI: 1,048 -

1,116); tăng huyết áp (OR: 2,261; 95%CI: 1,247-4,101), đái tháo đường (OR: 1,832; 95%CI: 1,119-2,999), HDL-C (hệ số B là âm, OR: 0,441; 95%CI: 0,2 - 0,973), Lp (a) (OR:1,008; 95%CI: 1,003-1,014). Nghiên cứu của Li và cs trên 3449 đối tượng trong đó có 2771 đối tượng ở nhóm có hẹp ĐMV ≥ 50% và 678 đối tượng có hẹp ĐMV < 50%, qua phân tích hồi quy Logistic cho thấy yếu tố nguy cơ của bệnh ĐMV do xơ vữa là đái tháo đường (OR: 2,52; 95%CI: 1,08 - 5,86), LDL-C (OR: 1,05; 95%CI: 1,03 - 1,06) và Lipoprotein (a) (OR: 1,02, 95% CI: 1,01 - 1,03).⁶

V. KẾT LUẬN

- Ở nhóm có hẹp ĐMV ≥ 50% có nồng độ lipoprotein (a) là 33,22 ± 50 nmol/l, cao hơn có ý nghĩa so với nhóm có hẹp ĐMV < 50% là 22,99 ± 32,25 nmol/l.

- Lipoprotein (a) là một yếu tố nguy cơ của bệnh ĐMV do xơ vữa với OR = 1,008; 95%CI: 1,003-1,014.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Phạm Mạnh Hùng. Lâm sàng Tim mạch học. Nhà xuất bản Y học; 2019
2. Baigent C, Koskinas KC, Casula M, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: 78
3. Wilson DP, Jacobson TA, Jones PH, et al. Use of Lipoprotein(a) in clinical practice: A biomarker whose time has come. A scientific statement from the National Lipid Association. Journal of Clinical Lipidology. 2019;13(3):374-392. doi:10.1016/j.jacl.2019.04.010
4. Jennifer L. Kelsey et al. Methods in Observational Epidemiology. 2nd edition. Oxford University Press; 1996
5. Reyes-Soffer G, Ginsberg HN, Berglund L, et al. Lipoprotein(a): A genetically determined,

- causal, and prevalent risk factor for atherosclerotic cardiovascular disease: A scientific statement from the American Heart Association. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2022;42(1):e48-e60. doi: 10.1161/ATV.000000000000147
6. **Li C, Chen Q, Zhang M, et al.** The correlation between lipoprotein(a) and coronary atherosclerotic lesion is stronger than LDL-C, when LDL-C is less than 104 mg/dL.
7. **BMC Cardiovasc Disord.** 2021;21:41. doi:10.1186/s12872-021-01861-6
8. **Dai W, Long J, Cheng Y, Chen Y, Zhao S.** Elevated plasma lipoprotein(a) levels were associated with increased risk of cardiovascular events in Chinese patients with stable coronary artery disease. *Sci Rep*. 2018;8:7726. doi:10.1038/s41598-018-25835-5
9. **Tsimikas S, Gordts PLSM, Nora C, Yeang C, Witztum JL.** Statin therapy increases lipoprotein(a) levels. *Eur Heart J*. 2020; 41(24): 2275-2284. doi:10.1093/eurheartj/ehz310

NHÂN MỘT TRƯỜNG HỢP ỨNG DỤNG THIẾT KẾ CÓ SỰ HỖ TRỢ CỦA MÁY TÍNH VÀ KỸ THUẬT IN BA CHIỀU TRONG TÁI TẠO KHUYẾT HỔNG PHỨC HỢP MIỆNG-HÀM DƯỚI BẰNG VẬT DA XƯƠNG MÁC TỰ DO

Lại Bình Nguyên¹, Nguyễn Tài Sơn²,
Nguyễn Quang Đức³, Nguyễn Quang Rực¹

RECONSTRUCTION BY OSTEOCUTANEOUS FIBULAR FREE FLAP: A CASE REPORT

Background: Mandibular defect reconstruction with surgical guide based on computer-assisted design and three-dimensional printing technology has been widely used in the world for several decades. This technique has demonstrated great advantages over traditional methods, but has not been used much in Vietnam. We present here a case of complex oromandibular defect reconstruction after cancer resection by osteocutaneous fibular free flap with the application of surgical guide created by virtual surgery.

