

J.P. BOREL  
F.-X. MAQUART, PH. GILLERY, M. EXPOSITO

# HÓA SINH CHO THẦY THUỐC LÂM SÀNG

CƠ CHẾ PHÂN TỬ VÀ HÓA HỌC VỀ  
CĂN NGUYÊN CỦA BỆNH



NHÀ XUẤT BẢN Y HỌC

## LỜI GIỚI THIỆU

### HÓA SINH VÀ Y HỌC

**Bệnh học hóa học**<sup>(1)</sup> là một môn học nhằm giải thích sự xuất hiện của một bệnh, những triệu chứng cũng sự tiến triển của bệnh, và sự khỏi bệnh sau điều trị, dựa trên những định luật của Hóa sinh. Ở thế kỷ XX, Y học cũng như Ngoại khoa, được giải thích trên cơ sở giải phẫu bệnh, sinh lý bệnh, qua những dẫn cứ về mô học và sinh lý học.

Hai thập kỷ cuối của thế kỷ XX đánh dấu sự phát triển kỳ diệu của Hóa sinh và Sinh học phân tử. Đương nhiên, những tiến bộ về khoa học nói trên cần được ứng dụng vào y học. Đó là mục đích của **Bệnh học hóa học**.

Một số sách về **Bệnh học hóa học** hiện hành trình bày những vấn đề theo một trình tự dựa trên những khái niệm về Hóa sinh cơ bản, ví dụ: những bệnh liên quan đến acid amin, những acid amin, bệnh tích glycogen, những bệnh của lysosom, bệnh của ty thể v.v... Cách trình bày như trên, tất nhiên, rất quan trọng về phương diện Hóa sinh thuần túy. Nhưng nó làm lạc hướng những thầy thuốc thực hành vì họ thường quen với sự phân loại bệnh theo những cơ quan mà không theo những loại phân tử bất thường.

Vì những lý do trên, ở quyển sách **Hóa sinh cho thầy thuốc lâm sàng**, biên dịch từ quyển "*Biochimie pour le clinicien*" (tác giả J.P. Borel và các cộng sự, Nhà xuất bản Frison-Roche, Paris 1999), những bệnh được trình bày theo từng cơ quan mà sự rối loạn của những phản ứng hóa sinh hoặc phân tử là cơ sở của các bệnh. Sách do những nhà hóa sinh viết cho thầy thuốc lâm sàng.

Quyển sách này cũng không phải là sách chuyên khảo về Hóa sinh mà các tác giả chỉ có ý định giới thiệu một tài liệu đơn giản, đồng thời, chỉ ra một số định luật về Sinh học cơ bản, nhằm làm chìa khóa cho sự hiểu biết về y học.

<sup>(1)</sup> Pathologie chimique

Những thầy thuốc, hai năm đầu học tập tại trường Đại học Y, trong thời gian này, họ phải học môn Hóa sinh chung, không mấy thích thú và cũng không có điều kiện ứng dụng môn học này vào nghề nghiệp của mình. Tình trạng trên là vô lý và đáng tiếc. Những môn Hóa sinh học và Sinh học phân tử cần được đưa vào ứng dụng trong y học. Đó là mục đích và mong muốn của quyển sách này.

Những thầy thuốc, khi mở cuốn sách này, thường sẽ tìm ngay đến phần chuyên khoa của mình, có thể không hài lòng vì không tìm được những điều mong muốn cho công tác hàng ngày của mình. Vì vậy, các độc giả cần tìm đến những sách chuyên khảo về Hóa sinh để giúp hiểu rõ thêm những chi tiết về nội dung trình bày trong quyển sách.

**Phần Phụ lục**, biên soạn riêng cho sách, để cập tới hai vấn đề chủ yếu: Gốc tự do và những Thông tin thứ hai. Đó cũng là những thời sự về Hóa sinh học. Các gốc tự do tham gia vào cơ chế sinh bệnh của nhiều bệnh (các bệnh về gan, thận, tụy, phổi, bệnh xơ vữa động mạch, đái tháo đường, ung thư, viêm, sự lão hóa v.v...) cũng đã được đề cập sơ lược ở những chương trên của sách.

**Phần Từ vựng**, ở cuối sách, nhằm giải thích ý nghĩa của một số danh từ (chủ yếu về Sinh học phân tử và Hoá sinh) có thể bị hiểu sai hoặc được dịch bởi những danh từ khác nhau, giúp độc giả dễ hiểu nội dung chuyên môn của danh từ.

Sách gồm nhiều chuyên khoa khác nhau, được biên dịch bởi nhiều người, nên không tránh khỏi sự trùng lặp giữa các chương và sự không thống nhất về danh từ khoa học cũng như lời văn, mặc dù những danh từ khoa học được dịch chủ yếu từ quyển Từ điển Pháp - Anh - Việt của Nhà xuất bản Y học (2001).

Chúng tôi lấy làm tiếc vì điều kiện in ấn, không lập được bảng danh mục tra cứu như một từ điển ngắn ở cuối sách để các độc giả dễ tìm những thông tin cần tham khảo ở trong sách.

Chúng tôi xin trân trọng cảm ơn Nhà xuất bản Y học đã nhiệt tình tạo điều kiện cho việc xuất bản quyển sách này, góp phần cập nhật những thời sự về khoa học, nâng cao kiến thức, kết hợp khoa học cơ bản vào y học.

*Tháng 10 năm 2005*

**GS. LÊ ĐỨC TRINH**

# Sơ lược

LỜI GIỚI THIỆU .....	III
<i>GS. Lê Đức Trình</i>	
Chương 1 BẨM SINH VÀ MẮC PHẢI BỆNH DO GEN VÀ BỆNH MẮC PHẢI .....	1
<i>GS. Vũ Triệu An</i>	
Chương 2 VIÊM .....	21
<i>GS. Vũ Triệu An</i>	
Chương 3 BỆNH HỌC CỦA SỰ PHÁT TRIỂN, SỰ TĂNG TRƯỞNG VÀ NHỮNG RỐI LOẠN CỦA SỰ TĂNG TRƯỞNG, SỰ LÃO HÓA .....	63
<i>GS. Lê Đức Trình</i>	
Chương 4 BỆNH UNG THƯ .....	87
<a href="http://www.adshareit.com">http://www.adshareit.com</a> <i>GS. Phan Thị Phi Phi</i>	
Chương 5 BỆNH CỦA MẠCH MÁU: ÁP LỰC ĐỘNG MẠCH, XƠ Vữa ĐỘNG MẠCH .....	115
<i>PGS. Hoàng Văn Sơn</i>	
Chương 6 BỆNH CỦA TIM, BỆNH DI TRUYỀN VÀ MẮC PHẢI, SUY TIM, PHỤ .....	141
<i>PGS. Hoàng Văn Sơn</i>	
Chương 7 BỆNH PHẾ QUẢN - PHỔI - TRÀN KHÍ BỆNH MÀNG PHỔI, U TRUNG BIỂU MÔ .....	163
<i>GS. Trịnh Văn Minh</i>	
Chương 8 CÁC BỆNH CỦA BẠCH CẦU LỖXÊM, SUY GIẢM MIỄN DỊCH .....	199
<i>GS. Phan Thị Phi Phi</i>	

Chương 9		
	<b>BỆNH CHUYỂN HOÁ. BỆNH ĐÁI THÁO ĐƯỜNG</b>	
	<b>BỆNH TĂNG LIPID HUYẾT. BỆNH BÉO PHÍ</b> .....	247
	<i>GS. Lê Đức Trình</i>	
Chương 10		
	<b>BỆNH GAN. VIÊM GAN. XƠ GAN</b> .....	271
	<i>GS. Lương Tấn Thành</i>	
Chương 11		
	<b>BỆNH CỦA ỐNG TIÊU HOÁ. BỆNH KÉM HẤP THU</b>	
	<b>BỆNH CỦA TUY</b> .....	327
	<i>GS. Trịnh Văn Minh</i>	
Chương 12		
	<b>BỆNH THẬN</b> .....	353
	<i>GS. Lương Tấn Thành</i>	
Chương 13		
	<b>BỆNH CỦA MỘT SỐ TUYẾN NỘI TIẾT</b> .....	395
	<i>GS. Lê Đức Trình</i>	
Chương 14		
	<b>BỆNH KHỚP VÀ XƯƠNG</b> <a href="http://www.adshareit.com">http://www.adshareit.com</a>	
	<b>HƯ KHỚP. VIÊM KHỚP. VIÊM ĐA KHỚP</b> .....	405
	<i>BS. Đặng Vũ Viêm</i>	
Chương 15		
	<b>CÁC BỆNH PHẦN TỬ CỦA HỆ THẦN KINH</b>	
	<b>BỆNH DO PRION. BỆNH ALZHEIMER</b> .....	449
	<i>BS. Đặng Vũ Viêm</i>	

## PHỤ LỤC

Phụ lục 1		
	<b>GỐC TỰ DO VÀ SỰ PEROXY HÓA LIPID TRONG SINH HỌC TẾ BÀO</b> .....	505
	<i>GS. Lê Đức Trình</i>	
Phụ lục 2		
	<b>HORMON VÀ SỰ DẪN TRUYỀN THÔNG TIN HORMON VÀO TRONG TẾ BÀO</b>	
	<i>GS. Lê Đức Trình</i>	521
Từ vựng	.....	555

# Mục lục

	<i>Trang</i>
Lời giới thiệu .....	III
<b>Chương I</b>	
<b>BẨM SINH VÀ MẮC PHẢI: BỆNH DO GEN VÀ BỆNH MẮC PHẢI</b>	
1.1. Mọi bệnh đều theo các quy luật sinh học và hóa sinh nhất định .....	1
1.2. Bệnh do gen .....	2
1.2.1. Bộ gen và những cơ chế hình thành các đại phân tử .....	2
1.2.2. Bệnh đơn gen .....	5
1.2.3. Bệnh đa gen .....	11
1.2.4. Rối loạn do bất thường thể nhiễm sắc .....	12
1.2.5. Đột biến gen ty thể .....	12
1.2.6. Nguồn gốc các đột biến .....	13
1.2.7. Vấn đề chữa bệnh do gen: biện pháp điều trị gen .....	13
1.3. Từ gen đến toàn cơ thể: sự kiểm soát hoạt động tế bào .....	14
1.4. Bệnh lây nhiễm .....	16
1.5. Bệnh thoái hóa .....	19
1.6. Bệnh tự miễn .....	19
1.7. Bệnh do chấn thương và ngộ độc .....	19
<b>Chương 2</b>	
<b>VIÊM</b>	
2.1. Khái niệm chung .....	21
2.1.1. Định nghĩa viêm .....	21
2.1.2. Những nguyên nhân ban đầu gây viêm .....	22
	IX

2.1.3. Mô tả chung hiện tượng .....	23
2.1.3.a. Giai đoạn cảm ứng .....	23
2.1.3.b. Giai đoạn tiết dịch .....	23
2.1.3.c. Giai đoạn thâm nhiễm tế bào .....	24
2.1.3.d. Giai đoạn toàn thân .....	25
2.1.3.e. Giai đoạn thành sẹo hay chuyển sang mạn tính .....	25
2.2. Những cơ chế cảm ứng hiện tượng viêm .....	25
2.3. Pha tăng tính thấm mạch .....	26
2.4. Các tế bào viêm .....	27
2.4.1. Vai trò của tế bào mast .....	27
2.4.2. Vai trò tế bào đơn nhân thực bào .....	27
2.4.3. Bạch cầu đa nhân trung tính .....	28
2.4.3.a. Cơ chế hóa ứng động, tính di chuyển của bạch cầu đa nhân trung tính .....	28
2.4.3.b. Xuyên màng mạch (diapedese) .....	29
2.4.3.c. Dẫn truyền các thông tin hoạt hóa trong bạch cầu đa nhân .....	30
2.4.3.d. Xuất ra ngoại bào (đưa ra ngoài những hạt mang enzym) .....	32
2.4.3.e. Bùng nổ hô hấp và sự hình thành các gốc tự do có oxy .....	33
2.4.3.f. Sử dụng gốc tự do trong hiện tượng thực bào .....	38
2.4.3.g. Bệnh lý của NADP-oxylase .....	38
2.4.4. Sự tham gia của các nguyên bào xơ trong viêm .....	38
2.5. Những yếu tố viêm .....	39
2.5.1. Histamin .....	40
2.5.2. Bradykinin .....	40
2.5.3. Serotonin .....	40
2.5.4. Chất P và các peptid khác .....	41
2.5.5. Prostaglandin .....	41
2.5.5.a. Cấu trúc và cơ chế hình thành .....	41
2.5.5.b. Cách thức tác dụng .....	45
2.5.6. Leucotrien .....	46

2.5.6.a. <i>Leucotrien A4</i> .....	46
2.5.6.b. <i>Leucotrien B4</i> .....	47
2.5.6.c. <i>Leucotrien C4, D4 và E4</i> .....	47
2.5.7. PAF-acether .....	48
2.5.8. Yếu tố hoại tử u $\alpha$ (TNF $\alpha$ =Tumor Necrosis Factor) .....	50
2.5.8a. Cấu trúc .....	50
2.5.8b. Sinh tổng hợp .....	50
2.5.8c. Receptor với TNF $\alpha$ .....	51
2.5.8d. Tác dụng của TNF $\alpha$ .....	51
2.5.9. Các cytokin, interleukin khác .....	52
2.5.9a. Định nghĩa .....	52
2.5.9b. Các interleukin .....	53
2.5.9c. Interferon .....	54
<b>2.6. Sự toàn thân hóa hội chứng viêm</b> .....	<b>56</b>
2.6.1. Tăng nhiệt và cảm giác khó chịu toàn thân .....	56
2.6.2. Sự hình thành các protein trong pha viêm cấp .....	57
2.6.3. Annexin, lipocortin .....	59
2.6.3a. Định nghĩa .....	59
2.6.3b. Cấu trúc .....	59
2.6.3c. Chức năng .....	60

### Chương 3

## BỆNH HỌC CỦA SỰ PHÁT TRIỂN: SỰ TĂNG TRƯỞNG VÀ NHỮNG RỐI LOẠN CỦA SỰ TĂNG TRƯỞNG, SỰ LÃO HÓA

<b>3.1. Những nét đại cương</b> .....	<b>63</b>
<b>3.2. Rối loạn của sự phát triển phôi</b> .....	<b>64</b>
3.2.1. Cơ chế của sự phát triển phôi .....	64
3.2.2. Sự tham gia của hormon .....	64
3.2.3. Sự tham gia của những dẫn xuất của vitamin .....	65
3.2.4. Tác dụng của rau thai lên sự phát triển phôi .....	66



3.2.4a. <i>Tính chất của rau thai</i> .....	66
3.2.4b. <i>Những hormon peptid của rau thai</i> .....	66
3.2.4c. <i>Những hormon steroid của rau thai</i> .....	67
<b>3.3. Vai trò của những yếu tố tăng trưởng lên sự phát triển phôi</b> .....	68
3.3.1. <i>Họ của yếu tố tăng trưởng biểu bì (EGF)</i> .....	68
3.3.2. <i>Họ của những yếu tố tăng trưởng nguyên bào sợi (FGF)</i> .....	70
3.3.2a. <i>Nơi tạo thành</i> .....	71
3.3.2b. <i>Những thụ thể của FGF (R-FGF)</i> .....	71
3.3.2c. <i>Tác dụng của FGF</i> .....	72
3.3.3. <i>Yếu tố tăng trưởng từ tiểu cầu (PDGF)</i> .....	72
3.3.4. <i>Họ của những yếu tố tăng trưởng tương tự như insulin (IGF)</i> .....	73
3.3.4a. <i>Insulin</i> .....	73
3.3.4b. <i>IGF – I</i> .....	73
3.3.4c. <i>IGF – II</i> .....	74
<b>3.4. Kiểm soát sự phát triển sau sinh</b> .....	75
3.4.1. <i>Hormon tăng trưởng (GH)</i> .....	75
3.4.1a. <i>Kiểm soát của vùng dưới đồi lên sự bài tiết GH</i> .....	75
3.4.1b. <i>Tác dụng sinh học của GH</i> .....	76
3.4.2. <i>Hormon tuyến giáp</i> .....	76
3.4.2a. <i>Trục vùng dưới đồi - tuyến yên - tuyến giáp</i> .....	76
3.4.2b. <i>Sự tạo thành những hormon tuyến giáp</i> .....	76
3.4.2c. <i>Cơ chế tác dụng của T3</i> .....	79
3.4.3. <i>Những hormon khác tác dụng lên sự tăng trưởng</i> .....	80
3.4.4. <i>Tác dụng của vitamin lên sự tăng trưởng sau sinh</i> .....	81
<b>3.5. Rối loạn nội tiết của sự tăng trưởng sau sinh</b> .....	81
3.5.1. <i>Thiếu năng tuyến yên</i> .....	81
3.5.1a. <i>Lùn do đột biến gen của hormon tăng trưởng (GH)</i> .....	81
3.5.1b. <i>Lùn do suy toàn bộ tuyến yên</i> .....	81
3.5.1c. <i>Hội chứng loạn dưỡng phi sinh dục</i> .....	81
3.5.2. <i>Tăng năng hormon tăng trưởng (GH)</i> .....	81

3.5.2a. Bệnh khổng lồ .....	81
3.5.2b. Bệnh to cục .....	82
3.5.3. Thiếu năng tuyến giáp .....	82
3.5.3a. Chứng đần độn địa phương .....	82
3.5.5b. Chứng đần độn độc .....	82
3.5.3c. Phù niêm .....	82
3.5.3d. Viêm tuyến giáp .....	83
3.5.4. Cường tuyến giáp (lãng bài tiết hormon tuyến giáp) .....	83
<b>3.6. Sự lão hóa .....</b>	<b>83</b>
3.6.1. Định nghĩa sự lão hóa .....	83
3.6.2. Những gen của sự lão hóa .....	84
3.6.3. Những tổn thương mắc phải của acid nucleic trong quá trình lão hóa .....	84
3.6.4. Những tổn thương mắc phải của protein .....	85

## Chương 4

### BỆNH UNG THƯ

<https://www.studypart.com>

<b>4.1. Các đặc điểm cấu trúc và chức năng của tế bào ung thư .....</b>	<b>87</b>
4.1.1. Các đặc tính chung .....	87
4.1.2. Chuyển hóa đặc biệt của tế bào ung thư .....	88
<b>4.2. Các hiện tượng dẫn đến tăng sinh tế bào không kiểm soát được .....</b>	<b>90</b>
4.2.1. Chu kỳ bình thường của tế bào .....	91
4.2.2. Các con đường hoạt hóa chu kỳ tế bào .....	92
4.2.3. Các tác dụng của p34 liên kết cyclin .....	97
4.2.4. Cơ chế của các chất ức chế .....	98
<b>4.3. Các tình trạng đặc biệt dẫn đến sự xuất hiện ung thư .....</b>	<b>100</b>
4.3.1. Gen nhảy cảm với ung thư .....	100
4.3.2. Sự khuếch đại các oncogen .....	100
4.3.3. Các bất thường nhiễm sắc thể .....	102
4.3.4. Các đột biến của ADN ty thể .....	102

<b>4.4. Các u ác tính do di truyền</b> .....	103
4.4.1. U võng mạc (Retinoblastoma) .....	103
4.4.2. Các hệ thống sửa chữa ADN .....	103
4.4.3. Hội chứng Pibids .....	105
<b>4.5. Các yếu tố tạo thuận cho sự bùng nổ bệnh ung thư</b> .....	105
4.5.1. Sự suy yếu các lực để kháng miễn dịch .....	105
4.5.2. Các khối u nhạy cảm với hormon .....	106
4.5.3. Vai trò của TGF - $\beta$ .....	106
<b>4.6. Sự xâm lấn của khối u và các di căn</b> .....	107
4.6.1. Sự tạo mạch .....	107
4.6.2. Hoạt động của các proteinase .....	109
4.6.3. Tính di động của tế bào .....	111
4.6.4. Các protein bám dính .....	112
<b>4.7. Vấn đề đề kháng với các thuốc điều trị ung thư</b> .....	113

## Chương 5

### BỆNH CỦA MẠCH MÁT, ÁP LỰC ĐỘNG MẠCH, XU VÀ VỮA ĐỘNG MẠCH

<b>5.1. Cấu trúc của bộ mạch</b> .....	115
5.1.1. Tim .....	115
5.1.2. Động mạch .....	115
5.1.3. Mao mạch .....	117
5.1.4. Tĩnh mạch .....	117
5.1.5. Vai trò của thành mạch .....	117
<b>5.2. Duy trì áp lực động mạch</b> .....	118
5.2.1. Yếu tố ảnh hưởng áp lực động mạch .....	118
5.2.2. Thụ thể cảm áp, thụ thể hóa học và cung phản xạ .....	118
5.2.3. Thần tham gia điều hoà áp lực động mạch .....	119
5.2.4. Các yếu tố duy trì áp lực động mạch .....	120
<b>5.3. Tác dụng của cơ trơn mạch máu</b> .....	120
5.3.1. Kiểm soát từng cấp .....	120

5.3.2. Vai trò của catecholamin .....	212
5.3.3. Hệ thống renin - angiotensin .....	122
5.3.3a. Prorenin và renin .....	122
5.3.3b. Enzym chuyển .....	123
5.3.3c. Thụ thể của angiotensin .....	124
5.3.4. Endothelin .....	124
5.3.4a. Cấu trúc .....	124
5.3.4b. Thụ thể của endothelin .....	124
5.3.5. Các phản ứng làm giảm áp lực động mạch bằng cách giãn cơ trơn .....	125
5.3.6. Peptid bài niệu - natri của tâm nhĩ .....	126
5.3.6a. Cấu trúc và sự bài .....	126
5.3.6b. Thụ thể của peptid bài niệu - natri .....	127
5.3.7. Oxyd nitric .....	128
5.3.7a. Cấu trúc .....	128
5.3.7b. Tế bào nội mô tạo thành NO .....	128
5.3.7c. Thụ thể của oxyd nitric .....	129
5.3.8. GMP vòng .....	129
<b>5.4. Tác động đến khối lượng máu để kiểm soát áp lực động mạch .....</b>	<b>129</b>
5.4.1. Kiểm soát ngoài thận .....	129
5.4.2. Kiểm soát ở thận .....	130
5.4.3. Aldosteron và mineralocorticoid .....	130
5.4.3a. Tiết hormon mineralocorticoid .....	130
5.4.3b. Thụ thể của aldosteron .....	131
5.4.3c. Tác dụng của aldosteron .....	132
5.4.4. Chất thuộc tıp digitalin nội sinh .....	132
5.4.5. Vasopressin .....	133
5.4.5a. Cấu trúc và sự tạo thành .....	133
5.4.5b. Kích thích tiết Vasopressin .....	133
<b>5.5. Các thể tăng huyết áp động mạch và các hội chứng liên quan</b> <b>đến những hormon đã nêu trên .....</b>	<b>134</b>
5.5.1. Định nghĩa tăng huyết áp động mạch .....	134

5.5.2. Mô hình thực nghiệm .....	134
5.5.3. Nguyên nhân gây tăng huyết áp .....	135
<b>5.6. Xơ vữa động mạch .....</b>	<b>136</b>
5.6.1. Bất thường về hóa sinh tại chỗ .....	136
5.6.2. Các yếu tố hóa sinh chung .....	137
5.6.3. Các lý thuyết giải thích .....	137
5.6.4. Vai trò ưu thế của lipoprotein và cholesterol - huyết trong sự nảy sinh xơ vữa động mạch .....	139
5.6.5. Sinh học về biến chứng của xơ vữa động mạch .....	140

## Chương 6

### BỆNH CỦA TIM: BỆNH DI TRUYỀN VÀ MẮC PHẢI, SUY TIM, PHỤ

<b>6.1. Nhồi máu cơ tim .....</b>	<b>141</b>
6.1.1. Hoạt động của cơ tim .....	141
6.1.2. Trao đổi ion ở màng tế bào cơ tim .....	142
6.1.3. Điện trường của tim .....	144
6.1.4. Cơ chế xuất hiện nhồi máu .....	146
6.1.5. Hậu quả của nhồi máu, suy tim, loạn nhịp .....	148
6.1.5a. Vị trí .....	148
6.1.5b. Sinh bệnh học của suy tim .....	148
6.1.5c. Sinh bệnh học của bệnh phổi - tim .....	149
6.1.5d. Sinh bệnh học của phù và tràn dịch .....	149
6.1.5e. Suy tim sau nhồi máu .....	150
6.1.6. Điều trị nhồi máu trên cơ sở hóa sinh .....	150
6.1.6a. Làm tan cục huyết khối cấp cứu .....	150
6.1.6b. Các chất giãn mạch .....	151
6.1.6c. Các chất lợi niệu .....	152
6.1.6d. Phương thức tác dụng của các thuốc loại digital .....	152
6.1.6e. Thuốc tác động đến các hệ giải phóng adrenalin và giải phóng dopamin cũng như các chất thông tin thứ hai của chúng .....	153

<b>6.2. Các bệnh tim di truyền không phải bệnh van tim</b> .....	154
6.2.1. Bệnh cơ tim .....	154
6.2.1a. Bệnh cơ tim phì đại .....	154
6.2.1b. Bệnh cơ tim giãn .....	154
6.2.1c. Bệnh cơ tim cơ thất .....	155
6.2.2. Bệnh tích glycogen và các bệnh do vách tim quá tải các phân tử bất thường .....	155
<b>6.3. Các bệnh mắc phải của cơ tim, viêm cơ tim</b> .....	155
6.3.1. Bệnh mắc phải khi thai nghén .....	156
6.3.2. Viêm cơ tim nhiễm khuẩn .....	156
6.3.3. Viêm cơ tim nhiễm độc .....	156
6.3.4. Các viêm cơ tim khác .....	156
<b>6.4. Các bệnh của màng trong tim và van tim</b> .....	158
6.4.1. Hóa sinh vôi van và tiếng tim .....	158
6.4.2. Bệnh thấp .....	158
6.4.3. Bệnh di truyền của van tim .....	160
6.4.4. Bệnh của màng trong tim .....	160
<b>6.5. Các bệnh của màng ngoài tim</b> .....	160
6.5.1. Viêm màng ngoài tim .....	160
6.5.2. U của tim .....	161

## Chương 7

### BỆNH PHẾ QUẢN - PHỔI: TRAN KHÍ, BỆNH MÀNG PHỔI, U TRUNG BIỂU MÓ

<b>7.1. Bệnh của phế quản</b> .....	163
7.1.1. Cấu trúc của phế quản .....	163
7.1.2. Cơ chế kiểm soát các cơ phế quản .....	164
7.1.3. Bệnh hen .....	165
7.1.3a. Hoàn cảnh xuất hiện .....	165
7.1.3b. Sinh lý bệnh các triệu chứng hen .....	166
7.1.4. Các bệnh nghẽn phế quản mạn tính .....	168

7.1.4a. Viêm phế quản mạn tính .....	169
7.1.4b. Khí thũng .....	169
7.1.4c. Những bất thường di truyền của $\alpha$ 1-antitrypsin .....	170
7.1.4d. Các bệnh giãn phế quản .....	171
7.1.5. Chất nhầy phế quản .....	171
7.1.5a. Các tuyến nhầy và chất tiết của chúng .....	171
7.1.5b. Bệnh nhầy nhớt (mucoviscidose) .....	173
7.1.6. Bệnh ho gà .....	174
<b>7.2. Bệnh của phế nang và mô liên kết kẽ .....</b>	<b>175</b>
7.2.1. Cấu trúc của phế nang .....	175
7.2.2. Các trao đổi khí .....	176
7.2.2a. Không khí .....	176
7.2.2b. Sự vận chuyển của oxy trong máu .....	177
7.2.2c. Sự khuếch tán của oxy trong máu .....	177
7.2.2d. Sự vận chuyển của thán khí ( $\text{CO}_2$ ) .....	178
7.2.3. Các rối loạn trao đổi khí: nhiễm acid và nhiễm kiềm hô hấp .....	179
7.2.4. Bệnh phổi cấp tính .....	180
7.2.4a. Bệnh viêm phổi .....	180
7.2.4b. Hội chứng suy sụp hô hấp ở người trưởng thành .....	181
7.2.5. Xơ hóa phổi .....	182
7.2.5a. Khái niệm chung .....	182
7.2.5b. Một ví dụ gần như thực nghiệm, xơ hóa do chất paraquat (diệt cỏ) .....	183
7.2.5c. Các bệnh bụi phổi (Pneumoconiose) .....	184
7.2.5d. Viêm phế nang xơ hóa căn nguyên ẩn .....	184
7.2.6. Hội chứng Goodpasture .....	185
7.2.7. Các biến chứng phổi của các bệnh toàn thân .....	185
7.2.7a. Các bệnh liên kết (connectivose) .....	185
7.2.7b. Bệnh sarcoid (sarcoidose) .....	185
7.2.8. Bệnh viêm phế nang do dị ứng hay do thuốc .....	186

7.2.8a. Các viêm phế nang nghề nghiệp .....	186
7.2.8b. Bệnh u hạt Wegener .....	186
7.2.8c. Các bệnh phổi gây nên bởi một số thuốc .....	187
7.2.9. Các bệnh do các bất thường của chất điện hoạt .....	187
7.2.9a. Chất điện hoạt .....	187
7.2.9b. Sinh học tiến sinh và sơ sinh của phổi .....	189
7.2.9c. Bệnh các màng trong .....	189
7.2.9d. Bệnh tích protein phế nang (proteïnose alveolaire) .....	190
<b>7.3. Bệnh của tuần hoàn máu ở phổi .....</b>	<b>190</b>
7.3.1. Các cơ chế tuần hoàn .....	190
7.3.2. Tắc mạch phổi .....	191
7.3.3. Tăng huyết áp phổi .....	192
7.3.4. Phù phổi cấp .....	193
7.3.5. Chứng tim phổi (coeur pulmonaire) .....	194
7.3.6. Các bệnh bẩm sinh .....	194
<b>7.4. U và ung thư phế quản - phổi .....</b>	<b>194</b>
<b>7.5. Bệnh của màng phổi .....</b>	<b>196</b>
7.5.1. Viêm màng phổi .....	196
7.5.2. Nhiễm độc do amiant và u trung biểu mô .....	197

## Chương 8

### CÁC BỆNH CỦA BẠCH CẦU; LOXÊMI, SUY GIẢM MIỄN DỊCH

<b>8.1. Biệt hóa các tế bào máu .....</b>	<b>199</b>
8.1.1. Các tế bào gốc .....	199
8.1.2. Dòng tuỷ .....	202
8.1.3. Dòng lympho .....	203
<b>8.2. Các suy giảm miễn dịch .....</b>	<b>205</b>
8.2.1. Các globulin miễn dịch và các phản ứng miễn dịch .....	205
8.2.2. Sự trưởng thành của các tế bào lympho B .....	205
8.2.3. Các bệnh lý của MD dịch thể .....	207



8.2.3a. Suy giảm mắc phải .....	207
8.2.3b. Không có gamma globulin trong máu liên kết giới (Bệnh Bruton) .....	208
8.2.3c. Không có gamma globulin huyết thanh phổ biến .....	208
8.2.3d. Suy giảm chọn lọc IgA .....	208
8.2.3e. Suy giảm một trong các chuỗi lớp IgG .....	209
8.2.3f. Thiếu các chuỗi nhẹ .....	209
8.2.3g. Suy giảm MD với tăng IgD và IgM .....	209
8.2.4. Cơ sở hóa sinh của MD tế bào .....	209
8.2.4a. Các receptor của tế bào T .....	209
8.2.4b. Sự tham gia của phức hợp hoà hợp mô chủ yếu .....	211
8.2.5. Suy giảm miễn dịch phối hợp .....	211
8.2.5a. Hội chứng suy giảm MD phối hợp trầm trọng .....	212
8.2.5b. Các hội chứng suy giảm MD phối hợp trầm trọng khác .....	213
8.2.5c. Thất điều - giãn mạch .....	214
8.2.5d. Hội chứng Wiskott-Aldrich .....	214
8.2.5e. Suy giảm MD với u tuyến ức .....	214
8.2.5f. Hội chứng Di George .....	215
8.2.5g. Hội chứng Bloom .....	215
8.2.5h. Sự giảm loạn bộ tế bào máu và các bệnh khác .....	215
8.2.6. Các bệnh phụ thuộc vào rối loạn các protein của phức hợp MHC .....	215
8.2.7. Các bệnh của hệ MD xuất phát từ các bất thường các protein của tổ thể .....	216
<b>8.3. Các bệnh đặc trưng bằng tăng tổng hợp các globulin MD .....</b>	<b>218</b>
8.3.1. Sự kích thích các tế bào B do gặp một KN đặc hiệu .....	218
8.3.1a. Sự liên kết giữa tế bào B mang KN và tế bào T nhận biết nó .....	218
8.3.1b. Sự chuyển mạch các chuỗi của globulin MD .....	218
8.3.2. Sự tăng cao các globulin MD, dấu hiệu cổ điển của nhiễm khuẩn hay nhiễm ký sinh trùng .....	219
8.3.3. Bệnh đa u tủy xương .....	220

8.3.4. Bệnh Waldenstrom .....	224
8.3.5. Bệnh các chuỗi nặng .....	225
8.3.6. Các bệnh đơn clon khác của globulin MD .....	226
8.3.7. Các bệnh tự miễn .....	227
<b>8.4. Các bệnh loxêmi .....</b>	<b>228</b>
8.4.1. Các tít loxêmi khác nhau .....	228
8.4.2. Các loxêmi dòng lympho .....	228
8.4.2a. Loxêmi lympho cấp tính .....	230
8.4.2b. U lympho .....	231
8.4.2c. Các loxêmi dòng lympho mạn tính .....	231
8.4.2d. Loxêmi tế bào tíc .....	232
8.4.3. Các loxêmi thể tủy .....	232
8.4.3a. Các bệnh loxêmi tủy cấp .....	233
8.4.3b. Loxêmi tủy mạn tính .....	234
8.4.4. Xơ tủy xương .....	234
<b>8.5. Các bệnh của tiểu cầu và của cầm máu .....</b>	<b>234</b>
8.5.1. Sinh học tiểu cầu .....	234
8.5.1a. Cấu trúc .....	235
8.5.1b. Sự tạo tiểu cầu .....	236
8.5.2. Vai trò của tiểu cầu .....	238
8.5.3. Sự tham gia của tiểu cầu trong cầm máu .....	238
8.5.4. Bệnh lý tiểu cầu .....	238
8.5.4a. Các rối loạn di truyền .....	239
8.5.4b. Rối loạn mắc phải .....	239
8.5.5. Rối loạn đông máu huyết tương .....	240
8.5.5a. Các bệnh do di truyền .....	240
8.5.5b. Các bệnh mắc phải .....	241
8.5.6. Đông máu nội mạch rải rác .....	242
<b>8.6. Một bệnh nhiễm trùng tấn công đặc hiệu vào hệ MD: bệnh AIDS .....</b>	<b>243</b>

## Chương 9

### BỆNH CHUYỂN HÓA:

### BỆNH ĐÁI THÁO ĐƯỜNG, BỆNH TĂNG LIPID HUYẾT, BỆNH BÉO PHÌ

<b>9.1. Bệnh đái tháo đường</b> .....	<b>247</b>
9.1.1. Những loại đái tháo đường .....	247
9.1.2. Triệu chứng học tóm tắt của bệnh đái tháo đường .....	250
9.1.3. Sinh lý bệnh học của bệnh đái tháo đường .....	251
9.1.3a. Đột biến gen của insulin hoặc ở những vùng kiểm soát gen của insulin .....	251
9.1.3b. Kích thích bài tiết insulin .....	253
9.1.3c. Kích thích tổng hợp insulin .....	254
9.1.3d. Đái tháo đường phụ thuộc insulin .....	256
9.1.3e. Đái tháo đường không phụ thuộc insulin .....	256
9.1.4. Những biến chứng của bệnh đái tháo đường .....	257
9.1.4a. Tác dụng trực tiếp của sự tăng glucose huyết (Glycosyl hóa protein) .....	257
9.1.4b. Độc tính của sorbitol .....	259
9.1.4c. Những biến chứng mạch .....	260
9.1.4d. Hôn mê .....	260
9.1.4e. Điều trị .....	261
<b>9.2. Bệnh tăng lipid huyết</b> .....	<b>261</b>
9.2.1. Thiếu hụt lipoprotein lipase (tăng lipid huyết typ I) .....	263
9.2.2. Tăng cholesterol huyết gia đình (tăng lipid huyết typ II) .....	263
9.2.3. Tăng lipoprotein huyết typ III .....	264
9.2.4. Tăng triglycerid huyết gia đình (tăng lipid huyết typ IV) .....	264
9.2.5. Tăng lipid huyết typ V .....	264
9.2.6. Những bất thường về lipoprotein HDL .....	265
9.2.7. Đột biến của lecithin - cholesterol - acyl transferase (LCAT) .....	265
9.2.8. Tăng lipid huyết thứ phát .....	265
9.2.9. Giảm lipid huyết .....	266

<b>9.3. Bệnh béo phì</b> .....	<b>266</b>
9.3.1. Những yếu tố nguy cơ của sự thừa cân và bệnh béo phì .....	266
9.3.2. Bệnh căn học của bệnh béo phì .....	267
<b>9.4. Những bệnh chuyển hóa khác</b> .....	<b>269</b>

## Chương 10

### BỆNH GAN

<b>10.1. Bệnh về chuyển hóa glucid trong gan</b> .....	<b>274</b>
10.1.1. Bệnh tích glycogen ở gan .....	274
10.1.1a. Bệnh tích glycogen I .....	274
10.1.1b. Bệnh tích glycogen II .....	274
10.1.1c. Bệnh tích glycogen III .....	275
10.1.1d. Bệnh tích glycogen IV .....	275
10.1.1e. Bệnh tích glycogen VI .....	275
10.1.1f. Những bệnh tích glycogen gan khác .....	276
10.1.2. Rối loạn chuyển hóa galactose trong gan .....	276
10.1.3. Rối loạn chuyển hóa fructose trong gan .....	277
10.1.3.a. Fructose niệu vô căn .....	278
10.1.3.b. Bệnh di truyền không dung nạp fructose .....	279
10.1.3c. Bệnh thiếu hụt fructose-1,6-bisphosphatase .....	279
10.1.4. Bệnh pentose niệu .....	279
<b>10.2. Bệnh liên quan đến chuyển hóa lipid trong gan</b> .....	<b>280</b>
<b>10.3. Bệnh liên quan đến chuyển hóa những acid amin và protein</b> .....	<b>282</b>
10.3.1. Bệnh liên quan đến những đột biến enzym của chu trình ure Những trường hợp tăng amoniac huyết .....	283
10.3.2. Bệnh do đột biến những enzym thoái biến acid amin có chuỗi nhánh (valin, leucin, isoleucin) .....	284
10.3.3. Bệnh về chuyển hóa những acid amin chứa lưu huỳnh .....	285
10.3.4. Bệnh về chuyển hóa những acid amin khác .....	286
10.3.5. Bệnh do đột biến những gen mã hóa những protein bình thường được tổng hợp trong gan .....	287

<b>10.4. Bệnh do tăng gánh trong gan những phân tử vô ích hoặc độc hại</b> .....	288
10.4.1. Những lysosom gan .....	288
10.4.1a. Bệnh của lysosom gan .....	289
10.4.1b. Bệnh tích tụ những este của cholesterol .....	290
10.4.1c. Bệnh Niemann-Pick .....	290
10.4.2. Những peroxysom .....	292
10.4.2a. Những bệnh của peroxysom gan .....	294
10.4.2b. Sự tăng sinh những peroxysom bị kích thích bởi những phương tiện dược lý .....	295
<b>10.5. Những bất thường trong chuyển hóa những sắc tố mật</b> .....	296
10.5.1. Vàng da có bilirubin không liên hợp .....	296
10.5.2. Vàng da có bilirubin liên hợp nguồn gốc gan .....	298
10.5.3. Vàng da sau gan .....	298
10.5.4. Sự hình thành bilirubin tại chỗ .....	299
<b>10.6. Viêm gan</b> .....	299
10.6.1. Những thể loại viêm gan cấp khác nhau .....	299
10.6.2. Viêm gan virus <a href="https://www.pdfshareit.com">https://www.pdfshareit.com</a> .....	301
10.6.2a. Virus viêm gan A .....	303
10.6.2b. Virus viêm gan B .....	303
10.6.2c. Virus viêm gan D .....	304
10.6.2d. Virus viêm gan C .....	305
10.6.2đ. Virus viêm gan E .....	305
10.6.2e. Virus viêm gan G .....	305
10.6.3. Viêm gan không vàng da và viêm gan đột ngột .....	306
10.6.4. Viêm gan tự miễn .....	306
10.6.5. Viêm gan nhiễm độc .....	307
10.6.6. Viêm gan mạn .....	308
<b>10.7. Xơ gan</b> .....	311
10.7.1. Định nghĩa và phân loại .....	311
10.7.2. Căn nguyên .....	312
10.7.3. Sinh lý bệnh học của những triệu chứng xơ gan .....	313

10.7.4. Xơ gan mật nguyên phát .....	314
10.7.5. Xơ gan do những căn nguyên khác .....	315
<b>10.8. Hậu quả hóa sinh của những rối loạn huyết động lực ở gan và của tăng áp lực cửa .....</b>	<b>316</b>
10.8.1. Huyết động lực của gan .....	316
10.8.2. Tăng áp lực cửa .....	316
10.8.3. Biến chứng của tăng áp lực cửa, tuần hoàn bàng hệ và cổ trướng .....	317
10.8.4. Những thể đặc biệt của tăng áp lực cửa .....	318
<b>10.9. Những chứng bệnh khác của nhu mô gan .....</b>	<b>319</b>
10.9.1. U gan ác tính .....	319
10.9.1. Bệnh ký sinh trùng .....	320
10.9.3. Ghép gan .....	322
<b>10.10. Những bệnh ứ đọng và sỏi mật .....</b>	<b>322</b>
10.10.1. Tuần hoàn mật .....	322
10.10.2. Bệnh căn của ứ mật .....	324
10.10.3. Sỏi mật .....	324
10.10.4. Giảm sút tổng hợp mật .....	325

## Chương 11

### BỆNH CỦA ống TIÊU HÓA: BỆNH KÉM HẤP THU, BỆNH CỦA TỤY

<b>11.1. Bệnh của dạ dày .....</b>	<b>327</b>
11.1.1. Chức năng của dạ dày .....	327
11.1.2. Rối loạn tiết dịch dạ dày .....	328
11.1.3. Viêm dạ dày .....	328
11.1.4. Loét dạ dày tá tràng .....	330
11.1.5. Ung thư dạ dày .....	331
11.1.6. Hẹp môn vị .....	331
11.1.6a. Hẹp môn vị ở trẻ sơ sinh .....	331
11.1.6b. Hẹp môn vị phì đại ở người trưởng thành .....	331

<b>11.2. Bệnh ỉa chảy</b> .....	<b>331</b>
11.2.1. Phương thức hoạt động của ruột .....	332
11.2.1a. Sự chuyển hòa đặc biệt ở ruột .....	332
11.2.1b. Hấp thu muối và nước .....	332
11.2.1c. Đấu tranh chống các tế bào và các protein lạ .....	333
11.2.1d. Cơ chế thần kinh và các chất trung gian thần kinh ở ruột .....	333
11.2.2. Ỉa chảy nước - điện giải .....	334
11.2.3. Ỉa chảy nhiễm trùng .....	336
11.2.3a. Bệnh tả .....	336
11.2.3b. Ỉa chảy do trực khuẩn coli và các mầm bệnh khác .....	338
<b>11.3. Các bệnh khác của ruột non và đại tràng</b> .....	<b>338</b>
11.3.1. Loét hành tá tràng .....	338
11.3.2. Viêm ruột mạn tính. Bệnh Crohn và viêm đại trực tràng loét chảy máu .....	339
11.3.3. Chứng đại tràng to bẩm sinh (Bệnh Hirschprung) .....	340
11.3.4. Bệnh kém hấp thu .....	340
11.3.4a. Tình trạng .....	340
11.3.4b. Bệnh di truyền của các enzym tiêu hóa glucid .....	341
11.3.4c. Bệnh về hấp thu lipid .....	342
11.3.4d. Bệnh về tiêu hóa và hấp thu protid .....	343
11.3.4e. Bệnh Sprue .....	345
11.3.4f. Bệnh phân mỡ thứ phát .....	345
11.3.5. Dị ứng thức ăn .....	345
11.3.5a. Các chứng không dung nạp thức ăn .....	345
11.3.5b. Bệnh ỉa chảy phân mỡ (Maladie coeliaque) .....	346
11.3.6. Ruột dễ bị kích thích .....	346
11.3.7. Bệnh ký sinh trùng đường ruột .....	346
11.3.8. Các u ruột .....	347
11.3.9. Các bệnh khác .....	349
<b>11.4. Bệnh của tụy</b> .....	<b>349</b>
11.4.1. Dữ liệu chung .....	349

11.4.2. Thiếu năng tụy .....	350
11.4.3. Viêm tụy cấp .....	350
11.4.4. Viêm tụy mạn .....	350
11.4.5. U tụy .....	351

## Chương 12

### BỆNH THẬN

<b>12.1. Giải phẫu chức năng thận .....</b>	<b>354</b>
12.1.1. Nephron .....	355
12.1.2. Tuần hoàn thận .....	357
<b>12.2. Những bệnh của thận .....</b>	<b>359</b>
12.2.1. Những bệnh của cầu thận căn nguyên di truyền .....	359
12.2.1a. Bệnh Alport .....	359
12.2.1b. Bệnh thận hư di truyền Phận Lan .....	359
12.2.1c. Bệnh loạn sản xương - màng di truyền .....	359
12.2.1d. Những bệnh di truyền khác ảnh hưởng tới hình thái của thận ...	360
12.2.2. Những bệnh viêm cầu thận mạn tính .....	360
12.2.2a. Điều kiện xuất hiện bệnh .....	360
12.2.2b. Bệnh Berger .....	362
12.2.2c. Viêm cầu thận sau nhiễm khuẩn .....	363
12.2.2d. Hội chứng Good pasture .....	363
12.2.2e. Những bệnh viêm cầu thận miễn dịch khác .....	364
12.2.3. Khu trú ở cầu thận những bệnh toàn thể .....	364
12.2.3a. Bệnh Fabry .....	364
12.2.3b. Bệnh đái tháo đường .....	365
<b>12.3. Những bệnh của ống thận .....</b>	<b>366</b>
12.3.1. Cấu trúc và chức năng ống thận .....	366
12.3.2. Bệnh đái tháo nhạt thận di truyền .....	369
12.3.3. Bệnh đa u nang .....	370
12.3.4. Những bệnh chuyển hóa ở ống thận căn nguyên di truyền .....	372
12.3.4a. Những bệnh ống thận do đột biến ty thể .....	372