Case description: A 62-year-old male patient was diagnosed with squamous cell carcinoma of the left mandibular gingiva. His tumor was widely resected and both segmental mandibular defect and mucosal defect were replaced by components of osteocutaneous fibular free flap with the aid of computer-assisted design surgical guide and three-dimensional printing technology. The result is good in both terms of function and aesthetics of the face.

Keywords: computer-assisted design, three-dimensional printing technique, oromandibular reconstruction, fibular free flap

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Phẫu thuật cắt bỏ những tổn thương ung thư vùng đầu cổ có thể để lại các khuyết hổng phức hợp vùng miệng-hàm dưới bao gồm niêm mạc miệng, xương hàm dưới (XHD) và da che phủ. Bên cạnh sự biến dạng về thẩm mỹ, những khuyết hổng không được tạo hình có thể làm xẹp đường thở, khớp cắn lệch, XHD mất vững, đau khớp thái dương-hàm, và hạn chế ăn uống [1]. Khi có tổn thương phần mềm kèm theo, những khuyết hổng da và niêm mạc này cũng cần được tạo hình che phủ phù hợp để tạo bề mặt che phủ chất liệu tạo hình xương, cải thiện tính thẩm mỹ, thúc đẩy sự liền thương sau mổ, giảm thiểu nguy

TÓM TẮT

Tổng quan: Tái tạo khuyết hổng xương hàm dưới có hỗ trợ của máng hướng dẫn được chế tạo bởi máy tính và công nghệ in ba chiều đã được sử dụng rộng rãi trên thế giới trong vài thập kỉ gần đây. Kỹ thuật này đã chứng tỏ được những ưu điểm lớn so với các phương pháp truyền thống, nhưng chưa được sử dụng nhiều tại Việt Nam. Chúng tôi trình bày một trường hợp tạo hình khuyết hổng phức hợp miệng-hàm dưới sau phẫu thuật cắt ung thư bằng vật da xương mác tự do có sự hỗ trợ của máng hướng dẫn được xây dựng dựa trên phẫu thuật giả tưởng. Đây là một trong những ca đầu tiên của chúng tôi được áp dụng công nghệ này, và cho thấy các kết quả ban đầu rất khả quan. **Mô tả trường hợp:** Bệnh nhân nam 62 tuổi, được chẩn đoán Ung thư biểu mô tế bào vảy vùng lợi hàm dưới bên trái. Bệnh nhân đã được cắt đoạn xương hàm dưới kèm theo phần mềm xung quanh đảm bảo diện cắt an toàn, và được tái tạo cả xương và niêm mạc che phủ bằng vật da xương mác có ứng dụng máng hướng dẫn được chuẩn bị dựa trên máy tính và công nghệ in ba chiều. Kết quả sau mổ đều tốt cả về chức năng và thẩm mỹ của khuôn mặt.

Từ khóa: Kỹ thuật in ba chiều, tái tạo khuyết hổng, vật da xương mác tự do

SUMMARY

APPLICATION OF COMPUTER-ASSISTED DESIGN AND THREE-DIMENSIONAL PRINTING TECHNIQUE IN COMPOSITE OROMANDIBULAR

¹Bệnh viện Răng Hàm Mặt Trung ương Hà Nội

²Viện Nghiên cứu Khoa học Y Dược Lâm sàng 108

³Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

Chịu trách nhiệm chính: Lại Bình Nguyên

Email: drnguyen78@gmail.com

Ngày nhận bài: 7.11.2022

Ngày phản biện khoa học: 9.12.2022

Ngày duyệt bài: 9.01.2023