12.3.4b. Hội chứng De Toni, Debré và Fanconi .....	372
12.3.4c. Bệnh Tyrosin huyết .....	374
12.3.4d. Bệnh tăng acid uric huyết .....	374
12.3.4e. Bệnh giảm acid uric huyết di truyền do thận .....	374
12.3.4f. Nhiễm loạn ống thận .....	375
<b>12.4. Nhiễm độc bởi những dược phẩm hoặc kim loại nặng .....</b>	<b>376</b>
<b>12.5. Rối loạn thận liên quan đến đa u tủy xương .....</b>	<b>378</b>
<b>12.6. Tác động tương hỗ giữa những bệnh mạch máu</b>	
<b>và tổn thương thận .....</b>	<b>379</b>
12.6.1. Sinh lý bệnh học .....	379
12.6.2. Những rối loạn thận gây tăng huyết áp .....	379
12.6.3. Những rối loạn tuần hoàn phát sinh suy thận .....	381
<b>12.7. Những biến chứng của viêm cầu thận và viêm ống thận .....</b>	<b>381</b>
12.7.1. Protein niệu và hội chứng thận hư .....	381
12.7.2. Hoại tử nhu thận .....	383
12.7.3. Tăng urê huyết .....	383
12.7.4. Rối loạn xương trong quá trình suy thận mạn .....	384
<b>12.8. Ung thư và sỏi niệu .....</b>	<b>386</b>
12.8.1. Ung thư thận .....	386
12.8.2. Bệnh sỏi thận .....	387
12.8.2a. Những thể loại bệnh khác nhau .....	387
12.8.2b. Bệnh loạn dưỡng cystein .....	386
12.8.2c. Oxalat niệu tiên phát và thứ phát .....	388
12.8.2d. Sỏi xuất xứ từ những purin .....	388
<b>12.9. Bệnh của những cơ quan sinh dục .....</b>	<b>389</b>
12.9.1. Bệnh của niệu quản .....	389
12.9.2. Bệnh của hệ sinh dục nam .....	390
12.9.2a. Bệnh tuyến tiền liệt .....	390
12.9.2b. Bệnh tinh hoàn .....	392
12.9.2c. Những đường sinh dục nam .....	392
12.9.3. Bộ sinh dục nữ .....	393
12.9.4. Bệnh của bàng quang .....	393

## Chương 13

### BỆNH CỦA MỘT SỐ TUYẾN NỘI TIẾT

13.1. Bệnh của trục vùng dưới đồi - tuyến yên - tuyến thượng thận .....	395
13.1.1. Bệnh Cushing .....	395
13.1.2. Bệnh Addison .....	396
13.1.3. Tăng sản tuyến thượng thận .....	397
13.1.4. Tăng aldosteron huyết .....	399
13.1.5. Giảm aldosteron huyết .....	400
13.2. Bệnh của trục vùng dưới đồi - tuyến yên - tuyến sinh dục .....	400
13.2.1. Rối loạn của vùng dưới đồi - tuyến yên tác động lên tuyến sinh dục .....	400
13.2.2. Bệnh của tinh hoàn .....	401
13.2.3. Bệnh của buồng trứng .....	401
13.2.4. Tăng prolactin huyết .....	401
13.3. Bệnh của thùy sau tuyến yên: bệnh đái tháo nhạt .....	402

<https://www.studycart24.com>

## Chương 14

### BỆNH KHỚP VÀ XƯƠNG: HƯ KHỚP, VIÊM KHỚP, VIÊM ĐA KHỚP

14.1. Cấu trúc và chức năng của sụn .....	405
14.1.1. Tế bào sụn .....	405
14.1.2. Các protein của sụn .....	406
14.1.3. Các proteoglycan .....	406
14.1.4. Tính chất đặc biệt của một số loại sụn .....	407
14.1.4a. Màng sụn .....	407
14.1.4b. Sụn biến xương .....	407
14.1.4c. Tấm tăng trưởng ( <i>plaque de croissance</i> ) .....	408
14.1.4d. Sụn khớp .....	408
14.2. Bệnh lý sụn .....	409
14.2.1. Viêm khớp .....	409
14.2.2. Viêm đa khớp dạng thấp mạn tính .....	410

14.2.3. Các viêm khớp thực nghiệm .....	413
14.2.3a. Viêm khớp gây ra bằng cách tiêm chất phụ gia .....	413
14.2.3b. Viêm khớp do collagen .....	414
14.2.3c. Phác thảo điều trị .....	415
14.2.4. Hư khớp .....	415
14.2.4a. Bệnh da xam nâu (alcapton - niệu) .....	415
14.2.4b. Bệnh gút .....	416
14.2.4c. Bệnh Lash Nyhan.....	416
14.2.5. Các bệnh khác .....	418
<b>14.3. Cấu trúc và chức năng của xương</b> .....	419
14.3.1. Xương, calci và phosphat .....	419
14.3.2. Tạo cốt bào .....	420
14.3.3. Tế bào xương .....	421
14.3.4. Tế bào viển .....	421
14.3.5. Hủy cốt bào .....	423
14.3.6. Các protein và glycoprotein của xương .....	423
14.3.6a. Osteocalcin .....	423
14.3.6b. Osteonectin .....	424
14.3.6c. Osteopontin .....	424
14.3.6d. Protein S .....	424
14.3.7. Sự đổi mới xương .....	425
<b>14.4. Chuyển hóa calci và phospho</b> .....	425
14.4.1. Nguồn cung cấp từ thức ăn và sự hấp thu calci .....	425
14.4.2. Calci trong máu .....	426
14.4.2a. Calci huyết .....	426
14.4.2b. Tuần hoàn của calci .....	426
14.4.3. Tuần hoàn của phosphat .....	427
14.4.4. Kiểm soát chuyển hóa của calci và phosphat bởi hormon cận giáp .....	429
14.4.4a. Cấu trúc và gen của hormon cận giáp .....	429
14.4.4b. Tạo thành và tiết .....	429
14.4.4c. Tác dụng sinh học .....	430
14.4.4d. Kháng hormon cận giáp .....	431

14.4.5. Calcitonin .....	431
14.4.5a. Cấu trúc và tạo thành .....	431
14.4.5b. Tác dụng sinh học của calcitonin .....	432
14.4.5. Calcitriol và các dẫn xuất của các vitamin D .....	432
14.4.6a. Các vitamin D .....	432
14.4.6b. Từ các vitamin D tới calcitriol .....	433
14.4.6c. Cách tác dụng của calcitriol .....	434
<b>14.5. Bệnh di truyền của khuôn xương .....</b>	<b>435</b>
14.5.1. Chứng tạo xương bất toàn .....	435
14.5.2. Chứng đặc xương .....	436
14.5.3. Giảm phosphatase huyết .....	437
14.5.4. Bệnh xương có nguồn gốc di truyền khác nhau .....	438
<b>14.6. Các bệnh mắc phải của khuôn xương .....</b>	<b>439</b>
14.6.1. Chứng loãng xương .....	439
14.6.2. Chứng nhuyễn xương .....	440
14.6.3. U xương .....	441
14.6.4. Đa u lồi xương .....	441
14.6.5. Bệnh xương <a href="http://www.stshareit.com">http://www.stshareit.com</a> .....	441
14.6.6. Viêm xương tủy và nhiễm khuẩn .....	442
<b>14.7. Những bệnh của sự calci hóa và phát triển khớp dưới</b>	
<b>sự kiểm soát của hormon .....</b>	<b>442</b>
14.7.1. Bệnh liên quan tới hormon tuyến giáp .....	442
14.7.2. Bệnh của tuyến cận giáp .....	443
14.7.2a. Tăng năng tuyến cận giáp nguyên phát .....	443
14.7.2b. Chứng tăng calci huyết không phải nguồn gốc cận giáp .....	443
14.7.2c. Giảm năng tuyến cận giáp nguyên phát .....	444
14.7.2d. Giảm năng tuyến cận giáp thứ phát .....	444
14.7.2e. Giả - giảm năng cận giáp .....	444
14.7.2f. Giảm calci-huyết mắc phải .....	445
14.7.3. Bệnh phụ thuộc vào rối loạn calcitonin .....	446
14.7.3a. Tăng calcitonin huyết .....	446
14.7.3b. Giảm calcitonin huyết .....	446

14.8. Rối loạn chuyển hóa vitamin D .....	447
14.8.1. Các dạng khác nhau của còi xương .....	447
14.8.1a. Còi xương thiếu dinh dưỡng .....	447
14.8.1b. Giả còi xương .....	447
14.8.1c. Bệnh còi xương phụ thuộc vitamin D typ I .....	447
14.8.1d. Bệnh còi xương phụ thuộc vitamin D typ II .....	448
14.8.2. Chứng tăng vitamin D .....	448
14.8.3. Tăng hoạt động hấp thu ruột của calci .....	448

## Chương 15

### CÁC BỆNH PHÂN TỬ CỦA HỆ THẦN KINH: BỆNH DO PRION, BỆNH ALZEIMER

15.1. Mở đầu về sinh học phân tử các bệnh thần kinh .....	449
15.2. Bệnh của sự trưởng thành não .....	450
15.2.1 Các bệnh phụ thuộc vào rối loạn chuyển hóa glucid .....	450
15.2.1a. Acid lactic huyết .....	450
15.2.1b. Các bất thường trong chuyển hóa glycerol .....	451
15.2.1c. Bệnh do thiếu hụt một loại enzyme .....	452
15.2.2. Bệnh phụ thuộc vào rối loạn chuyển hóa các lipid đơn .....	452
15.2.2a. Acid glutaric huyết typ II .....	452
15.2.2b. Hội chứng Reyes .....	452
15.2.2c. Bệnh u vàng não gan .....	453
15.2.3. Các bệnh tích sphingolipid .....	453
15.2.3a. Bệnh Gaucher .....	453
15.2.3b. Các rối loạn chuyển hóa gangliosid GM2, bệnh Tay-Sachs .....	455
15.2.3c. Chứng loạn dưỡng chất trắng não di sắc .....	456
15.2.3d. Bệnh Fabry .....	456
15.2.3e. Bệnh Krabbe .....	457
15.2.4. Chứng suy thượng thận - loạn dưỡng chất trắng não .....	457
15.2.5. Bệnh phụ thuộc vào rối loạn chuyển hóa các acid amin .....	459
15.2.5a. Tăng phenylalanin huyết .....	459
15.2.5b. Rối loạn chuyển hóa tyrosin huyết .....	461
15.2.5c. Rối loạn chuyển hóa histidin .....	461

15.2.5d. Chứng tăng ornithin huyết .....	462
15.2.5e. Chứng tăng lysin huyết .....	462
15.2.5f. Rối loạn sarcosin huyết .....	462
15.2.5g. Chứng tăng glycin huyết không tăng ceton .....	463
15.2.6. Các bệnh phụ thuộc vào sự bất thường của một kim loại .....	463
15.2.6a. Thiếu molybden .....	463
15.2.6b. Thừa đồng .....	463
<b>15.3. Một số bệnh di truyền có kèm theo bất thường</b>	
<b>về phát triển hình thái .....</b>	<b>464</b>
15.3.1. Hội chứng "X dễ gãy" .....	464
15.3.2. Bệnh Down .....	466
15.3.3. Các đột biến hoặc khuyết đoạn nhiễm sắc thể khác .....	467
<b>15.4. Các bệnh thần kinh thoái hóa .....</b>	<b>468</b>
15.4.1. Bệnh Parkinson .....	469
15.4.2. Chứng múa giết Huntington .....	470
15.4.3. Những bệnh thần kinh khác do sự chèn các bộ ba lặp lại .....	471
15.4.4. Các chứng mất điều hoà .....	471
15.4.5. Chứng múa giết Svedenham .....	472
15.4.6. Bệnh xơ cứng rải rác (đa xơ cứng) .....	472
15.4.7. Bệnh xơ cứng cột bên teo cơ .....	473
15.4.8. Các thoái hóa neuron nguồn gốc nhiễm khuẩn .....	474
<b>15.5. Các bệnh thoái hóa phụ thuộc vào một quả tải .....</b>	<b>475</b>
15.5.1. Các thoái hóa dạng tinh bột hệ thống di truyền .....	475
15.5.2. Bệnh Alzheimer .....	477
15.5.2a. Mô tả .....	477
15.5.2b. Cơ chế hòa sinh của bệnh .....	477
15.5.2c. Bệnh Alzheimer tấn phát và có nguồn gốc di truyền .....	478
15.5.2d. Các đặc điểm khác của bệnh .....	480
15.5.3. Các bệnh do prion .....	480
15.5.3a. Phân loại bệnh .....	480
15.5.3b. Nghiên cứu hòa sinh các prion .....	482
15.5.3c. Các bệnh do prion có nguồn gốc di truyền .....	484
15.5.3d. Bệnh do prion mắc phải .....	484

15.6. Các bệnh mạch máu não .....	486
15.7. Các u ác tính, các bệnh màng não, tủy sống và các dây thần kinh ngoại biên .....	488
15.7.1. U .....	488
15.7.2. Các bệnh màng não .....	488
15.7.2a. Não úng thủy .....	488
15.7.2b. Viêm màng não .....	489
15.7.2c. Đau đầu .....	489
15.7.3. Các bệnh của tủy sống .....	490
15.7.3a. Bệnh rỗng tủy sống .....	490
15.7.3b. Các bệnh khác của tủy .....	490
15.7.3c. Bệnh học chấn thương .....	490
15.7.4. Các bệnh thần kinh ngoại biên .....	491
15.7.4a. Hội chứng Charcot-Marie và Tooth và các bệnh thần kinh cơ nguồn gốc di truyền .....	491
15.7.4b. Các bệnh thần kinh mắc phải .....	491
15.7.4c. Các bệnh của hệ thần kinh tự động .....	492
15.8. Các bệnh tâm thần <a href="http://www.pdfshareit.com">http://www.pdfshareit.com</a> .....	492
15.8.1. Chức năng tâm thần và hóa sinh .....	492
15.8.2. Một số luận cứ khác để xác lập cơ sở hóa sinh của bệnh tâm thần ..	495
15.8.3. Loạn tâm thần hưng - trầm cảm .....	496
15.8.4. Tâm thần phân liệt .....	496
15.8.5. Động kinh .....	498
15.8.6. Hội chứng Gilles de la Tourette .....	498
15.9. Các bệnh của giác quan .....	499
15.9.1. Các bất thường của mắt (nhân cầu) .....	499
15.9.2. Bất thường của bộ máy thính giác .....	501

## Phụ lục 1

### GỐC TỰ DO VÀ SỰ PEROXY HÓA LIPID TRONG SINH HỌC TẾ BÀO

1. Những khái niệm mở đầu .....	505
1.1. Phản ứng oxy hóa khử .....	505

1.2. Định nghĩa gốc và gốc tự do .....	506
1.2.a. Gốc .....	506
1.2.b. Gốc tự do .....	506
<b>2. Những phản ứng tạo thành gốc tự do .....</b>	<b>507</b>
2.1. Phản ứng tạo thành gốc tự do cần enzym .....	507
2.1.a. <i>Flavin oxydase</i> .....	508
2.1.b. <i>Xanthin oxydase</i> .....	508
2.1.c. <i>NADPH oxydase</i> .....	508
2.2. Phản ứng tạo thành gốc tự do không cần enzym .....	509
2.2.a. Tạo thành anion superoxyd ( $O_2^{\cdot -}$ ) .....	509
2.2.b. Tạo thành gốc hydroxyl ( $OH^{\cdot}$ ) .....	510
2.3. Peroxy hóa lipid .....	511
2.3.a. Peroxy hóa lipid xúc tác bởi enzym .....	511
2.3.b. Peroxy hóa lipid tự phát .....	512
<b>3. Độc tính của các gốc tự do và những peroxyd .....</b>	<b>513</b>
3.1. Tác dụng làm rối loạn hàng định nội môi .....	513
3.2. Tác dụng phá hủy màng tế bào .....	513
3.3. Tác dụng phá hủy acid nucleic .....	513
<b>4. Hệ thống bảo vệ cơ thể chống lại các gốc tự do và những peroxyd .....</b>	<b>514</b>
4.1. Bảo vệ ở trong tế bào .....	515
4.1.a. Những enzym ở trong cytosol .....	515
4.1.b. Chất chống oxy hóa .....	516
4.2. Bảo vệ ở ngoài tế bào .....	517
<b>5. Tác động của các gốc tự do và sự peroxy hoá lipid trong bệnh học .....</b>	<b>517</b>
5.1. Viêm .....	517
5.2. Hội chứng thiếu máu cục bộ - tưới máu lại .....	517
5.3. Tăng oxy mô .....	519
5.4. Xơ vữa động mạch .....	519
<b>Kết luận .....</b>	<b>519</b>



## HORMON VÀ SỰ DẪN TRUYỀN THÔNG TIN HORMON VÀO TRONG TẾ BÀO

<b>1. Đại cương về hormon</b> .....	521
1.1. Sự tạo thành hormon .....	521
1.2. Cấu trúc của hormon .....	523
1.3. Tuần hoàn của hormon .....	524
1.4. Liên lạc giữa tế bào với tế bào qua trung gian của những tín hiệu hóa học .....	528
1.5. Phân loại hormon .....	529
1.5a. Hormon tan trong lipid có thụ thể ở trong tế bào .....	529
1.5b. Hormon tan trong lipid có thụ thể ở màng tế bào .....	529
1.5c. Hormon tan trong nước có thụ thể ở màng tế bào .....	530
* Nhóm hormon peptid (Insulin) .....	530
* Nhóm hormon là dẫn xuất của acid amin (Adrenalin) .....	530
<b>2. Sự dẫn truyền thông tin hormon vào trong tế bào</b> .....	530
2.1. Những cơ chế chung .....	530
2.2. Những thụ thể của hormon .....	531
2.2a. Thụ thể nhân và tác dụng trực tiếp lên các nhiệm vụ .....	533
* Cấu trúc của thụ thể nhân .....	533
* Phân loại thụ thể nhân .....	534
2.2b. Thụ thể màng .....	536
* Cấu trúc của thụ thể màng .....	536
* Phân loại thụ thể màng .....	537
2.3. Cơ chế của sự dẫn truyền thông tin hormon vào trong tế bào qua thụ thể màng .....	539
2.3a. Protein G .....	539
2.3b. Những thông tin thứ hai .....	540
2.3c. Thụ thể màng phối hợp với con đường AMP vòng .....	541
2.3d. Thụ thể màng phối hợp với con đường GMP vòng .....	542
2.3e. Thụ thể màng phối hợp với con đường phospho - inositid .....	544
2.3f. Thụ thể qua màng có hoạt động Tyrosin kinase .....	546
2.3g. Thụ thể màng là kênh ion .....	547
<b>Kết luận</b> .....	548

## Chương 1

# BẨM SINH VÀ MẮC PHẢI: BỆNH DO GEN VÀ BỆNH MẮC PHẢI

Vũ Triệu An

Trước khi đi vào nghiên cứu sinh lý hóa sinh trong đó các bệnh sẽ được trình bày theo từng bộ máy, cũng cần được cung cấp một cái nhìn chung, đơn giản về cơ chế bệnh lý đã được giải thích nhờ các tiến bộ gần đây của Hóa sinh học, Sinh học phân tử, Dược lý học và Sinh lý học. Tất nhiên sự phân biệt ra bệnh do gen và bệnh mắc phải là cơ bản nhưng cũng không thể tách rời với sinh lý học. Có một sự giao kết nhằng nhịt chặt chẽ giữa hai loại. Ví dụ một biến dị liên quan đến chuyển hóa chỉ có thể phát hiện được qua các triệu chứng lâm sàng khi người bệnh có thói quen ăn uống không bình thường hay một người mắc một bệnh nhiễm khuẩn khi những đặc điểm gen học của họ không giúp họ chống lại được yếu tố lây nhiễm: chính các nhà truyền nhiễm học đầu thế kỷ đã gọi là "cơ địa". Khái niệm ấy với các thành tựu khoa học hiện đại bao trùm mọi khả năng thích nghi của gen với môi trường trong tất cả các lãnh vực không phải chỉ trong bệnh lý truyền nhiễm.

---

### 1.1. MỌI BỆNH ĐỀU THEO CÁC QUY LUẬT SINH HỌC VÀ HÓA SINH NHẤT ĐỊNH

---

Cơ thể sống được tạo từ những phân tử có đặc tính là cái nọ thích ứng với cái kia trong một trình tự không thay đổi do cấu trúc của chúng quyết định và theo hai nguyên lý cơ bản là bảo cứu chặt chẽ giữa bề mặt của chúng và sức hấp dẫn bởi những lực tải điện đối

ngịch. Sự hình thành những phân tử của sinh vật có cơ khổ to (đại phân tử) là do những phản ứng sinh tổng hợp, còn sự phá huỷ chúng là các phản ứng giáng hóa. Tổng thể là quá trình chuyển hóa đảm bảo chúng đối thường xuyên mới và phụ thuộc vào tác động của các chất xúc tác protein, các enzym.

Trái với một ý kiến phổ biến cho rằng bệnh gây ra rối loạn các tế bào đến mức trở thành độc lập với các quy luật lý-hóa mà gây ra một sự hỗn độn trong cơ thể mắc bệnh; thực ra các cơ chế sinh học vẫn tiếp tục hoạt động theo các luật hóa sinh nhưng sự điều chỉnh, đôi khi sự phối hợp của chúng đã thay đổi. Những hình thái thích nghi hóa sinh đặc biệt về chuyển hóa với bệnh phụ thuộc vào nguyên nhân ban đầu của bệnh. Người ta có thể phân các nguyên nhân ban đầu các bệnh làm 5 để mục.

- Bệnh do gen
- Bệnh do phát triển
- Bệnh do nhiễm khuẩn và ký sinh trùng
- Bệnh do thoái hóa
- Bệnh do chấn thương, chất độc và môi trường.

Ranh giới giữa các bệnh ấy đôi khi không rõ ràng bởi có những phối hợp giữa các nguyên nhân. Ví dụ một bệnh do thoái hóa có thể theo sau một chấn thương hoặc phụ thuộc vào một rối loạn gen học khởi đầu. Song song với năm nhóm ấy có thể kể thêm hai thể hay gặp là viêm và ung thư. Tình trạng viêm có thể là biến chứng của mọi hình thể bệnh lý và bệnh ung thư mà sinh lý bệnh học còn phức tạp và hiện nay cũng chưa biết hết để có thể xếp loại chúng (về một số mặt nó là do gen, còn mặt khác nó lại là thoái hóa hay do nhiễm độc).

## 1.2. BỆNH DO GEN

### 1.2.1. Bộ gen và những cơ chế hình thành các đại phân tử

Các thể nhiễm sắc của chúng ta ( 23 đôi thân và 2 thể nhiễm sắc giới, XX ở nữ và XY ở nam) mỗi cái đều do 2 chuỗi dài acid deoxyribonucleic

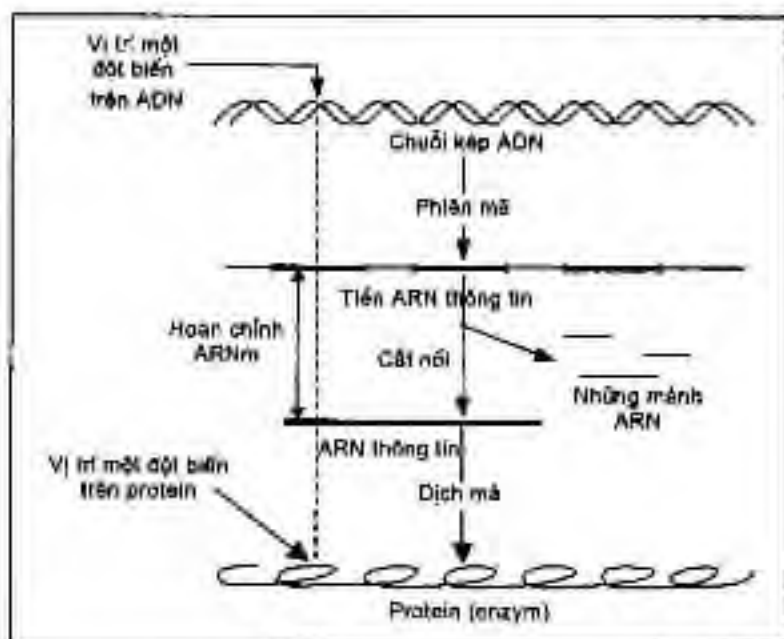
(ADN) hình thành. Theo suốt dọc chiều dài các chuỗi được gắn các tín hiệu hóa học mà tổng thể tạo ra thông tin gen (3 tỷ dấu hiệu trong ADN người). Ngay cả cấu trúc của các chuỗi ADN cũng cho phép chúng có thể tái bản y hệt như nhau trong quá trình phân bào: nhờ vậy mà các đặc tính của loài cũng như của cá thể được bảo tồn. Những tín hiệu gen được gom lại thành các trình tự gọi là gen. Tổng hợp các gen gọi là bộ gen. Đã xác định được toàn bộ trình tự bộ gen của men bia gồm 6000 gen mã cho các protein, trước đây người ta mới biết khoảng 2000, còn 4000 gen mã cho những protein chưa biết. Với người cũng vậy tổng số gen được biết là khoảng 30000. Người ta đã xác định được vị trí và trình tự khoảng 20% số ấy. Có thấy sự giống nhau khá rõ rệt về chức năng giữa chúng và gen men bia nên có thể suy qua sự tương tự ấy là còn 2/3 gen ở người cần phải tìm ra. Tất nhiên công việc ấy sẽ cho phép phát hiện ra những biến dị bổ sung và giải thích bệnh sinh của những bệnh ở người mà nay hãy còn chưa giải thích được.

Vào đầu thế kỷ thứ XX, Archibald Garrod đã đưa ra giả thuyết là mỗi gen được dùng để mã cho riêng một protein và mỗi đột biến xảy ra trên một gen sẽ gây thiếu hay lặt cho sự hình thành protein tương ứng. Từ khi ấy khái niệm một gen- một enzyme, được công nhận rộng rãi, nhưng cũng khá phức tạp. Mỗi gen được tái tạo dưới hình thức một phân tử chuỗi dài khác gọi là acid ribonucleic (ARN) trong khi xảy ra hiện tượng phiên mã (transcription). Phần lớn các ARN ra khỏi nhân vào trong mạng lưới nội nguyên sinh, ở đây chúng chỉ huy việc kết hợp các acid amin thành protein, hiện tượng được gọi là dịch mã (translation) bên thông tin gen. Đặc biệt có các ARNm (ARN thông tin) đưc bản thông điệp gen từ nhân ra tận nguyên sinh chất. Việc tổng hợp mỗi protein đòi hỏi sự tham gia của nhiều yếu tố sau: một ARNm, những cơ quan tử nhỏ cực kỳ phức tạp gọi là ribosom - thực ra đó là một thứ nhà máy lắp ráp -, một loại ARN khác nhỏ hơn, ARN vận chuyển (ARNt) có nhiệm vụ hoạt hóa và xếp các acid amin vào chỗ, nhiều protein enzyme, các ion magnezi và những phân tử cung cấp năng lượng. Những tín hiệu hóa học có mặt dọc chuỗi ARNm (các base purin và pyrimidin) được nhận biết từng 3 cái một. Mỗi một bộ ba ấy là một codon (dấu hiệu mã gen). Các ARN vận chuyển mang theo acid amin tương ứng đặc biệt với nó (ít nhất có 20 ARNt cho 20

loại acid amin hiện có nhận biết codon tương ứng đặc hiệu với nó qua vùng gọi là anticodon (đối codon) rồi lần lượt cái nọ tiếp cái kia gắn lên trên ARNm như thế đặt các acid amin cạnh nhau để rồi chúng được nối liền theo trình tự bởi enzym. Như thế cấu trúc protein đã được thực hiện đặc trưng bởi một chuỗi dài các acid amin. Trình tự mỗi protein có khác mà tự nó còn gấp lại trong không gian tạo ra một cấu trúc ba-chiều; lượng thông tin chứa trong mỗi gen như thế đã được chuyển sang protein tương ứng. Hình 1-1 tóm tắt các khái niệm về phiên mã, cắt nối (splicing- sẽ nói ở dưới đây) và dịch mã.

Giữa các gen có những trình tự ADN dài mà chưa rõ vai trò. Ngay bên trong các ARNm tế bào nhân chuẩn (eucaryot), cũng còn có những trình tự gọi là intron, không mã cho protein nào. Những intron ấy sẽ bị cắt bỏ khi xảy ra hiện tượng "cắt-nối", khi ấy chỉ những trình tự ARN có mã gọi là exon mới được nối với nhau. Tế bào sử dụng cơ chế ấy nhằm đa dạng hóa ARNm nghĩa là protein có thể từ một gen nhưng nhờ cách **cắt-nối phân hòa** mã các exon trong cùng một gen có thể tái tổ hợp với nhau theo nhiều cách sắp xếp khác nhau. Đặc biệt những tái tổ hợp ấy có thể khác nhau từ tế bào này sang tế bào kia để tham gia vào sự biệt hóa tế bào. Như vậy người ta thấy bộ gen "không liên tục" Hơn nữa một số trình tự ở trước hay sau gen được dùng để kiểm soát sự sao chép của gen này bằng cách cố định những protein đặc biệt gọi là "yếu tố phiên mã". Người ta nói là chúng kiểm soát sự biểu lộ của gen (tức là sự phiên mã và dịch mã thành protein) và chính nhờ đó mà có những hoạt động khác nhau của tế bào. Vai trò những yếu tố phiên mã ấy chủ yếu là để hiểu được Sinh học cũng như Bệnh lý học hiện đại. Các khu vực kiểm soát gen ấy chứa những trình tự bazơ đặc hiệu mà nhiệm vụ là nhận biết và cố định các yếu tố ấy.

Chúng được gọi là **những cấu thành ADN**. Khi một cấu thành đã cố định yếu tố phiên mã tương ứng với nó thì sự phiên mã gen thành ARNm sẽ được hoạt hóa mạnh mẽ kéo theo sự biểu lộ protein tương ứng. Kết quả là có những thay đổi quan trọng của hoạt động tế bào, có thể là thường xuyên hoặc nhất thời hoặc sự biệt hóa hắc của nó. Mọi hệ thống hoạt hóa tế bào (hormon peptid, hormon steroid, yếu tố sinh trưởng, acid retinoic...) hoạt động một phần hay toàn bộ qua cơ chế ấy.



Hình 1.1 Từ gen đến protein  
<http://www.tds.vn/edu/edu.htm>

Nhiều chứng bệnh về phát triển của cơ thể tùy thuộc vào những bất thường mắc phải hoặc do gen của những yếu tố phiên mã có tính chất protein ấy, đặc biệt là khi có đột biến nơi gen mà chúng phụ thuộc. Các đột biến tại các cấu thành đặc hiệu của ADN cũng vậy có thể dẫn đến loại bỏ những kiểm soát cần thiết. Cũng có những gen mã cho các phân tử ARN vận chuyển, ARN ribosom hay những ARN nhỏ không dịch mã thành protein. Đột biến ở những gen ấy có thể kéo theo những rối loạn mà không tích lũy vào protein nào. Như thế là thấy ngay những cơ chế tương ứng với khái niệm đột biến lặn về đến thế nào.

Ty thể là những cơ quan tử lớn trong tế bào có chức năng oxy hóa, cung cấp hầu hết năng lượng cần thiết cho tế bào. Chúng có hệ thống gen riêng chỉ có một phân tử ADN vòng, chiếm khoảng 1% toàn bộ gen người nhưng không liên quan đến ADN nhân. ADN ấy được phiên mã ngay tại ty thể thành ARNm và được dịch mã thành 13 protein của ty thể người. Những protein khác của ty thể (khoảng 70 thứ) được nhập từ hệ thống tổng hợp protein phụ thuộc vào ADN nhân.

## 1.2.2. Bệnh đơn gen

Người ta biết rằng trong quá trình thụ tinh bộ gen nhân được phân bố cân bằng từ các bộ gen bố và mẹ. Các quy luật di truyền là dựa trên hiện tượng ấy. Cách đây khoảng vài chục năm những bệnh gen có vẻ được giải thích một cách tương đối đơn giản: một bazơ ở ADN thành viên một codon thuộc một gen nào đó đã bị thay thế bởi một cái khác nên khi xảy ra hiện tượng tái bản đã làm thay đổi tính chất codon và gây ra một **đột biến** (hay biến dị). Đột biến là một thay đổi bất thường trình tự các bazơ của ADN. Khi bất thường đó xảy ra ở một gen của tế bào đang **mầm**, thì nó được truyền sang một trong những tế bào con của dòng ấy mỗi khi có phân bào và như thế bất thường sẽ có mặt tại ADN ở **giao tử**. Khi trứng thụ tinh nếu bất thường có mặt ở cả hai gen tương đồng của giao tử, nó ở tình trạng đồng hợp tử và sẽ có biểu lộ ra kiểu hình ở đời con. Khi chỉ có một giao tử mang gen đột biến, bất thường ấy là dị hợp tử. Khi này nó có thể không được biểu lộ ở kiểu hình của cá thể nhưng vẫn có thể truyền lại cho hậu thế theo quy luật Mendel (đột biến lặn), nhưng nếu nó lại mang tính trội ~~thì nó sẽ biểu lộ ra kiểu hình bệnh lý.~~

Đột biến cũng có thể xảy ra trong quá trình phân chia tế bào sau thụ tinh nhưng không phải là giao tử. Khi ấy chúng không di truyền mà cũng không mang tính toàn thân. Người ta gọi chúng là **đột biến thân**. Một số là bình thường như quá trình đa dạng hóa các gen mã cho kháng thể tại tế bào lymphô B đã có những đột biến và tái tổ hợp từng đoạn gen. Một số khác là bệnh lý vì chúng có khả năng gây ra sự phát triển một dòng tế bào có những đặc tính bất thường như trong một số ung thư. Dù là giới hay thân những đột biến chỉ liên quan đến một gen thì được gọi là **đơn gen**. Các rối loạn gây ra thường xuất hiện ở trẻ nhỏ.

Khi một gen đột biến có biểu lộ, ARN tương ứng với gen ấy sẽ mang một bazơ đã bị thay thế bởi một cái khác. Kết quả là codon bị thay đổi tính chất nên sẽ cố định một ARN vận chuyển khác cái mà đáng lẽ sẽ được cố định tại một ARNm bình thường. Như thế một acid amin này sẽ bị thay thế bởi một cái khác trong quá trình tổng hợp protein tương ứng. Sự thay thế ấy có thể không có hậu quả nặng nếu như acid amin ấy không giữ một vị trí quan trọng trong protein

ví dụ như nếu nó không giữ một vai trò trung tâm hoạt động enzym và nếu không có khác biệt hóa học gì quan trọng giữa nó và cái mà nó đã thay thế. Thay đổi về lực tải điện do đổi một acid amin kiềm như lysin cho một acid amin toan như acid glutamic sẽ gây ra những thay đổi về cấu trúc không gian ba chiều của protein như làm mất sự phù hợp với các chức năng sinh lý của nó. Ngược lại sự thay một acid amin trung tính bằng một acid amin trung tính khác ví dụ glycocol bằng alanin thì nói chung không làm thay đổi cấu trúc protein và không ảnh hưởng đến hoạt năng sinh học của protein, người ta gọi đó là đột biến bảo tồn.

Tình trạng mất hoạt năng của một enzym thường là triệu chứng nổi lên có đột biến theo đúng như giả thuyết Garrod đã đề ra. Cho nên tình trạng thiếu enzym được định nghĩa như là thiếu hoạt năng của một enzym do có đột biến. Khi một enzym đột biến, cơ chất mà nó có nhiệm vụ xúc tác chuyển hóa sẽ tích tụ lại trong tế bào và có thể xuất hiện dưới nguyên thể hay biến thể trong máu và nước tiểu, trong khi các sản phẩm sau chuyển hóa thì lại không có ở phía dưới (tức sau nơi tác động ~~phản ứng chuyển hóa~~ nước tiểu nếu chúng được đào thải qua đường này. Định lượng các chất chuyển hóa ấy là hướng giúp cho chẩn đoán bệnh. Phương pháp Sinh học phân tử hiện đại giúp xác định điều này nhờ chỉ rõ ngay nơi có lỗi thường hóa sinh. Kết quả là ở bệnh nhân có hai loại rối loạn, những thay đổi nồng độ các phân tử nội tế bào gây ra bởi thiếu hoạt năng của một enzym. Chất chuyển hóa tích ở phía trước thường gây ra các triệu chứng ngộ độc vì một phân tử có thể là sản chỉ khi rất ít, trở nên độc khi quá nhiều. Ngoài ra cơ thể có hường làm biến những sản phẩm chuyển hóa không dùng được nhưng lại thành những chất độc, đặc biệt cho hệ thần kinh. Ngược lại do thiếu những chất mà phản ứng không hoạt động, sẽ gây ra những rối loạn do thiếu có biểu lộ ra ngoài như chậm phát triển. Sự biểu lộ của đột biến có thể xảy ra trước khi đẻ hay ngay sau đẻ hoặc chậm về sau. Tính gen học của một số rối loạn lão hóa mà chỉ xuất hiện ngoài tuổi năm mươi còn đang được bàn luận. Những rối loạn đôi khi toàn thân hoặc hay khu trú hơn ở một số cơ quan hay hệ thống, là do tính biểu lộ của gen đột biến phụ thuộc vào loại tế bào, cái mà sẽ quyết định bộ hội chứng điển hình. Cần nhớ rằng mỗi protein có một chức năng nhất định, có thể tồn tại trong cơ thể dưới



nhiều hình thể, mỗi cái lại phụ thuộc vào một gen khác. Một đột biến xảy ra ở một hình thể có thể không ảnh hưởng đến các hình thể khác do có sự thay thế bù đắp. Đó là trường hợp một số isoenzym, những hình thái khác nhau của dystrophin. Đối với một đột biến nhất định nào đó thì diễn biến của bệnh, của các triệu chứng, về nguyên tắc là giống nhau ở mọi người bị bệnh. Vị trí đột biến trong phân tử protein có ảnh hưởng quan trọng đến tình chất các triệu chứng lâm sàng: mỗi tốp đột biến tại phân tử huyết sắc tố cho một kiểu hình khác, một số đột biến collagen tốp I gây ra bệnh ở xương còn một số khác lại là dây chằng hay ở bì da.

Còn có nhiều ca đột biến khác phần nào làm rối thêm vấn đề. Do tính chất phức tạp và đôi khi một sự chính xác cao khi tái tổ hợp đoạn ARN, nên các hiện tượng cắt-nối có nhiều khả năng gây ra tổn thương như làm mất bazơ, thêm bazơ thừa hay đôi khi gây đảo bazơ. Mất bazơ được gọi là **khuyết đoạn** (deletion). Khi thiếu ba nucleotid hay một bội số của 3, phân tử protein vẫn có thể được dịch mã với trình tự nguyên vẹn trừ chỗ thiếu là một hay nhiều acid amin. Nếu cấu trúc ba chiều trong không gian còn được giữ, đó là trường hợp có đột biến thay thế (đột biến bảo tồn). Trái lại nếu một hay hai bazơ bị lấy đi để xảy ra một sự so le trong việc đọc các codon ngay sau chỗ tổn thương thì toàn phần cuối của phân tử protein sẽ bị dịch mã một cách tùy tiện không ăn nhằm gì với protein bình thường cả. Nếu đột biến xảy ra ở sát đầu N cuối thì protein có khả năng hoàn toàn không hoạt động. Nếu sự so le làm xuất hiện một codon stop (UAA, UGA, UAG) thì sự phiên mã sẽ ngưng ở đây và việc dịch mã hoặc không xảy ra hoặc cho một protein cực ngắn có hoạt năng sinh học. Lại có những ca có đột biến đồng thời hai hay nhiều gen tạo nên những bệnh cảnh phức tạp.

**Ken kẽ** (insertion) là do thêm một hay nhiều nucleotid đặc biệt khi cắt-nối bị lơ lửng nên để lộ một phần intron. Cũng như trường hợp trên nếu số bazơ ken thêm vào là 3 hay bội số 3, việc đọc các codon tiếp tục vẫn bình thường và protein có thể không bị ảnh hưởng nhiều trong cấu trúc hay chức năng. Trái lại nếu số bazơ ken thêm khác bội số của 3 thì việc đọc sẽ lệch và trình tự của protein sẽ bị đảo lộn. Cuối cùng sự **lộn xộn** (catouillage) là có đảo xuôi và ngược các trình tự của bazơ.

Các đột biến có thể xảy ra ở những khu vực kiểm soát phiên mã của một gen đã nói ở trên. Khi áy gen có thể im lặng nghĩa là không có biểu lộ, do không cố định được các yếu tố phiên mã, nên protein tương ứng vắng mặt. Nếu sự đột biến làm tăng ái tính một yếu tố phiên mã đối với một khu vực kiểm soát (xuất hiện thêm một lực tải điện dương trên ADN sẽ thu hút lực tải điện âm của yếu tố) thì gen lại có thể được thường xuyên biểu lộ, điều mà sẽ kéo theo những rối loạn nghiêm trọng. Ví dụ nếu là gen mã cho yếu tố tăng trưởng, thì toàn cơ thể hay một số cơ quan có thể có kích cỡ không bình thường. Nếu đột biến xảy ra ở một bazơ của codon stop, việc phiên mã có thể sẽ cứ tiếp tục khỏi điểm dừng bình thường cho đến khi gặp một tín hiệu stop khác ở tận xa trên ARNm nếu có, tạo ra một protein có chiều dài bất thường, cái mà có thể làm ức chế hoạt năng sinh học của nó.

Đột biến và khuyết đoạn có thể liên quan đến các protein-enzym tham gia vào các chuyển hóa glucid, lipid và protid. Cũng có thể xảy ra với các protein cấu trúc thì sẽ dẫn đến bất thường về cấu trúc của một số tế bào (ví dụ đột biến ở các protein bộ xương hồng cầu), hay đến các protein mô liên kết (ví dụ những bất thường của collagen dẫn đến gãy hay méo xương ở các loài *imperfecta* - sinh xương không đầy đủ).

Đột biến xảy ra ở thể nhiễm sắc thân hay giới. Thể nhiễm sắc thân có cặp đôi tương ứng, mỗi cái mang một gen (allel). Vậy đột biến có thể là dị hay đồng hợp tử. Trong trường hợp sau đồng hợp tử 100% người mang gen đột biến có biểu hiện bệnh, nhưng cũng có đột biến kiểu áy không thấy được vì thai đã tử vong ngay trong bụng mẹ. Trong đột biến dị hợp tử, nếu sai sót mang tính trội thì bệnh có biểu lộ, ngược lại nếu là lép thì người mang gen đột biến chỉ có khả năng truyền sai sót về sau. Người ta chưa biết tại sao một số đột biến lại trội mà cái khác lại lép. Nhưng đột biến thể nhiễm sắc giới X thì bao giờ cũng lép. Do nữ có hai TNS X nên không có kiểu hình bệnh lý trừ một số trường hợp đặc biệt trong đó TNS X bình thường cũng bị bất hoạt hay như trong ca hội chứng Turner mà nữ bệnh nhân chỉ có một TNS X. Thường bao giờ nam cũng bị bệnh gen có liên kết với giới

Vì quá nhiều nên khó lên nổi một danh mục các bệnh gen đã biết. Chúng tôi trình bày một danh sách tóm tắt các bệnh gen chính đã biết xếp theo tập gen và thứ tự tần suất giảm (Bảng 1-1).

**Bảng 1.1. Đột biến bệnh lý hay gặp nhất ở châu Âu.  
Xếp theo loại và theo thứ tự tần xuất giảm**

Bệnh gen thân trộm	1/10000 lần sinh
Bệnh đa nang thận (Rein polykistique)	10
Bất sản thân xương (Aplasia diaphysaire)	5
Tăng đông máu di truyền (Thrombophilie hereditaire)	5
Chứng xơ cứng tai (Otosclerose)	3
Bệnh Recklinghausen (Neurofibromatose)	2
Tăng cholesterol huyết gia đình (Hypercholesterolemie familiale)	2
Bệnh hồng cầu tròn bẩm sinh (Spharocytose congenitale)	2
Xơ cứng não củ (Sclerose tubereuse)	1
Bệnh polyp đại tràng (Polypose colique)	1
Bệnh Marfan	1
Bệnh sinh xương không đủ (Osteogenese imparfaite)	0,6
U nguyên bào võng mạc (Retinoblastome)	0,5
Chứng loạn trương lực cơ (Dystrophie musculaire myotônique)	0,5
Bệnh Huntington	0,5
Bệnh viêm võng mạc sắc tố (Retinite pigmentaire)	0,4
Bệnh loạn sản sụn (Achondroplasia)	0,4
Bệnh porphyrin tung cơn cấp tính (Porphyrie aigue intermittente)	0,15
Hội chứng Ehlers Danlos	0,1
<b>Bệnh gen thân lép</b>	<b>1/10.000 lần sinh</b>
Bệnh nhầy nhớt (Mucoviscidose)	3
Chứng nhiễm sắc tố sắt (Hemochromatose)	3
Thiếu hụt $\alpha$ 1-antiproteinase (Deficit en $\alpha$ 1-antiprotéinase)	2
Bệnh viêm võng mạc sắc tố (Retinite pigmentaire)	2
Chứng phenylalanon niệu (Phénylalaninurie)	1,5
Chứng huyết cầu tố bất thường (Hémoglobinoase)	1
Chứng cystin niệu (Cystinurie)	1
Chứng phì đại bẩm sinh thượng thận (Hypertrophie congénitale des surrénales)	0,6
Bệnh mucopolysaccharid (Mucopolysaccharidose)	0,5
Bệnh thalassemia $\beta$	0,5
Bệnh teo cơ tuần tiến (Atrophie musculaire spinale)	0,4
Chứng điếc bẩm sinh (Surdité congénitale)	0,2
Bệnh galactose huyết bẩm sinh (Galactosemie congénitale)	0,2
Bệnh Tay-Sachs	0,04
<b>Bệnh lép liên kết giới (nam)</b>	<b>1/10.000 lần sinh</b>
Chứng ngu đần do X dễ gãy (Syndrome de retard mental du X fragile)	6
Bệnh loạn dưỡng cơ Duchenne (Dystrophie musculaire de Duchenne)	3
Chứng ưa chảy máu A (Hémophilie A)	2
Hội chứng Alport	2
Chứng thiếu hụt steroid-sulfatase (Deficit en stéroïde-sulfatase)	1,6
Bệnh Lesch-Nyhan	1
Bệnh còi kháng sinh tố (Rachitisme vitamino-résistant)	0,5
Bệnh viêm võng mạc sắc tố (Retinite pigmentaire)	0,4
Bệnh ưa chảy máu B (Hémophilie B)	0,3

Tính chất di truyền của các bệnh gen đã được biết từ lâu trước khi phát hiện ra bản chất các gen đột biến nhờ nghiên cứu theo gia đình và cách di truyền. Việc biết rõ gen đột biến ngoài giá trị sinh lý bệnh còn có ích cho việc xác chẩn bằng những kỹ thuật sinh học phân tử. Ngày càng hay thấy các gen đột biến, chúng được phân lập và xác định trình tự trước khi biết rõ protein tương ứng. Khi ấy những nghiên cứu thực hiện trên súc vật gọi là "K.O.gen" (gen knock-out tức loại bỏ gen định nghiên cứu) hay "đặt gen vào đích" (gene targeting) (cài thêm gen ấy) cho phép hiểu vai trò sinh lý của protein tương ứng, tức cung cấp cách giải thích về sinh lý bệnh của bệnh

### 1.2.3. Bệnh đa gen

Các bệnh đa gen là do đột biến hay những bất thường xảy ra trên nhiều gen. Có hai khả năng:

- Các gen sát cạnh nhau trên một TNS. Chúng có thể là nạn nhân chung của một khiếm khuyết toàn bộ. Bệnh cảnh lâm sàng phụ thuộc vào chức năng của tất cả các gen có liên quan. Trường hợp ngược lại xảy ra khi có một TNS hay một đoạn TNS thừa. Thế ba TNS 21 gây ra bệnh Langdon Down (mongolisme) mà đặc trưng là tới 3 TNS thứ 21 trong đó một số gen cũng được biểu lộ nên dẫn đến hình thành một lượng protein-enzym tương ứng lớn hơn bình thường, đặc biệt là enzym *superoxyd dismutase* nên sinh ra nhiều  $H_2O_2$ . Các ca ấy cũng thuộc nhóm những bất thường TNS số mô tả trong chương sau.

- Các gen trách nhiệm nằm rải rác trong toàn bộ gen. Trong trường hợp này chúng chỉ được hợp lại qua các chức năng chung ví dụ như

<sup>1</sup> Tại tổ hợp tương đồng (recombination homologous) là thay một gen nhất định bằng một gen khác loài hay đã có sẵn đột biến bằng một vector Trong K.O gen hay là làm gen không hoạt động do tác tổ hợp tương đồng với lý có chứa một đoạn trình tự hoàn toàn khác lạ. Có đó làm cho gen không biểu lộ được nữa. Đó là khác nguồn gốc chính các chức năng của một gen nhất định nào đó, bởi vì khi gen không mã cho một protein nào thì nhất định sẽ có biểu hiện rõ rệt về hình thái hay chức năng

Đặt gen vào đích (gene targeting) bằng tổ hợp tương đồng tức là thay một đoạn gen bằng một đoạn tương đương có một trình tự khác (do từ một loài khác hay do đã có đột biến thường là cho vào tế bào gốc). Được ứng dụng chuyển gen để thay thế gen hỏng bằng gen lành. Tỷ lệ cao hơn trong thử nghiệm.

tham gia vào những protein mà chúng mã, để hoàn thành cùng một con đường chuyển hóa. Đột biến một trong số chúng gây ra bệnh nhưng bệnh để phát triển lại phụ thuộc vào những yếu tố môi trường có tác động dẫn dắt; loại bệnh ấy thường xuất hiện ở những người đã đến một tuổi nhất định. Nó hay xảy ra nhưng khó biết cơ chế bệnh sinh hơn ở là các bệnh đơn gen. Có thể đơn cử bệnh đái tháo đường, bệnh xơ cứng mạch, bệnh cao huyết áp, một số ung thư và một số bệnh tâm thần.

#### 1.2.4. Rối loạn do bất thường thể nhiễm sắc

Trường hợp đáng sợ là khi mất cả hay một phần của một TNS hay khi chuyển một đoạn TNS sang cái khác, hậu quả là làm TNS nhận to ra và cái kia ngắn đi (thay đổi hình thái phát hiện bằng kỹ thuật tế bào gen học). Hậu quả có thể là ung thư hay bệnh bạch cầu (leukoz).

Một tình huống đặc biệt là khi có đột biến bất thường tại các tế bào tiền sinh ra giao tử hoặc xảy ra ở một trong những giai đoạn khởi thủy của sự hình thành hợp tử. Sự kiện này có thể có hai quán thể loại tế bào khác nhau. Người ta gọi đó là thể khảm.

#### 1.2.5. Đột biến gen ty thể

ADN ty thể không di truyền theo quy luật gen Mendel. Nó đến từ giao tử cái. Nó được truyền qua nữ giới. Nó có thể đột biến và được truyền cho con cái. Ngoài ra do sự đổi mới ty thể nhanh hơn là tế bào, cho nên xác suất đột biến ngẫu nhiên của ADN ty thể cao. Những đột biến ấy tương đối hay xảy ra, tần suất tăng với tuổi. Hơn nữa đột biến ở các gen ở ARN<sub>t</sub> của ty thể (ARN<sub>tm</sub>) cũng làm không thể tổng hợp được protein trong các cơ quan tử kỹ. Rối loạn tổng hợp protein ty thể dù là do đột biến gen của chúng hay gen của ARN<sub>tm</sub> thì hầu như bao giờ cũng kéo theo thiếu năng hệ thống hình thành ATP, do đó mà giảm cung cấp năng lượng cho các tế bào bị bệnh. Những tế bào nhạy cảm nhất là tế bào cơ vân hay cơ tim, các neuron và tế bào thận. Các gen ở nhân mã cho những protein nhập vào ty thể cũng có những khả năng đột biến như các gen nhân khác.

### 1.2.6. Nguồn gốc các đột biến

Có thể tần suất đột biến nhiều hơn nhiều số bệnh gen được thấy ở người. Trước tiên phần khá lớn chúng xảy ra ở vùng ADN phân cách không mã nên có vẻ không gây tổn thương (những vùng này rộng gấp trăm lần vùng có mã). Sau là phần lớn có liên quan đến enzym, yếu tố tăng trưởng và một số protein mà tầm quan trọng với cuộc sống đến mức là nếu đột biến sẽ nhanh hay chậm làm phôi thai không phát triển được sau thụ tinh. Do đó sẽ xảy thai sớm mà cứ tưởng nhầm là hành kinh nên không hề biết; đó là đột biến tử vong.

Cách giải thích đơn giản nhất những đột biến ngẫu nhiên là xuất hiện do trục trặc của bộ máy sao chép hay khi các TNS rời nhau khi phân bào. Trong nuôi cấy vi khuẩn *E. coli* tần suất đột biến ngẫu nhiên chỉ là 1 trên 3000 tế bào vừa mới phân chia, điều chúng có cơ một hệ thống kiểm soát tuyệt vời. Ở người tần suất ấy còn thấp hơn. Có vẻ các sai sót luôn luôn xảy ra ở cùng một số điểm trên cùng TNS, nên người ta gọi đó là "những điểm nóng". Có thể là những điểm đặc biệt, kiểm soát, điều khiển các bộ máy sao chép, vậy những enzym chịu trách nhiệm, hay còn là những nơi xảy ra trao đổi nguyên hiệu gen.

Tác dụng của tia xạ làm tăng rất nhanh tần suất đột biến, thuận theo liều và thời gian chiếu. Tia vũ trụ có nguồn gốc tự nhiên là một nguyên nhân yếu vì đã bị giảm bởi thành phần khí quyển, đặc biệt là tầng ozon, trong những điều kiện bình thường sự xâm nhập vào cơ thể là lối thiếu qua da và dưới da chúng ta. Tia xạ do sử dụng năng lượng nguyên tử là một nguồn đáng ngại sinh đột biến, mà sự thực đã được chứng minh qua tai biến Tehermoby. Còn nhiều nguồn gốc tia xạ ion hóa khác có trong cuộc sống hiện đại đi cùng với các nguyên nhân gây ô nhiễm khác.

### 1.2.7. Vấn đề chữa bệnh do gen: biện pháp điều trị gen

Hiện nay việc chữa các bệnh do gen chỉ mới là đối phó. Nó có hiệu quả trong trường hợp bệnh xảy ra ở một khâu chuyển hóa rõ ràng. Bệnh "galactose huyết bẩm sinh" ở trẻ sơ sinh đã kiểm soát được bằng chế độ

ăn không có galactose và lactose, chứng phenylaceton niệu đã được chữa khỏi bằng một chế độ ăn không có phenylalanin nhưng với điều kiện là phải bắt đầu ngay khi mới đẻ, bệnh đái nước tiểu có mùi thơm được kiểm soát nhờ chế độ ăn nghèo các acid amin có nhánh như leucin và valin.

Trong rất nhiều trường hợp chế độ ăn không có tác dụng điều trị. Những tiến bộ của Sinh học phân tử đặc biệt những thí nghiệm tuyệt vời về tái tổ hợp gen in vitro hay đưa gen (chuyển gen) vào trong các tế bào giữ trong nuôi cấy, đã cho phép nghĩ đến việc thay thế gen đột biến bằng gen lành ghép vào đúng chỗ ngay trên bệnh nhân. Về lý thuyết đó là phương pháp điều trị gen có nhiều hy vọng nhưng thực tế lại gặp muôn vàn khó khăn. Những thử nghiệm lý thú ban đầu được làm với tế bào máu có đột biến, loại mà người ta có thể lấy ra, giữ in vitro trong thời gian cần thiết để chuyển gen vào rồi tiêm lại cho người bệnh. Thực sự các tế bào ấy đã có khả năng thay thế in vivo chất chuyển hóa thiếu trong phần lớn các ca nhưng chúng tồn tại quá ngắn nên không thể là biện pháp điều trị kéo dài được.

---

### 1.3. TỪ GEN ĐẾN TOÀN CƠ THỂ: SỰ KIỂM SOÁT HOẠT ĐỘNG TẾ BÀO

---

Sự phối hợp hoạt động sinh lý của tế bào xảy ở hai mức. Ngay bên trong mỗi tế bào sự chuyển hóa được chỉ huy bởi những hệ thống kiểm soát khác nhau nhằm đảm bảo giữ cuộc sống tế bào trong điều kiện tối ưu về nhu cầu năng lượng và cung cấp máu. Việc điều hoà nội bộ ấy cần nhiều enzym phối hợp hoạt động mà người ta biết được qua một số đột biến bất trắc đã xảy ra, nhưng còn lâu mới biết hết được. Ở mức cao, có hoạt động phối hợp giữa các tế bào khác nhau để đảm bảo sự sống của toàn cơ thể. Sự phối hợp ấy cần đưa được những tín hiệu ngoài tế bào đến tế bào rồi truyền chúng vào bên trong và phát động các phản ứng thích ứng với hoàn cảnh. Để được như vậy có nhiều cơ chế đối thoại giữa các tế bào. Hai cách đã được biết lâu nhất là thần kinh và nội tiết. Gần đây mới được biết đến một số hệ khác: mọi tế bào đều tiết ra những phân tử protein, peptid hay lipid được gọi là cytokin, interleukin, prostaglandin, leucotriin, PAF-aceter, oxyd nitric (NO), những chất ấy hành động như những hormon tại chỗ, chỉ giới hạn đến những tế bào ngay xung quanh tế bào tiết ra chúng.

Thực nghiệm hòa sinh đã mang lại những chi tiết về các cơ chế phân tử của các trao đổi thông tin ấy. Kết quả các hoạt động ấy đối với tế bào có liên quan đến sự phân chia, chuyển hóa, bài tiết, di chuyển của chúng và có thể là chết theo chương trình (apoptosis). Sự dẫn truyền được thực hiện như thế nào? Tất cả các yếu tố đến tế bào sẽ cố định lên các phân tử có nhiệm vụ nhận biết chúng một cách đặc hiệu được gọi là **rezepto** (receptor hay thụ thể). Tuỳ theo bản chất của yếu tố mà rezepto ở tận trong nhân tiếp xúc với ADN, còn thường là ở ngay trên màng tế bào. Trong trường hợp thứ nhất receptor sau khi cố định yếu tố đặc hiệu với nó (ví dụ chất triiodotyronin hay acid retinoic) thì thay đổi hình thể phân tử và bắt đầu hoạt động như một yếu tố phiên mã những gen đặc hiệu. Phải hiểu rằng khi những gen ấy biểu lộ sẽ làm thay đổi hoạt động tế bào. Receptor thường hay ở màng đặc biệt đối với các hormon peptid hay cytokin. Típ receptor này phức tạp vì chúng hoạt động do kết hợp nhiều protein lại trong đó có "protein G" giữ một vị trí đáng kể trong việc sàng lọc thông tin. Sau khi receptor cố định hormon hay nhân tố kích thích, thì các protein ấy lần lượt được hoạt hóa do thay đổi hình thể và truyền cho nhau cái trước sang cái sau và cuối cùng hoạt hóa một enzym nhất định có nhiệm vụ hình thành một "thông tin thứ hai nội tế bào" (second messenger intracellulaire). Trong số thông tin ấy có thể kể acid adenosin-monophosphoric vòng (AMPc), inositol triphosphat (IP<sub>3</sub>), ion Ca<sup>2+</sup> và acid guanosin-monophosphoric vòng (GMPc). Những yếu tố này có đặc tính là cố định lên những protein enzym khác nhau ở bào tương; ở các thể với nguyên sinh hay ngay trên nhân, mà khởi động những thay đổi chuyển hóa rất khác nhau. Chúng đóng vai trò người nhạc trưởng đồng bộ hóa một số chuyển hóa, việc chuyển động tế bào, sự bài tiết... Chúng gây cả hoạt hóa các yếu tố phiên mã đi vào trong nhân nhằm kích thích biểu lộ một số gen đặc hiệu. Tốc độ khởi động các cơ chế ấy thật đặc biệt chỉ khoảng vài giây và chấm dứt sau vài phút. Trong một số trường hợp chúng có thể kéo dài hơn. Độc giả nên xem lại một số sách về Hòa sinh hiện đại nếu muốn có những mô tả và định nghĩa sâu hơn.

Một số yếu tố hay cytokin đặc biệt là các yếu tố tăng trưởng tác động trong quá trình phát triển cơ thể, có những receptor màng khác với những cái nói trên. Chúng tác động bằng cách cố định ion



phosphat, trước tiên là lên ngay trên bản thân rồi sau lên các phân tử protein khác lưu hành trong bào tương. Quá trình phosphoryl hóa ấy làm thay đổi cấu trúc ba chiều của protein, do đó làm xuất hiện chức năng enzym của chúng như lai cố định phosphat vào những protein khác (hoạt năng enzym của protease-kinase). Kết quả là có cái mà người ta gọi là chuỗi phản ứng phosphoryl hóa dẫn truyền tín hiệu qua bào tương đến tận nhân. Sự phosphoryl hóa cuối cùng của chuỗi sẽ dẫn đến nhân một yếu tố phiên mã, và yếu tố này cố định vào một số điểm đặc hiệu của ADN sẽ khởi phát các gen nhất định biểu lộ. Tầm quan trọng của các cơ chế ấy cho phép giải thích những hiện tượng của Sinh học phân tử. Việc mô tả rất tóm tắt vừa mới đưa ra về các đường dẫn chuyển thông tin bên trong tế bào không phải là không có ý trong cuốn sách Bệnh lý hóa học này. Các rối loạn bệnh lý do tổn thương những cơ chế tế nhị ấy càng ngày càng thấy nhiều. Đặc biệt cơ bản là các phân tử tham gia trong những hệ thống đưa tín hiệu tế bào là những protein, chúng đều có thể bị đột biến với những hậu quả bệnh lý mà ta có thể lường được.

<http://www.nhantriviet.com>

#### 1.4. BỆNH LÂY NHIỄM

Các bệnh lây nhiễm do vi khuẩn hay virus và các bệnh do ký sinh trùng là một tổng thể rộng lớn các tổn thương bệnh lý. Ta luôn luôn tiếp xúc với các vi sinh ấy và ta đã biết chung sống với chúng hay loại bỏ chúng đi nhờ hệ thống miễn dịch mà bình thường phải duy trì trong giới hạn không sinh bệnh. Nhưng đôi khi sức đề kháng miễn dịch lại yếu đi, những vi sinh ấy sẽ sinh sôi, làm tổn thương các mô có thể gây nguy hại đến tính mệnh. Trong một số trường hợp khác cơ thể lại gặp một số vi khuẩn hay virus mà chưa được nhận biết nên chưa có phương tiện miễn dịch chống đỡ đối với chúng. Những vi sinh ấy dễ dàng xâm nhập cơ thể khi cần phải có thời gian để hệ thống miễn dịch kịp thích ứng chống lại kẻ cò đừ đừ có sẵn những cách để kháng không đặc hiệu. Cũng như vậy đối với các bệnh nhiễm ký sinh trùng đang lan tràn trên khắp thế giới, tỷ lệ thuận với khoảng không phát tấu. Cách tối nhất đối với chúng ta là ngăn chúng không vào được trong cơ thể

Cái mà các nhà truyền nhiễm trường phái Pasteur gọi là cơ địa là tổng hợp sự hình thành của sức đề kháng đối với những bệnh đã mắc trước, các bệnh hay tật đã lâu yếu cơ thể, tình trạng mệt mỏi nhiều hay ít, nhiệt độ, khả năng ngăn cản mầm bệnh lây nhiễm hay ký sinh trùng xâm nhập, khả năng sản xuất ra các kháng thể hay hình thành các tế bào miễn dịch, khả năng thực bào (tiêu những tế bào lạ bởi những tế bào chuyên nghiệp gọi là thực bào), khả năng phản ứng nhanh chậm, khác nhau tùy theo cá thể. Ngày nay người ta đã hiểu rõ hơn về ý nghĩa của khái niệm ấy. Đó là kết quả tổng hợp của một số rất lớn những cơ chế đề kháng sinh học mà mỗi cá thể có trong mình. Tất nhiên mọi người đều có gen như nhau nhưng họ không nhất thiết biểu lộ chúng với cường độ như nhau, vào thời điểm như nhau. Họ phản ứng khác nhau tùy theo khả năng tiết globulin miễn dịch của họ nhiều hay ít, lượng tế bào mà họ có, bản chất các receptor màng của họ. Các quá trình kiểm soát những phản ứng chuyển hóa cũng thế có thể mạnh hay yếu tùy theo cá thể, sản sinh nhiều hay ít thực bào, tùy theo mức độ kích thích lây nhiễm cũ v...v... Có thể trong ~~thế giới động vật~~ nước đặc tính gen mỗi người, hành vi của họ có thể có trước một lây nhiễm hay xâm lấn nào đó. Nhưng khi ấy vấn đề về y đức có thể được đặt ra. Trước mắt tiêm chủng là biện pháp chống đỡ tốt nhất có thể có.

Cũng cần chú ý là một số protein của mô liên kết ở loài có vú lại là nơi lưu trữ một số virus và vi khuẩn khác nhau. Sau đó màng tế bào thực sự là cửa ngõ vào của chúng. Một số protein màng được chúng dùng như receptor. Việc hiểu biết cách thức chúng cố định như thế nào sẽ giúp chúng ta hiểu lý do tại sao cơ thể lại được tổ chức như thế để chỉ làm thiệt cho bản thân, nhưng từ đó mà tìm ra những biện pháp điều trị như làm cho việc xâm nhập của các vi sinh không cần thiết trở nên khó khăn. Trường hợp virus xâm nhập vào trong cơ thể và sự tích hợp một số chúng vào trong bộ gen sẽ được nói trong phần bệnh ung thư.

Virus HIV gây ra bệnh AIDS là một ví dụ mới về khái niệm đề kháng và nhạy cảm đối với lây nhiễm. Tốc độ tái sao HIV ở bệnh nhân phản ánh một cân bằng giữa các yếu tố kích thích và ức chế của

vật chủ đặc biệt là các cytokin nội sinh. Ví dụ 6 tháng sau nhiễm HIV, sự tái tạo dễ dàng hơn trong các tế bào đang phân chia nhanh đặc biệt khi hệ miễn dịch được hoạt hóa bởi những nhân tố cơ hội (như nhiễm ký sinh trùng máu tại Phi châu). Sự hiện diện của virus buộc một số tế bào tiết ra các cytokin, các yếu tố viêm như TNF $\alpha$  và  $\beta$ , IL-1 $\beta$ , IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-12, M-CSF và GM-CSF (xem viêm) hay TGF  $\beta$  và IFN $\gamma$  tùy vào điều kiện. TNF $\alpha$  làm tích NF $\kappa$ B, một yếu tố phiên mã hoạt hóa còn virus phiên mã. Trại lại IFN $\alpha$ , các chemokin  $\beta$  (RANTES, MIP1 $\alpha$  và MIP1 $\beta$ ) và các yếu tố do TCD8 tiết ức chế virus HIV tái tạo. Ở người Âu Mỹ một số protein màng được dùng như receptor với virus, thấy có trên tế bào đơn nhân hoặc trên tế bào lympho T. Một số người khác có receptor ấy nhưng về mặt gen học lại bị cắt cụt nên không giúp cho virus vào được bên trong tế bào, do đó họ đề kháng tốt hơn. Người châu Phi không có đột biến như vậy.

Nhưng tác dụng gây bệnh của vi khuẩn không phải chỉ do chúng sinh sôi mạnh mà cạnh tranh với các tế bào vật chủ trong sự cung cấp chất chuyển hóa, còn là do kích thích của chúng đối với hệ miễn dịch, khởi phát những phản ứng khác nhau đặc biệt là phản ứng viêm (xem Ch. II), phản ứng này là do các tiết dịch độc tố vi khuẩn, chất độc hóa sinh và tác động ly giải tế bào. Người ta bắt đầu hiểu hơn cơ chế ở mức độ phân tử. Ví dụ độc tố của *Bordetella pertussis* (bệnh ho gà) đã cố định lên trên một protein G chịu trách nhiệm dịch mã các tín hiệu bên trong tế bào mà ngăn cản protein G hoạt động. Độc tố phẩy trùng tả cố định trên số protein G khác, đặc biệt tại tế bào ruột hoạt hóa cơ chế thoát nước và muối nên gây ra ỉa chảy đặc thù của chứng ấy.

Trực khuẩn có tác dụng ly giải tế bào hay ly giải hồng cầu nhờ đặc tính của chúng cố định lên trên màng tế bào (người ta biết thực sự có những receptor với trực khuẩn, một nghịch lý có vẻ lạ lùng). Sau khi cố định, trực khuẩn tiết ra những phân tử ken vào màng và hình thành những lỗ xuyên màng. Qua những lỗ ấy các ion Na vào trong bào tương và làm chết tế bào. Việc chọc thủng màng tế bào máu gây ra đung huyết là có nhiều chứng minh nhất. Thật ngược đời chính chức năng của bộ thể cũng là đục lỗ kiểu ấy qua màng vi khuẩn làm cho Na đi vào trong bào tương mà giết chúng.

## 1.5. BỆNH THOÀI HÓA

---

Bệnh thoái hóa là những bệnh có đặc trưng là có hủy hoại chậm và tiến triển ở những mô khác nhau, đặc biệt là một số phân tử có thể bất thường bị thay thế bởi một số khác với hình thái không có chức năng, do đó mà chức năng sinh học mất dần, làm khó khăn cho cuộc sống người mắc bệnh nhưng không trực tiếp gây tử vong. Điển hình là bệnh viêm thấp khớp mạn có hủy dần dần một số phân tử mô liên kết khớp, gây biến dạng, cứng khớp, đau, rối loạn chức năng khớp. Những bệnh ấy không chỉ ở mô liên kết, một số đánh cả vào hệ thần kinh trung ương, gây ra những rối loạn nặng về ý thức và hành vi như chúng ta sẽ xem ở chương XV. Về nguyên nhân gây ra bệnh thoái hóa hã còn được thảo luận nhiều. Do thời gian sống kéo dài nên dễ nhận biết:qua liên hệ chúng với bệnh của tuổi già, nhưng cũng chưa ai biết bệnh nguyên là gì. Có thể có yếu tố gen (có những gia đình nhảy cẫng hơn đối với loại bệnh ấy), nhưng không loại trừ nguyên nhân lây nhiễm. Ng <http://www.giaoduc.com> hay những thể protein đặc biệt lây nhiễm, gọi là prion, trong bệnh thoái hóa thần kinh.

---

## 1.6. BỆNH TỰ MẢN

---

Trong một số trường hợp thường vì những lý do không rõ ràng, cơ thể đã coi một trong những protein của nó như là một kháng nguyên lạ nên đã hình thành kháng thể đặc hiệu chống lại. Các tế bào có thẩm quyền miễn dịch, bố thể tham gia vào phản ứng mô để nhanh chóng gây ra viêm.

---

## 1.7. BỆNH DO CHẤN THƯƠNG VÀ NGỘ ĐỘC

---

Mọi vết thương, mọi chấn thương, mọi sốc tác động lên một phần cơ thể, gây ra những rối loạn, ban đầu khu trú sau lan rộng toàn thân tùy theo mức độ quan trọng của tổn thương khởi phát. Trong thời

gian đầu, cơ thể làm tất cả để hạn chế huỷ hoại (đông máu, phản ứng mô, dọn sạch mô hoại tử), rồi sửa sang mô thương tổn (lên sẹo). Những cơ chế ấy liên hợp chặt chẽ với các biện pháp để kháng chung của cơ thể là hội chứng viêm, hội chứng này cũng có thể được khởi phát bởi những loại bệnh khác mà sẽ mô tả ở chương sau.

Các chất độc đi vào trong cơ thể (bằng đường khí, tiêu hóa, qua da hay qua vết thương) gây ra những rối loạn chuyển hóa và tế bào có thể dẫn đến tử vong. Trong các cơ chế hóa sinh chịu trách nhiệm, cần nói đến biến đổi một số protein của cơ thể do kim loại nặng gây ra, làm chúng thoái hóa trở thành kháng nguyên gây ra những kháng thể chống lại hoặc nếu protein ấy là những enzym có vai trò cốt yếu thì enzym sẽ bị ức chế.

<http://www.adshareit.com>

## Chương 2

# VIÊM

Vũ Triệu An

Khoảng một phần ba bệnh nhân đến khám hay nhập viện là có tình trạng viêm: đó là lợi ích của hội chứng mà các cơ chế phức tạp đã bắt đầu được biết nhưng mục đích vẫn chưa rõ ràng. Có thể đó là một tập hợp những quá trình để kháng của cơ thể chống lại tất cả các loại tấn công. Dầu sao trong một số khả năng lớn thường hợp các triệu chứng viêm lại làm nặng thêm, kéo dài tình trạng bệnh lý ban đầu, và đôi khi làm người bệnh chịu thêm nhiều rủi ro lớn. Người ta hay liên tưởng việc lành sẹo ở mô với viêm bởi vì sẹo bắt đầu khi khởi phát quá trình lành. Vì những mối liên quan về cơ chế ấy với các yếu tố tăng trưởng, chúng tôi chỉ đề cập đến vấn đề tạo sẹo ở chương sau trong khuôn khổ của sự phát triển.

### 2.1. KHÁI NIỆM CHUNG

#### 2.1.1. Định nghĩa viêm

Viêm là tập hợp các phản ứng tế bào, phân tử, mô và dịch thể mà cơ thể phát động để phản ứng đối với mọi khả năng gây tổn thương đến tính toàn vẹn của nó hay để chế ngự, hạn chế, bất hoạt, tiêu và bury một nhân tố tấn công, rồi dọn sạch mô đã bị tổn thương. Hiện tượng này phụ thuộc vào những phản ứng tương tác hoạt hóa giữa các tế bào chuyên biệt, thường xuyên trao đổi với nhau những tín hiệu dưới hình thức các hóa chất gọi là yếu tố viêm. Mô liên kết là nơi chính xảy ra các phản ứng viêm.

Viêm có thể khu trú tại chỗ. Một cái gai đâm vào trong da, gây sưng, đỏ. Nơi bị thương có nóng và đau (ngứa, cảm giác nhói, buốt). Bốn triệu chứng chủ chốt: sưng, nóng, đỏ, đau đã được Celsus mô tả vào thế kỷ đầu công nguyên. Khi ổ viêm vượt quá mức độ thì xuất hiện hiện tượng toàn thân với sốt, rục rầu, run, khó chịu, đau mình mẩy, cảm giác mệt. Hội chứng ấy có lợi vì làm người ốm muốn nằm nghỉ để dành các nguồn năng lượng của mình vào sự chống đỡ lại bệnh. Viêm thấy ở mọi động vật với những biểu thể riêng cho từng loài. Có những biểu hiện đặc biệt ở con sam, một động vật sơ đẳng và đơn giản nhất được dùng trong phòng thí nghiệm để làm sáng tỏ tình trạng viêm ở người.

Trong nhiều trường hợp hội chứng viêm đứng hàng đầu, đôi khi như trong bệnh thấp, mạnh đến mức cần phải điều trị triệu chứng hơn là yếu tố gây bệnh còn nghi ngờ. Có rất nhiều thứ thuốc được dùng để chống viêm mà chẳng có cái nào đặc hiệu hay thực sự hiệu nghiệm. Cũng không có gì lạ là khi xem tính phức tạp của hiện tượng mà chúng ta sẽ mô tả dưới đây.

<http://www.nhantriviet.com>

## 2.1.2. Những nguyên nhân ban đầu gây viêm

Viêm có nhiều nguyên nhân, miễn dịch và không miễn dịch. Viêm do miễn dịch có thể chia ra làm những hiện tượng có liên quan đến quá mẫn tức khức (do hình thành kháng thể dịch thể), đến quá mẫn chậm (do miễn dịch tế bào), đến cơ chế dị ứng và cuối cùng đến phản ứng tự miễn. Trong mọi trường hợp đáp ứng tế bào và mô vượt quá khuôn khổ miễn dịch mà đi vào lãnh địa viêm. Những mối liên quan giữa miễn dịch và viêm ngày càng phức tạp khó giải thích.

Viêm không miễn dịch có thể là vô khuẩn hay hữu khuẩn. Một ví dụ rõ nhất về hội chứng viêm thực nghiệm ở tình trạng thuần khiết, không nhiễm khuẩn là áp xe vô khuẩn do tiêm dưới da hay trong khớp, dấu thông vô trùng cho con vật thí nghiệm. Nguyên nhân viêm nhiễm khuẩn phụ thuộc vào việc yếu tố lây nhiễm, vi khuẩn, virus hay ký sinh trùng xâm nhập vào trong mô hay cơ quan. Không nhất thiết khi có lây nhiễm là có xuất hiện hiện tượng viêm nhưng nó

được tăng cường qua phản ứng miễn dịch luôn luôn có kết hợp. Đồng thời nó cũng làm thay đổi đôi chút các triệu chứng viêm. Mức độ phản ứng viêm phụ thuộc vào bản chất, liều lượng của nhân tố lây nhiễm xâm nhập vào cơ thể và những đặc tính của mô và cơ quan bị lây nhiễm. Một số virus có thể ẩn trốn lâu trong cơ thể mà không gây ra phản ứng viêm nào.

### 2.1.3. Mô tả chung hiện tượng

Quá trình diễn biến của viêm sơ lược có thể qua năm giai đoạn lý thuyết như sau, mặc dù những hiện tượng ấy ít nhiều xen với nhau hơn là liên tiếp.

#### 2.1.3a. Giai đoạn cảm ứng

Một nhân tố xâm nhập vào cơ thể tại một điểm nào đó (tế bào lây nhiễm, vật lạ, chấn thương phung bại đến mô, phản ứng miễn dịch hay tự miễn làm thay đổi tổ chức mô) gây một phản ứng tức khắc từ những tế bào canh phòng tại chỗ và từ các hệ thống dịch thể tiếp xúc, đông máu và bổ thể. Những phản ứng ban đầu phóng ra các tín hiệu hóa học khuếch tán tới mọi tế bào có khả năng phản ứng lại, cục bộ gây ra những thoái hóa phân tử có vẻ như nhằm khoanh vùng tổn thương lại.

#### 2.1.3b. Giai đoạn liết dịch

Các phản ứng nhanh của mô nói trên tác động đặc biệt lên các tế bào nội mô mao mạch và mạch nhỏ trong vùng bị viêm. Những tế bào này có lại để hở các khe từ đó huyết tương trào ra cùng với một số tế bào khác. Do đó hình thành phủ cục bộ chịu trách nhiệm gây sưng. Ngoài ra các chất viêm được phóng thích tác động lên mặt đoạn thần kinh qua đường phản xạ, gây giãn mạch ở vùng có liên quan, gây xung huyết. Cái đó giải thích màu đỏ do tăng đưa huyết tương cũng như huyết cầu tới chỗ bị hư hại. Sự giãn mạch ấy giúp cho những chất và tế bào tới được vùng tổn thương. Cũng nên chú ý là khoảng



trống mà những chất dịch đó tới, gây phù chủ yếu là mô liên kết nên dễ giãn. Các hiện tượng viêm chủ yếu diễn biến trong khoang ngoài tế bào. Phản ứng lên sọc cũng xảy ra ở đó.

### 2.1.3c. Giai đoạn thâm nhiễm tế bào

Những chất khác nhau do hoạt tử mô hay tế bào hoạt hóa giải phóng đều có tính hóa ứng động. Chúng khuếch tán ra ngoài ổ viêm theo đậm độ giảm dần và chúng hấp dẫn tới đó những ổ tế bào di động, tế bào mast, tế bào đơn nhân, đa nhân trung tính, lympho và cả nguyên bào sợi đã trở thành di động. Màng nguyên sinh của các tế bào ấy có receptor nên nhận biết được các phân tử hóa ứng động

Khi chúng được cố định lên mặt tế bào, những tín hiệu ấy sẽ truyền vào hệ thống vận động của tế bào (xương tế bào, các sợi co thắt) mà kết quả làm tế bào di chuyển theo hướng có nồng độ hóa ứng động cao. Khi các tế bào di chuyển đến được vùng bị viêm, thì nồng độ yếu tố hòa huyết đạt đủ để gây hoạt hóa chúng. Hơn nữa chúng ngấm vào vùng có phù và thêm gia tăng năng ứng. Mỗi đầu chúng tiết ra các chất lỵ tẩy các mô bị thương đặc biệt là các *proteinase* và các gốc tự do từ oxy. Các nhân tố ấy thêm gia vào tiêu diệt các vi sinh hay các chất lạ gây viêm. Các thực bào (đại thực bào, bạch cầu đa nhân trung tính) ăn những chất lạ bên trong nhờ các giả túc và tiêu chúng. Một số bạch cầu đơn nhân, nguyên bào sơ phân bào rất mạnh do đó làm tăng thể tích mô bị viêm cũng như phóng thích ra các chất tiết có hoạt tính. Như thế là có sự khuếch đại hiện tượng hóa ứng động và hoạt hóa. Các tế bào cũng tiết ra chất trung gian (phân tử có tính chất tương tự hormon) như cytokin, prostaglandin, leucotrien, chúng kéo thêm các tế bào đến để được hoạt hóa. Sau một thời gian những hoạt động thoái hóa ngưng và được thay thế bằng phản ứng tổng hợp. Khi ấy nguyên bào sơ giữ một vai trò chủ yếu. Chúng hình thành sợi collagen và những phân tử proteoglycan cần cho việc sửa chữa chắc chắn mô bị viêm.

Mỗi giai đoạn có thể kéo dài ít nhiều tùy theo ổ viêm có xu hướng mở rộng hay không và cỡ theo khu vực tham gia vào mỗi giai

đoạn. Sự duy trì quá trình là do tiết những yếu tố viêm của các tế bào có một. Khi nó kéo dài nhiều ngày thì viêm chuyển sang tình trạng bán cấp rồi kinh điển.

### 2.1.3d. Giai đoạn toàn thân

Khi ổ viêm chiếm một thể tích mô khá quan trọng, thì nó phát tán các yếu tố hoạt hóa đi ra xa qua tuần hoàn máu với số lượng đủ để làm các trung tâm thần kinh chuyên biệt tham gia, đặc biệt là trung tâm sốt ở vùng dưới đồi. Những trung tâm ấy gửi đi xung thần kinh làm thay đổi bộ máy ổn nhiệt của cơ thể (nên có sốt) và kích thích vùng tiền yên là bộ phận điều hoà cơ chế đáp ứng đối với các tấn công. Kết quả có những phản ứng toàn thân đặc biệt là sự tham gia của hormon glycoocorticoid.

### 2.1.3e. Giai đoạn thành sẹo hay chuyển sang mạn tính

Người ta bắt đầu biết cơ chế tế bào và hòa sinh chỉ huy các pha viêm nhưng người ta không biết được các phản ứng ra sao, chúng có xu hướng khuếch tán và tự duy trì, ngừng lại khi thích hợp để nhường chỗ cho các hiện tượng lành vết thương. Trong một số ca viêm khi chuyển sang mạn tính sẽ hình thành một mô hạt có tổ chức, với những tế bào (đặc biệt là bạch cầu đa nhân trung tính) tiếp tục sản xuất ra các yếu tố viêm. Tất cả được tổ chức thành một thứ vô học xơ gồm collagen, proteoglycan và các phân tử khác của mô liên kết. Khối u hạt mạn tính không đủ máu tưới, thuốc không nhập được vào bên trong nên khó chữa và có thể kéo dài hàng tháng.

## 2.2. NHỮNG CƠ CHẾ CẢM ỨNG HIỆN TƯỢNG VIÊM

Ban đầu nhiều cơ chế khác nhau, mô hay máu được khởi phát khi có sự tấn công và chịu trách nhiệm cảm ứng phản ứng để kháng. Các phân tử cũng như các tế bào máu và mô giữ vai trò hộp đen, nhanh chóng báo cho cơ thể tình hình mất tính toàn vẹn mô và tạo ra những chống đỡ cần thiết.

Để giải thích nhất là các bước khởi phát của viêm gây ra khi vi khuẩn xâm nhập vào mô sống. Vi sinh bám lên trên màng một số tế bào trước khi đi vào bên trong hay cố gắng phá hủy chúng. Các tế bào có thẩm quyền miễn dịch nhận ra chúng và khởi động hệ thống bổ thể, các enzym dung giải và yếu tố viêm. Nhưng để trụ lại được, vi khuẩn sẽ tiết ra các *proteinase* giúp cho chúng có thể xâm nhập được, và lại còn gây tiết thêm *proteinase* từ tế bào chủ. Do tác dụng của các enzym ấy lên các tế bào bị ly giải, các peptid được phóng thích là những tín hiệu báo động khi chúng khuếch tán ra khỏi ổ tổn thương. Những tín hiệu sẽ gọi sự trợ giúp của các tế bào chuyên biệt để kháng của cơ thể (hiện tượng hóa ứng động). Ngược lại các thực bào tiêu diệt vi khuẩn lại phóng thích ra các peptid của vi khuẩn có cấu trúc rất đặc biệt (chúng đều có ở đầu ngoài một gốc N-formyl-methionin mà không thấy ở người) cũng như một phospholipid gọi là endotoxin.

Khi yếu tố bệnh sinh là một chấn thương, mô bị dập nát sẽ hoạt hóa ngay lập tức các hệ thống ly giải làm tan protein, lipid màng hay polysaccharid nên có thể kéo các tế bào chuyên biệt vào trong sự chống đỡ của cơ thể như đó là những hệ thống tiếp xúc và bổ thể. Viêm do nguyên nhân miễn dịch phụ thuộc vào việc có lắng đọng phức hợp miễn dịch tại mô hay không. Khi viêm do dị ứng kịch phát (phát ban, hen) dị nguyên gây hình thành kháng thể IgE cố định trên tế bào mast và đa nhân kiếm tính, làm các tế bào ấy vỡ hạt đột ngột nghĩa là phóng thích các yếu tố viêm rất mạnh có trong các hạt ấy.

Các chất hoạt hóa từ mô nhanh chóng đột trong tình trạng báo động các đại thực bào (mô bào), tế bào mast trong mô, tế bào đơn nhân và đa nhân lưu hành trong máu. Đến lượt các tế bào ấy tiết ra các *proteinase* nhằm quét sạch mô hoại tử và nhiều yếu tố viêm (xem phần khác cạnh tế bào) là nhân tố đã kéo những tế bào xung quanh tới đó.

### 2.3. PHA TĂNG TÍNH THẨM MẠCH

Pha xung huyết chủ động nhanh chóng theo ngay sau tổn thương ban đầu. Lúc đầu có tăng tốc độ tuần hoàn tại mao mạch liên quan đến mạch (xung huyết) rồi chuyển sang pha ứ trệ. Các hiện

tượng huyết động học ấy nhằm giúp các tế bào (thực bào) và các phân tử máu (protein) dễ dàng thâm nhập vào trong mô. Ở mao mạch áp lực thủy tĩnh tăng trong khi áp lực keo giảm.

Các tế bào nội mô mạch bị kích thích (hay bị thương tổn) bởi yếu tố gây bệnh ban đầu và những yếu tố viêm được phóng thích đầu tiên (đặc biệt là histamin). Chúng bị chết hay tách rời cái nọ khỏi cái kia sinh ra kẽ hở để huyết tương, nước, muối, protein (đặc biệt là albumin, globulin miễn dịch và protein của pha cấp) dễ thoát ra ngoài. Phù viêm hình thành, có thể nguy hiểm tùy theo nơi bị (họng, não), hoặc tốc độ hình thành (phù phổi cấp).

## 2.4. CÁC TẾ BÀO VIÊM

Ở viêm nhanh chóng chuyển sang pha tế bào do các tế bào ở mô tại chỗ tăng sinh cũng như ở nơi khác đến vì bị hấp dẫn bởi các chất hóa ứng động. Vai trò của những tế bào ấy là gì?

Chúng ta sẽ nói về <http://www.vietnam.vn> bào mast, tế bào đơn nhân thực bào, bạch cầu đa nhân trung tính và nguyên bào sơ.

### 2.4.1. Vai trò của tế bào mast

Chúng nằm tại chỗ trong da nên có thể nhanh chóng can thiệp ngay sau chấn thương. Số lượng chúng tăng tại nơi bị thương. Chúng tiết enzym tiêu protein và cytokin.

### 2.4.2. Vai trò tế bào đơn nhân thực bào

Tế bào đơn nhân lưu hành trong mao mạch ở vùng bị viêm, đại thực bào trú tại chỗ (mô bào) nhất là ở mô liên kết. Chúng là những tế bào đầu tiên được thu hút đến và được hoạt hóa bởi các sản phẩm thoái hóa của mô và màng vi khuẩn, bởi các yếu tố bổ thể đã bị hoạt hóa, bởi phức hợp kháng nguyên - kháng thể, bởi các mảnh sợi collagen. Tế bào đơn nhân phân chia xâm nhập vào mô bị viêm rồi biệt hóa thành đại thực bào tiết ra những yếu tố viêm: TNF $\alpha$ , IL1,

IL6, có khả năng hoạt hóa và khuếch đại ra xa, gây phản ứng toàn thân, cũng như các enzym tiêu protein: *gelatinase*, *collagenase*, *elastinase* hay tiêu glucid, *lysozym* phá huỷ acid muramic, các thành phần glycan đặc biệt của vỏ vi khuẩn. Chúng cũng tiết ra oxyd nitric (NO) với chức năng là tín hiệu giữa tế bào nội mô và cơ trơn của mạch. Chúng có chứa một loại enzym đặc biệt, *NO synthetase* xuất hiện do được hoạt hóa bởi các yếu tố như: TNF $\alpha$ , IL1 hay interferon  $\gamma$ . NO là một nhân tố gây giãn cơ trơn. Nó cũng tác động lên tiểu cầu, bạch cầu đa nhân trung tính, hồng cầu và một số các tế bào thận: tế bào macula densa, cầu thận, ống góp. NO kích thích các exym *guanylat cyclase* ở nguyên sinh chất để hình thành tín hiệu thứ hai GMPc (xem hình 2.1). Cái này hoạt hóa *protein-kinase G*, đến lượt nó lại kích thích *ADP ribosylase* làm thay đổi cách kết hợp các phân tử actin do đó cấu trúc của mạng cơ tế bào bị thay đổi, mà gây nên những thay đổi hình thái và di động của tế bào.

Các đại thực bào có đặc tính thực bào và tiết ra những gốc tự do có oxy. Dù sao hiện tượng này cũng mạnh hơn ở bạch cầu đa nhân mà chúng ta sẽ nghiên cứu <http://www.nhantriviet.com>

Đại thực bào giữ một vai trò chính trong việc nhận biết các kháng nguyên lạ, xử lý và trình diện chúng với các tế bào lympho có trách nhiệm hoàn tất các phản ứng miễn dịch. Chúng có thể hoà màng với nhau thành tế bào khổng lồ trong u hạt viêm.

### 2.4.3. Bạch cầu đa nhân trung tính

Các tế bào này có những chức năng rất gần với đại thực bào nhưng không có chức năng trình diện kháng nguyên với tế bào miễn dịch. Dù vai trò của chúng chính là chống lại các vi sinh vật gây bệnh nhưng người ta thấy chúng rất nhiều ở giai đoạn đầu của mọi loại viêm.

#### 2.4.3a. Cơ chế hóa ứng động, sự di chuyển của bạch cầu đa nhân trung tính

Nhiều phân tử khác nhau có tính hóa ứng động đối với bạch cầu trung tính ngay trong giai đoạn đầu của viêm, được phóng thích trong máu hay trong mô (peptid vi sinh, formyl-methionyl-leucyl-phenylalanin,

cấu thành C5a của bổ thể, leucotrien B, interleukin 8, TNF $\alpha$ , phức hợp kháng nguyên-kháng thể, peptid từ mô bị hoại tử). Những chất đó gây ra thay đổi mạng lưới vi (microfibrilles) sợi actin của tế bào đa nhân và giải thích sự thay đổi về hình thể, sự di chuyển của chúng tới khu vực viêm, bám dính vào thành mạch rồi rời ngoài. Khi bạch cầu đa nhân tới được nơi có đậm độ chất hòa ứng động cao, nó được hoạt hóa nghĩa là nó bắt đầu tiết ra những yếu tố có khả năng hủy hoặc chúng nuốt vi khuẩn và mô bị hủy hoại. Việc chuyển từ hóa ứng động sang hoạt hóa xảy ra từ từ tùy thuộc vào các chất tới được màng.

#### 2.4.3b. Xuyên màng mạch (diapedese)

Bạch cầu đa nhân trung tính đi ra rìa trên tế bào nội mô mạch là một cơ chế chủ động tùy thuộc vào tương tác giữa các protein đặc hiệu ở màng của cả hai loại tế bào ấy. Bạch cầu trung tính hoạt hóa bởi yếu tố hòa ứng động sẽ tăng biểu lộ các protein bám dính của chúng (do hoạt hóa phiên mã và dịch mã chúng). Đầu sao chính là các tế bào nội mạch mới chỉ lưu việc cố định nhờ cường độ biểu lộ những protein bề mặt của chúng, số lớn thuộc về loại integrin.

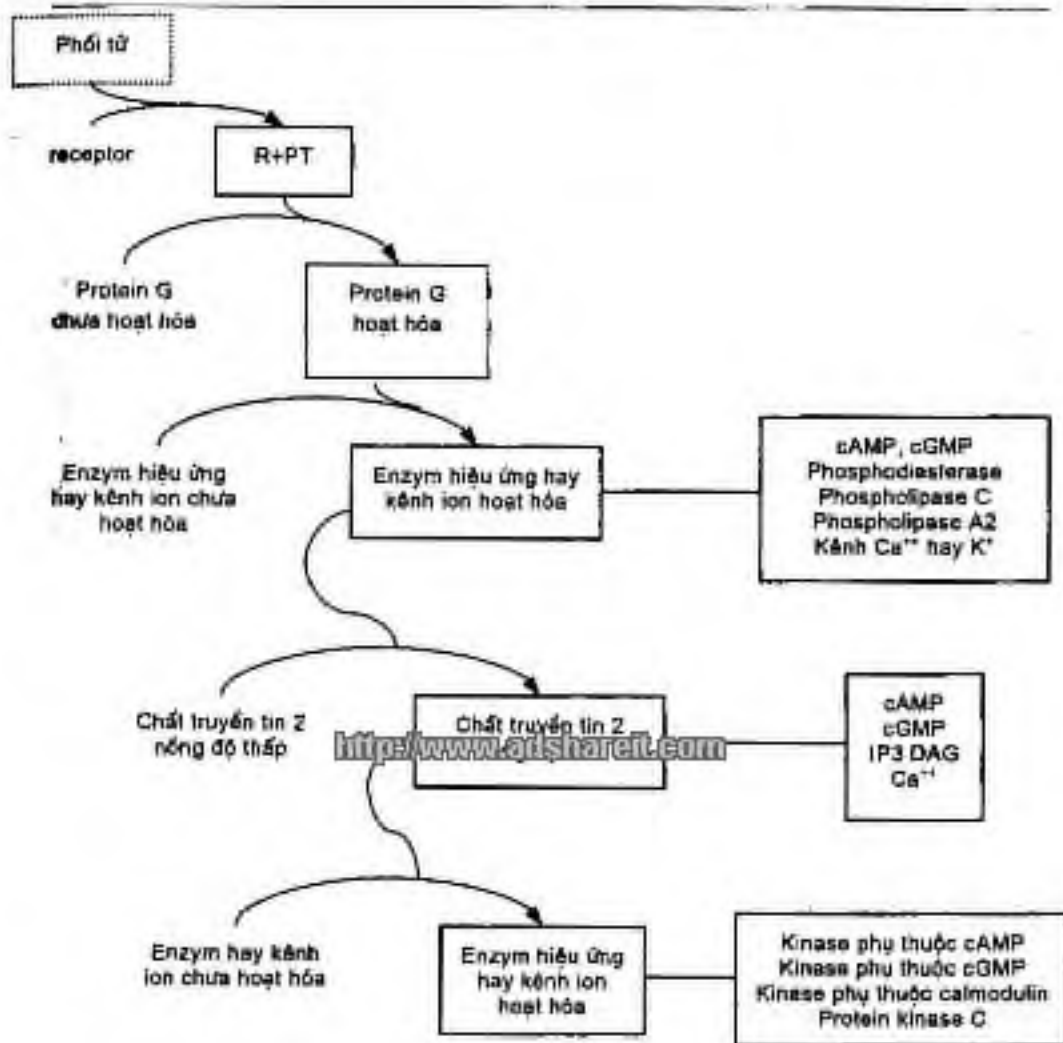
Các bạch cầu đa nhân xen vào giữa tế bào nội mạch rồi tới màng cơ bản mà chúng tấn công bằng tiết ra *gelatinase* thủy phân collagen và *heparinase* phá hủy chất sulfat heparan. Chúng tạo ra một ống hẹp để dễ dàng lách chui qua nhờ nhân có nhiều mũi. Khi này chúng không được tiết ra các gốc tự do có oxy nên hạn chế sự thoái hóa. Nếu không chỉ miệng ống sẽ trơn chu hơn là như khi bị chọc thủng và sẽ gây phù do có thoát các thành phần huyết tương vào mô quanh mạch. Thời gian để chui qua cũng lâu đến nửa tiếng. Sau khi bạch cầu đã qua, tế bào nội mạch tiết ra phân tử collagen và sulfat heparan để trám lại lỗ hổng.

Sau đó BCDN di chuyển trong mô liên kết, đôi khi giữa các tế bào mô rắn nối tự tại dính. Chúng cố định lên các sợi collagen hay trên các phân tử fibronectine nhờ nhận biết ra trình tự đặc hiệu của các phân tử ấy qua chất integrin màng. Fibronectine là một protein của mô liên kết có khả năng kết hợp với các phân tử sợi khác để bình

thành những sợi rắn. Integrin là những protein xuyên màng có ở phần lớn các tế bào, hoạt động ở trong cơ chế bám dính lẫn trong cơ chế truyền tín hiệu. Trong phần lớn các ca BCDN, không nằm lâu tại ổ viêm trừ khi có nhiễm trùng. Một số typ viêm có kèm theo tích BCDN nhiều hơn là các tế bào khác nên hình thành một u hạt viêm (granulom là từ granulocyt tức tế bào hạt một tên khác của bạch cầu đa nhân).

#### 2.4.3c. Dẫn truyền các thông tin hoạt hóa trong bạch cầu đa nhân

Các BCDN thực tế đã được hoạt hóa khi tới ổ viêm. Một số yếu tố phụ thêm cho sự hoạt hóa ấy: interleukin 1, 6, 8, yếu tố tăng trưởng GM-CSF hay G-CSF, interferon- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , phức hợp miễn dịch, mảnh Fc của globulin miễn dịch, cấu thành C3b của bổ thể, collagen type 1. Mỗi một yếu tố hòa ứng động hay hoạt hóa kể trên (trong hình gọi là phối tử) đều cố định lên trên một receptor đặc hiệu có cấu trúc 7 phần xuyên màng bảo tương rồi mới tiếp nối vào hệ thống dẫn truyền, mở đầu bằng ~~phospholipase C~~ của hệ thống truyền tin màng làm việc được thì phải có một gốc lipidarsenyl cố định lên trên một dưới đơn vị  $\gamma$  dùng để khớp nó với màng. Công nghệ được phẩm dụng cố gắng tạo ra những thuốc ức chế gánh đưa với những dưới đơn vị  $\gamma$  gây arsenyl hóa ấy. Như vậy hy vọng sẽ có loại thuốc mà tác dụng chỉ hạn chế vào một loại tế bào nhất định nào đó. Ví dụ chất N-acetyl-S-arsenyl-L-cystein (AFC) ức chế hoạt động của tiểu đơn vị  $\gamma$  kiểm soát đáp ứng hòa ứng động chỉ ở BCDN thôi, nó có thể được dùng như thuốc chống viêm. Đã được biết rõ nhất là trong trường hợp receptor đối với peptid vi khuẩn formyl-methionyl-leucine-phenylalanine, thì có sự can thiệp của protein Gi (bị ức chế bởi độc tố của Bordetella pertussis) tiếp theo là một phospholipase C, để phóng thích ra inositol triphosphat rồi ion Ca và hoạt hóa protein-kinase C. Hệ thống ấy cũng hoạt hóa một phospholipid D, giải phóng acid phosphatidic, cái sau này được chuyển thành discyl-glycerol bởi một enzym phosphatase, cái này cũng hoạt hóa protein-kinase C (xem hình 2.1 và phụ lục 2)



Hình 2.1. Quá trình dẫn truyền các tín hiệu hoạt hóa trong BDNF  
(do người dịch đưa thêm vào nhằm giúp để hiểu hơn các phần này)

Khi *protein-kinase C* và hệ thống Ca vào cuộc thì sẽ có một chuỗi phản ứng phosphoryl hóa các protein như là *MAP-kinase*<sup>1</sup>. Chúng đưa những yếu tố phiên mã đã phosphoryl hóa vào trong nhân, cảm ứng việc biểu lộ các protein có trách nhiệm về sự chuyển

<sup>1</sup> MAP= Mitogen Activator Protein là một protein có tác dụng vào nhân gây phân bào



động tế bào hay những protein bám dính màng chỉ huy sự di chuyển của tế bào hoặc cuối cùng là những protein hình thành các gốc tự do có oxy.

Hiện tượng hoạt hóa BCDN không gây phản bào vi chúng là loại tế bào đã đến giai đoạn biệt hóa không còn để phân chia hơn nữa nhưng vẫn gây những hiện tượng thay đổi hình thái và bài tiết: thay đổi vị trí màng nguyên sinh, thô giả túc, thực bào, tiêu các hạt lạ nhờ tiết các enzym hay các gốc tự do có oxy. Việc hình thành các giả túc và các hiện tượng cơ học của quá trình thực bào là nhờ ở thay đổi bộ xương tế bào và cơ các vi sợi actinomyosin. Hốc trong đó có chứa vi khuẩn hay các hạt lạ được gọi là **hốc thực bào**. Đó là chỗ tiết enzym (ngoại tiết) và những yếu tố dung giải vào nhằm tiêu cái hạt vô duyên ấy (hình thành các gốc tự do có oxy gọi là "sự bùng nổ hô hấp").

#### 2.4.3d. Xuất ra ngoại bào (đưa ra ngoài những hạt mang enzym)

Một trong những kết quả của kích thích BCDN là đưa vào các hốc thực bào hay ra **hiệp đồng** *phagocytosis* enzym có nhiệm vụ làm thoái hóa các chất lạ và những phân tử bị hủy hoại trong ổ viêm. Các enzym ấy làm thoái hóa protein, lipid, polysaccharid, proteoglycan, acid nucleic, nucleotid... Trong BCDN có những hạt ở bào tương, đó là những túi nội nguyên sinh bao bọc bởi màng hai lớp phospholipid để bảo vệ bào tương khỏi bị tác dụng huỷ hoại của chúng. Một loại hạt gọi là **tiền phát** vi chúng được hình thành trước tiên khi BCDN hãy còn là tiền tủy bào (promyelocyt) ở trong tủy xương. Những hạt ấy gắn gũi với lysosom, còn được gọi là **âi azur** do có ái tính với chất màu xanh azur. Chúng chứa những enzym dung giải glucid ( *$\beta$ -glucosidase, N-acyl- $\beta$ -D-glucosaminidase,  $\alpha$ -fructosidase, neuramidase, lysosym*), enzym dung giải protid (*cathepsin B và D, elastase, gelatinase*) và nhất là **myeloperoxydase**. Enzym sau này được tổng hợp dưới hình thức một chất chưa hoạt động có phân tử lượng là 84 kDa (gọn trên NST 17). Coenzym của nó là dihydroporphyrin có một nguyên tử sắt ở ngay chính giữa trong khi một nguyên tử sắt thứ hai liên kết trực tiếp với protein. Có nhiều isoenzym của myeloperoxydase, khác nhau về mức độ glycoacyl hóa nên gọi là I, II, III, mỗi thứ có PTL 120, 140 và 160 kDa.

Khi tinh khiết, enzym có hình thái tinh thể màu xanh cho nên còn có tên là verdoperoxydase. Cuối cùng các hạt của BCDN còn chứa những peptid gọi là defensin độc với vi khuẩn.

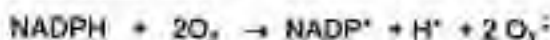
Những hạt khác xuất hiện muộn hơn khi tế bào đã tới giai đoạn tủy bào (myelocyt). Đó là những hạt **thứ phát** hay "đặc hiệu". Chúng chứa lyozym, một tiền gelatinase, một chất hoạt hóa plasminogen và **lactoferin** là một protein 78 kDa có chứa sắt giống như tranferin có những độc tính chống khuẩn và nhờ có nguyên tử sắt nên có khả năng tham gia vào các phản ứng biến chuyển superoxyd thành gốc hydroxyl sẽ nói sau. Những hạt đó chứa cả tiền collagenase, sau khi đã tiết vào trong mô liền kết được hoạt hóa bởi một enzym tiêu protein khác là *stromelysin* và cuối cùng là một protein cố định vitamin B<sub>12</sub>.

Một loại hạt thứ ba ít được biết hơn có chứa những protein được tổng hợp sau vào lúc BCDN ra khỏi tủy xương khi mà các hệ thống tổng hợp protein của các tế bào biệt hóa đã kém hoạt động. Các hạt ấy chứa *cathepsin*, *elastase* và *trypsin*. Tất cả chúng sau khi ra khỏi BCDN đều có chức năng cũng với các gốc tự do có oxy hủy các tế bào lạ và những mô bị hoại tử.

#### 2.4.3e. Bùng nổ hô hấp và sự hình thành các gốc tự do có oxy

Màng bào tương BCDN có chứa những protein enzym có thể đưa một electron bổ sung vào trong bộ electron của phân tử oxy do hô hấp mang đến bằng cách biến chúng thành các gốc tự do superoxyd O<sub>2</sub><sup>-</sup>. Việc khu trú hệ thống tổng hợp ấy vừa cho phép trực tiếp cố định oxy từ hồng cầu tới lại vừa phát superoxyd ra bên ngoài BCDN (xem phụ lục 1).

Enzym chịu trách nhiệm hình thành O<sub>2</sub><sup>-</sup> được gọi là *NADP-acydase*. Nó xúc tác phản ứng:



Trong phản ứng này 2 electron bắt khởi từ NADPH, được cố định lên 2 phân tử oxy. Coenzym NADPH là coenzym dùng trong phản ứng tổng hợp: sự hình thành O<sub>2</sub>, phải được coi như là quá trình

sinh tổng hợp một phân tử có vai trò sinh học rõ ràng cho cơ thể. Coenzym sau khi bị oxy hóa dễ dàng được tái tạo thành NADPH qua đường chuyển hóa pentose-phosphat hoạt động trong các thực bào. Bạch cầu ái toan, tế bào đơn nhân và đại thực bào cũng như bạch cầu trung tính đều có hệ enzym ấy. Chúng sản xuất ra các gốc tự do có oxy. Dù sao lượng do đại thực bào sản xuất cũng ít hơn bạch cầu trung tính. Sự tiêu thụ oxy bởi BCDN khi nghỉ nhỏ hơn một nmol/phút cho một tỷ tế bào. Nó tăng trong vài giây khi chúng bị kích thích, có thể đạt đến 100-200 nmol/phút/tỷ tế bào (bằng gấp 100x10<sup>6</sup> lần), cho nên mới gọi là sự bùng nổ hô hấp.

*NADPH oxidase* là một hệ thống phức tạp gồm nhiều protein, rời nhau khi nghỉ, với 3 cấu thành màng còn những cái khác nằm trong bào tương. Cấu đi vào chi tiết các protein ấy vì đột biến có thể xảy ra với từng protein. Phân tử màng đầu tiên là một flavoprotein 65 kDa mà coenzym là FAD. Cái thứ hai là một cytochrom gọi là b558 với một tiểu đơn vị nhỏ  $\alpha$  21 kDa và một đơn vị lớn  $\beta$  91 kDa, còn có tên là p21phox, và p170 là một thành phần của *NADPH oxidase* (có nghĩa là hệ thống oxy hóa của thực bào). Tiểu đơn vị  $\beta$  là một glycoprotein mà gen nằm trên NST X. Cấu trúc của tiểu đơn vị ấy có khác nhau ở đại thực bào và BCDN (khi có đột biến protein của BCDN thì đại thực bào vẫn bình thường). Tất cả những protein ấy hợp lại khi có kích thích. Trong bào tương có hai protein riêng nối với hệ thống trên, một là 47 kDa và cái kia là 67 kDa. Những protein ấy đều có thể được phosphoryl hóa bởi các *protein-kinase* nằm trong chuỗi phosphoryl hóa nói trên, bắt đầu từ receptor màng, lan dần đến mọi khoang trong tế bào. Việc cố định phosphate giúp chúng chuyển chỗ (translocation) đến tận mặt trong của màng bào tương và thích ứng với oxydase màng. Hai protein bào tương khác thuộc họ các protein ras, rac1 (đại thực bào) và rac2 (BCDN trung tính) tham gia vào việc hoạt hóa *NADPH-oxidase*. Nó gây ra sự tổ chức lại bộ xương tế bào ngay sát màng, kéo theo việc tập hợp các protein thành viên khác nhau của oxydase. Coenzym NADPH kết hợp với tổng thể ấy từ trong chất nguyên sinh. Các electron của NADPH nhường cho flavoprotein

qua trung gian hai protein bào tương. Từ đây chúng đến được nhóm hem của cytochrom nằm ở mặt ngoài màng. Đến đây các phân tử oxy sẽ nhận các electron để chuyển thành superoxyd.

Cơ chế liên kết được khởi phát do cố định các yếu tố viêm (tức phôi tử) lên trên receptor màng của BCDN. Khi các phôi tử ấy cố định lên receptor tương ứng của chúng, sẽ quyết định hệ thống *phospholipase C* hoạt động, giải phóng diacyl-glycerol (DAG). Cái này hoạt hóa *protein-kinase C* và inositol-triphosphat ( $IP_3$ ) để phóng thích ion calci trong bào tương từ nơi dự trữ là các nang của mạng lưới trơn nội bào tương. Việc tham gia của *protein-kinase C* đã được chứng minh trong kích thích thực nghiệm gây sự hùng nổ hô hấp bằng ester phorbol, là chất kích thích enzym ấy. *Protein-kinase C* chịu trách nhiệm phosphoryl hóa protein p47 làm cho cái này chuyển esb sang màng nguyên sinh tiếp xúc với *NADPH oxydase*. Ion  $Ca^{2+}$  có lẽ cũng hoạt hóa cả các *protein-kinase* phụ thuộc calmodulin, chúng phosphoryl các protein kiểm soát. Cũng có thể tự hỏi tại sao lại phải có nhiều yếu tố như vậy để khởi phát một hô hấp và mỗi cái có một hệ thống tải nạp riêng (transduction) xuất phát từ receptor đặc hiệu của nó. Hiệu quả của các yếu tố ấy có khác nhau đôi chút cái nọ với cái kia. Có lẽ đó là những tính chất đặc biệt trong đáp ứng BCDN với mỗi kích thích.

Thời gian hoạt hóa không quá hai phút, ít nhất là trong điều kiện thực nghiệm, rồi xuất hiện những hiện tượng ức chế dù kích thích kiểu nào, có vẻ như tế bào cần dự trữ của mình không bị cạn ngay trong một lần. Sự ức chế ấy phụ thuộc vào hệ thống *adenylat-cyclase*. AMPe hoạt hóa *protein-kinase A*, enzym này lại phosphoryl hóa một *protein-phosphatase* trong bào tương. *Phosphatase* ấy lấy đi phosphate cố định trên p47, làm cho protein này quay trở lại trong bào tương và ức chế *NADPH-oxydase*. Một kích thích bên ngoài cũng có thể gây ức chế BCDN, đó là adenosin (hay các nucleotid có adenin) mà receptor là typ  $A_2$ , có trên mặt BCDN trung tính, nó sẽ hoạt hóa hệ thống AMPe.

### 2.4.3f. Sử dụng gốc tự do trong hiện tượng thực bào

Các gốc tự do có oxy sinh ra trong BCĐN và đơn nhân được dùng để làm gì? Gốc superoxyd dù có tên như thế nhưng nó tương đối ít hoạt năng, nó chỉ đủ để thoái hóa nhẹ sợi collagen. Trái lại nó là tiền đề cho những hóa chất có hoạt năng mạnh hơn được hình thành bởi những enzym tiết ra cùng một lúc với nó hoặc đã có sẵn trong dịch sinh học và mô bị viêm.

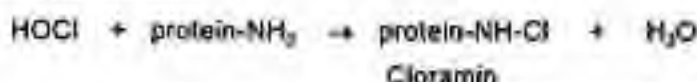
Các *superoxyd-dismutase* làm biến đổi superoxyd thành nước oxy già ( $H_2O_2$ ) theo một phản ứng rất nhanh. Đã biết có 3 biến thể khác nhau bởi cấu trúc phần protein và bởi bản chất ion kim loại liên kết. *Superoxyd-dismutase* có  $Cu^{2+}$  và  $Zn^{2+}$ , ban đầu được thấy trong hồng cầu bò và được gọi là erythrocuprein. Protein 32 kDa ấy thấy phổ biến trong tế bào và mô động vật, nhất là ở gan, phổi và tụy cũng như ở thực vật và vi khuẩn. *Superoxyd-dismutase* thứ hai chứa ion  $Mn^{2+}$ . Nó có trong gan dưới hình thức tetramer 80 kDa. Cuối cùng thể thứ ba có trong vi khuẩn và thực vật mà ion kim loại là  $Fe^{2+}$ . Các enzym đó có khả năng hoạt hóa nhiều triệu lần phản ứng tới tổ hợp các gốc superoxyd, phản ứng này thực hóa được gọi là oxy hóa-khử (dismutation) bởi vì khi một trong các gốc tự do được oxy hóa thì một cái khác lại bị khử oxy. Như thế sẽ hình thành nước oxy già và oxy.

Tính độc của nước oxy già với mô sống mạnh hơn là gốc superoxyd. Thiên nhiên đã biết sử dụng nó như là chất khử trùng trước cả con người. Nó thoái hóa protein và giúp phản ứng phá hủy của *proteinase* dễ dàng hơn. Tác dụng độc của nó tương đối bị hạn chế khi mới hình thành từ superoxyd do thực bào tiết ra, bởi vì quá trình tổng hợp chính xảy ra bên trong hốc thực bào. Nó phá hủy các hạt lạ có trong ấy. Dưới ảnh hưởng của *myeloperoxydase* đã nói ở trên, enzym này được tiết bởi BCĐN, phản ứng với các ion halogenur (clorur, bromur, iodur) có trong môi trường ngoài tế bào và trong hốc thực bào dưới hình thức muối ( $NaCl$ ,  $KCl$ ,  $NaBr$ , v.v.) theo phản ứng sau.



Hypoclorid ( $HOCl$ ) là một chất tẩy rất mạnh nhờ đặc tính oxy hóa (đó là hoạt chất của nước Javen). Nó tiêu hủy các protein lạ và cả một số phân tử của bản thân cơ thể như albumin huyết thanh và

fibronectin. Khi bromur hay iodur phản ứng thì sẽ cho hypobromid và hypoiodid còn mạnh hơn là hypochlorid (nhưng bình thường chỉ có vết thôi). Hypochlorid có thể phản ứng với chức amin của peptid hay protein để hình thành cloramín. Một enzym hoạt hóa phản ứng có tên là *cloramín synthetase* :



Hypochlorid oxy hóa các gốc tyrosyl của protein. Khi hai gốc tyrosyl bị oxy hóa gần nhau thì chúng tương tác với nhau để hình thành một gốc dityrosyl có một dây nối hai hóa trị vững bền và tạo ra một cấu nối chéo bất thường ngay bên trong một protein hoặc giữa hai protein khác nhau làm cho protein ấy nếu là enzym sẽ không hoạt động nữa ngay tại chung quanh ổ viêm. Tác động này nhằm hạn chế những hủy hoại và ngăn cản mầm sinh bệnh không phát tán.

Nước oxy già còn có thể phản ứng với superoxyd khi có mặt của ion  $\text{Fe}^{2+}$  (được lactoferin mang đến) để hình thành gốc tự do hydroxyl  $\text{OH}^{\cdot}$ .



Gốc hydroxyl này rất độc đặc biệt với protein vì sẽ cắt thành nhiều mảnh ở nơi có gốc histidin hay prolin. Nó gây thoái hóa lipid và phospholipid đặc biệt tại các acid béo không bão hòa. Ban đầu nó phá hủy các phân tử lạ nhưng sau nó cũng có thể tấn công sợi collagen ở mô liên kết của vật chủ cũng như của nhiều enzym. May mắn thay là các quá trình đó xảy ra chủ yếu trong hốc thực bào bởi vì thời gian tồn tại của gốc ấy rất ngắn (vài miligiây).

Nếu nước oxy già ra ngoài BCĐN sẽ có hai enzym can thiệp để bảo vệ mô: catalase hủy nước oxy già theo phản ứng:



Protein enzym này gồm 4 tiểu đơn vị, mỗi tiểu đơn vị chứa một nhóm ferri-protoporphyrin có ion  $\text{Fe}$  ở trung tâm nên phản ứng trực tiếp với nước oxy già. Catalase có trong gan, thận, tủy xương, máu. Nó phá hủy nước oxy già được tạo nên bởi một số phản ứng do oxygenase xúc tác như sự oxy hóa các acid amin loại D (không có chức

năng sinh lý ở động vật có vú nhưng có trong một số vi khuẩn). Ngược lại, bình thường nó ít can thiệp vào nước oxy già do BCDN sinh ra, đó là một cách tự bảo vệ của cơ thể. Nó chỉ vào cuộc khi BCDN thâm nhập mô tới mức việc tiết gốc tự do trở nên nguy hiểm.

Một enzym khác cũng có thể phân hủy nước oxy già thừa tại mô là *glutathion-peroxydase*, nó sử dụng hai phân tử glutathion khử để chuyển nước oxy già thành nước. Phản ứng này đã được thấy ở hồng cầu.

### 2.4.3g. Bệnh lý của NADP-oxydase

Sự hình thành các gốc superoxyd bởi BCDN trung tính là một hiện tượng có lợi cho cơ thể. Bằng chứng là có những bệnh nặng gây ra bởi có đột biến tại các protein enzym tham gia vào chức năng ấy. Các chứng bệnh ấy được gộp dưới cái tên là bệnh u hạt kinh điển (*maladie granulomateuse chronique*) mà đặc điểm là hay bị vào những thời kỳ tái nhiễm vi khuẩn hay nấm tại da, phổi, gan, xương, hạch lympho. Nhìn chung những đột biến ấy có tần suất dưới một ca trên một triệu người. Hay thấy nhất là tái nhiễm vi khuẩn này đặc điểm tại tiểu đơn vị  $\alpha_{558}$  của cytochrom, gen của nó nằm trên NST giới X. Đôi khi đột biến xảy ra ở gen của protein cytochrom p47 trên NST 7. Hiếm hơn nữa là những đột biến ở các cấu thành protein khác.

### 2.4.4. Sự tham gia của các nguyên bào sơ trong viêm

Nguyên bào sơ là những tế bào chịu trách nhiệm tổng hợp các thành phần khác nhau của mô liên kết. Bình thường chúng nằm yên bên trong mô liên kết mềm ở người lớn, khi có viêm chúng thức dậy và di chuyển do bị hấp dẫn bởi các yếu tố hóa ứng động như các mảnh protein giá đỡ, TNF $\alpha$ , interleukin-1, interleukin-4, yếu tố C5a của bổ thể, PEG2, leucotrien B4 và các yếu tố tăng trưởng khác nhau như TGF $\beta$  hay PDGF mà chúng có receptor tương ứng trên màng. Những tế bào ấy di chuyển trong mô liên kết theo hướng của các sợi collagen và elastin. Đến được nơi bị viêm chúng mới phân bào. Do số lượng nhiều chúng tham gia làm sưng tấy. Màng nguyên sinh của chúng có mang các receptor ICAM1 cố định protein màng LFA1 của BCDN.

cũng như thể protein LFA3 của chúng sẽ liên kết với receptor CD2 có ở tế bào lympho T. Những tương tác ấy cho phép có được một thông tin tốt hơn giữa các tế bào với nhau.

Những yếu tố hóa ứng động nói trên khi đủ nồng độ cũng là những chất hoạt hóa nguyên bào sơ. Kết quả đầu tiên của những kích thích ấy là tăng tổng hợp số lượng receptor IL-1 trên màng nguyên sinh, như vậy là tự tăng độ nhạy của các tế bào ấy đối với IL-1. Các yếu tố IL-1 và TNF $\alpha$  tăng thế lẫn cho nhau. Hoạt hóa nguyên bào sơ kéo theo tiết IL-6 mà dưới đây sẽ nói tới tác dụng toàn thân và ở mức độ ít hơn là TGF $\beta$ , IL-8, interferon  $\beta$  và prostaglandin E $_2$ .

Trong quá trình viêm, cách hoạt động của các tế bào ấy có tính hai mặt. Ban đầu nguyên bào sơ tham gia tích cực vào thoái hóa mô bằng tiết enzym phân giải đặc biệt một *pro-collagenase* thành *collagenase* sau khi tiết. Đó là một *metalloproteinase* cần cả Cu $^{2+}$  và Zn $^{2+}$ . Nó được kích thích bởi IL-1 và TNF $\alpha$ . Cách hoạt động của nó còn đang bàn luận, có thể là phụ thuộc vào stromelysin, một enzym thủy phân protein có phổ hoạt ~~phân giải mô liên kết~~ tiết dưới ảnh hưởng cũng của các kích thích ấy. Các enzym thủy phân protein cùng với các proteinase của BCDN và đại thực bào, thực hiện việc loại bỏ mô bị hư hại. Sau một thời gian có lẽ do tính chất của các yếu tố kích thích đã thay đổi, chúng thôi không tiết các enzym phân giải nữa mà tiết nhiều những phân tử nhằm tái thiết mô liên kết như collagen I và III, proteoglycan, fibronectin.

## 2.5. NHỮNG YẾU TỐ VIÊM

Những yếu tố viêm thực ra là những hormon có tác dụng tại chỗ, khu vực hay toàn thân, được trao đổi như là tín hiệu giữa các tế bào khác nhau tham gia trong viêm. Cấu trúc của chúng tùy theo trường hợp mà thuộc nhóm peptid, protein, glycoprotein, acid amin, dẫn xuất của acid arachidonic hay cuối cùng là phospholipid. Để có cách nhớ hợp lý một số đặc điểm, chúng được xếp theo vai trò chính, bất kể các chức năng phụ. Nhóm thứ nhất tăng cường tính thấm nội mô mạch



hoặc bằng cách gây co tế bào tạo ra lỗ hở hoặc làm các chất dễ di chuyển qua các hốc di động hoặc nhờ mở các kênh ion. Khi qua rồi thì màng cơ bản và lớp nhầy ít cản trở đến di chuyển của những tế bào có đủ trang bị để vượt qua. Nhóm thứ hai truyền đạt những tín hiệu hoạt hóa đến các tế bào khác: đó là các yếu tố viêm có khả năng hóa ứng động (leucotrien). Một nhóm cuối cùng toàn thân hóa tình trạng viêm.

### 2.5.1. Histamin

Histamin là chất trung gian của phản ứng viêm được biết từ lâu nhất. Nó được tế bào mast hình thành từ histidin và lưu trữ trong các hạt chuyên biệt. Khi mô bị tấn công, các hạt này được phóng thích ra một cách ào ạt. Tác dụng chủ yếu của histamin là làm giãn tiểu động mạch và tăng tính thấm mao mạch. Nó có tác dụng hóa ứng động đối với bạch cầu ái toan. Khi viêm nó tác dụng lên các tế bào đích ấy qua trung gian các receptor H1.

### 2.5.2. Bradykinin <http://www.nhantrivj.com>

Bradykinin, một peptid có 9 acid amin cố định lên receptor màng của tế bào nội mạch và cơ trơn. Nó gây co thắt loại thứ nhất nhưng lại làm giãn loại thứ hai nên nó gây hạ huyết áp và cảm ứng bạch cầu "ra rìa". Đó là hiện tượng tế bào đang di chuyển bám lên tế bào nội mạch do có tổng hợp các protein màng đặc hiệu. Nó cũng tác dụng lên mặt đoạn thần kinh để gây cảm giác đau như là một cơ chế để kháng.

### 2.5.3. Serotonin

Serotonin hay 5-hydroxy-tryptamin được hình thành từ tryptophan bởi một số tế bào thần kinh và tế bào ưa crôm ở ruột. Những tế bào sau này chuyển serotonin sang tiểu cầu và tế bào mast nhờ sự tham gia của những chất chuyển đặc hiệu đi từ tế bào này sang tế bào kia. Tiểu cầu lưu giữ phần lớn serotonin trong những hạt đậm dưới hình thức este sulfat serotonin và đảm bảo sự phát tán chúng trong toàn cơ thể. Hãy tạm để song bốn chức năng dẫn truyền

thần kinh của serotonin mà ở đây chúng ta chỉ mô tả tác dụng trong viêm dù là thứ yếu và đôi khi còn cân bằng cái so với chức năng thần kinh. Hai typ đầu của receptor màng đối với serotonin là  $R-5HT_{1a}$  và  $R-5HT_{1b}$  đều gây giãn mạch còn typ cuối cùng  $R-5HT_2$  thì gây co mạch. Các receptor khác  $R-5HT_1$ , khu trú ở mặt đoạn nhạy cảm của hệ thống thần kinh tự động tại da hay ruột được nối với các kênh  $Na$ , khi các kênh này mở ra sẽ gây khử cực màng và phát ra xung thần kinh gây cảm giác đau mở đầu cho vòng phản xạ để kháng. Các tiểu cầu cũng có những receptor loại ấy gây ngưng tập và phản ứng trong một số cơ phận vệ.

#### 2.5.4. Chất P và các peptid khác

Chất P là một hormon của ống tiêu hóa, cũng là một peptid tích ở mặt đoạn thần kinh đến mạch máu. Chất đó được giải phóng khi có tổn thương mô, nối liền sự tham gia của hệ thần kinh vào phản ứng chống lại yếu tố lây nhiễm hay chấn thương. Nó được nhận biết bởi receptor màng có trên tế bào lympho, BCDN trung tính hay ái toan, tế bào mast, nội mô, tế bào mô liên kết. Nó gây giãn mạch và tăng tính thấm thành mạch. Nó kích thích tiết nhiều yếu tố viêm khác của ĐTB, sự hóa ứng động và thực bào ở BCDN. Tác dụng của chất P chỉ thoáng qua vì nó bị các proteinase hủy ngay.

Nhiều peptid khác được hình thành cùng lúc trong hệ thần kinh và ống tiêu hóa như somatostatin hay VIP (peptid có hoạt năng ruột) cũng can thiệp trong khởi phát các hiện tượng viêm.

#### 2.5.5. Prostaglandin

Các phức chất này được gọi là autscoid (chất do tác dụng của chúng giống như thuốc) thực chất là những hormon có tác dụng cục bộ và khu vực.

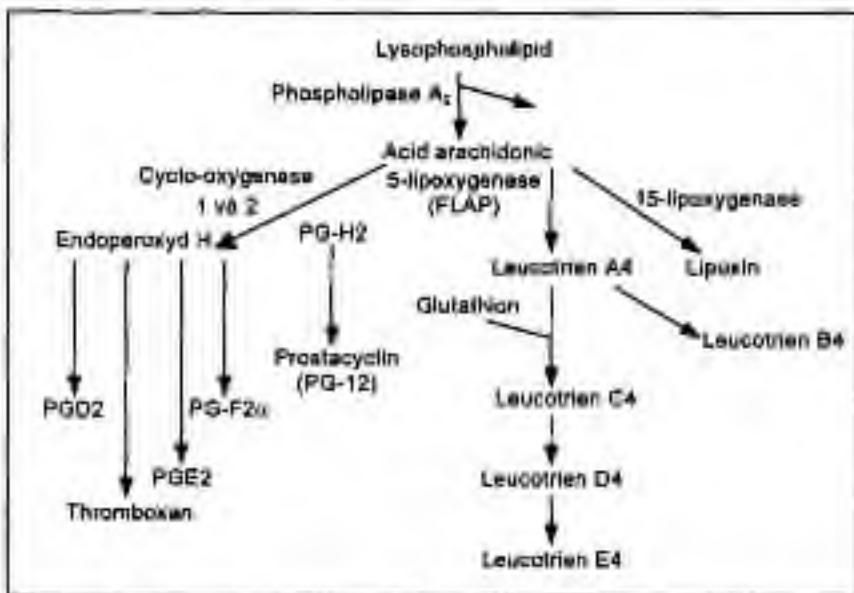
##### 2.5.5a. Cấu trúc và cơ chế hình thành

Bản chất prostaglandin là lipid bởi vì chúng đều từ acid arachidonic, một acid béo có 4 dây nối kép và 20 nguyên tử carbon, được sử dụng như tiền thân của nhiều đồng yếu tố mà hình 2-2 tóm tắt các mối

liên quan nguồn gốc. Hầu hết chúng tham gia vào hiện tượng viêm, một số giữ những vai trò bù đắp lâm rớt rầm thêm cho việc nghiên cứu. Prostaglandin có tên như vậy vì người ta đã tìm thấy chúng trong cái mà người ta tưởng là dịch tiết của tuyến tiền liệt. Thực ra tuyến ấy lại chỉ là một trong những cơ quan không tổng hợp ra chúng. Dịch tiết ấy đã bị đẩy bởi tinh dịch mới chính là nơi chúng có rất nhiều.

Tất cả acid arachidonic hầu như được chứa trong các glycerol-phospholipid màng. Nó được phóng thích vào trong bào tương qua thủy phân bởi enzym *phospholipase A2* gắn trên màng tế bào hay hòa tan trong chất nguyên sinh hay ở bên trong các lysosom rồi được tiết ra ngoài tế bào (dưới hình thức một protein nhỏ 14kDa). Điều này giải thích tại sao người ta lại thấy nó trong các dịch sinh vật như trong dịch khớp bị viêm. Chúng có thể chui vào trong tế bào như BCĐN qua một hệ thống hốc. Hoạt năng của *phospholipase A2* màng phụ thuộc vào đậm độ ion  $Ca^{2+}$ , trong khi hoạt năng của các enzym hòa tan khác lại không. Mọi *phospholipase A2* ngoài acid arachidonic còn phóng thích ra một lysophosphatidyl-lipid, độc nhưng nhanh chóng bị hủy bởi các *lysophospholipase* hoặc được tái tạo thành phospho-lipid bằng cách thay thế acid béo trung tâm (có tác dụng như một *acetyl-transferase*).

*Phospholipase A2* có thể được kích thích theo nhiều cách. Chúng có liên quan đến receptor màng đối với các hormon hay với những yếu tố viêm và qua trung gian protein G. Một số được hoạt hóa bởi ion  $Ca^{2+}$  khi chất này được phóng thích vào trong bào tương bởi hệ thống tín hiệu thứ hai như inositol-triphosphat hay ADP-ribose vòng. Chúng còn được hoạt hóa bởi sự phosphoryl hóa nhờ *protein kinase C*, ngược lại chúng bị ức chế bởi glucocorticosteroid mà cơ chế còn nhiều băn khoăn. Tùy theo mô mà những protein có tên là lipocortin hay annexin được tổng hợp do các hormon steroid cảm ứng. Những chất này sẽ ngăn cản chúng hoạt động. Chlorpromaxyl đầu bảng trong các thuốc an thần, là một chất ức chế trực tiếp *phospholipase A2*.



Hình 2.2. Nguồn gốc của các yếu tố viêm từ acid arachidonic

Acid arachidonic hòa tan nhẹ trong nước và lưu hành trong bào tương ở nồng độ rất ít nên khó định lượng vì nó được phân bố đều ở nhiều chỗ. Nó được tiêu thụ rất nhanh bởi enzym *cyclo-oxygenase* hay *lipo-oxygenase* hoặc đưa trở lại trong phospholipid màng bởi một *transacylase*. Có hai isoenzym của *cyclo-oxygenase* (*prostaglandin H-synthetase*). Đã xác định được cấu trúc của isoenzym 1, đó là một glycoprotein ở màng của microsom và nhân, có cấu trúc tương tự với cytochrom  $P_{450}$ , gen mã nó nằm trên NST 7. ARNm của nó rất không ổn định, thời gian bán hủy là 10 phút nên cho phép kiểm soát chặt chẽ việc phiên mã, công việc này được hoạt hóa bởi các yếu tố tăng trưởng PDGF, EGF, CSF 1, IL 1 và bởi một yếu tố lưu hành trong huyết tương có tác động lên các tế bào đơn nhân.

Acid arachidonic là cơ chất của *cyclo-oxygenase 1*, acid ấy được đưa vào trong một loại đường hầm của protein enzym mà vách là những gốc acid amin không cực nên có thể kết hợp với lipid được. Cơ chất chịu tác dụng của hai phản ứng liên tiếp phụ thuộc vào hai vị trí xúc tác sử dụng một nhóm hem chung như là coenzym. Một gốc

tyrosin là trung tâm hoạt động của mỗi vị trí. Gốc đầu xúc tác việc đưa một phân tử oxy lên carbon 11 của acid arachidonic và gốc sau đưa một phân tử oxy thứ hai lên carbon thứ 15. Sự cố định ấy mở đầu cho quá trình vòng hóa và chuyển dịch các cầu nối kép còn lại. Như thế acid arachidonic được đổi thành endoperoxyd vòng tham gia vào thì thứ hai của phản ứng để chuyển endoperoxyd G thành endoperoxyd H (PGH<sub>2</sub>).

Chỉ huy của vào con đường hãm dành cho cơ chất là một acid amin serin, nó cố định các gốc acetyl mà cơ thể nhận dưới hình thức aspirin (acid acetyl salicylic), như là một nhân tố acetyl hóa. Do thế cơ chất không vào được đúng vị trí của nó và enzym không biến hóa nó được, điều này giải thích một phần tác dụng của aspirin và các thuốc chống viêm không steroid. *Cyclo-oxygenase 1* được tạo thường xuyên trong tiểu cầu, là một enzym cấu thành, một mặt là cho thromboxan A<sub>2</sub> gây đông máu và mặt khác cho prostacyclin chống tụ tiểu cầu trong tế bào nội mô mạch máu và cả cho prostaglandin PGE<sub>2</sub> trong tế bào màng g niêm của thân. *Cyclo-oxygenase 2* có trong DTB và được cảm ứng bởi các kích thích viêm. Enzym đó có tác dụng thực sự trong việc hình thành các prostaglandin khi viêm. Nó chỉ có 60% tương đồng với isoenzym 1 và bị ức chế vừa phải bởi aspirin nhưng hoàn toàn không bởi các thuốc chống viêm tổng hợp hiện nay.

Cấu trúc và quy ước về danh pháp các loại prostaglandin đã được nói trong mọi sách kinh điển về hóa sinh. Tất cả các prostaglandin hình thành từ acid arachidonic đều thuộc về lớp 2. Người Esquimo ăn rất nhiều mỡ sư tử biển nên có nhiều acid béo với đầy nối kép thứ 5, do đó mà tổng hợp prostaglandin lớp 3. Trong tiểu cầu, thromboxan A<sub>2</sub> rồi B<sub>2</sub> hình thành bởi thromboxan synthetase. Chúng tham gia hoạt hóa tiểu cầu và đông máu như vậy gián tiếp vào hiện tượng viêm. Trong tế bào mast *PGD<sub>2</sub>-synthetase* bình thường PGD<sub>2</sub>, có tác dụng hóa ứng động lên trên các loại tế bào khác. PGE<sub>2</sub> rất phổ biến được tổng hợp bởi *PGE<sub>2</sub>-synthetase*, là một trong những cái hoạt động mạnh nhất trong viêm. PGE<sub>2</sub> synthetase khử PGH<sub>2</sub> bằng cách cố định 2 electron để bình thường PGF<sub>2α</sub>. Hai prostaglandin sau này được tổng hợp bởi nhiều tế bào: nội mô, mạch, cơ trơn, khớp

(màng khớp), nguyên bào sụn, tế bào sụn. Một enzym cuối cùng là *PGI synthetase* hình thành prostaglandin  $PGI_2$ . Nó đặc biệt hoạt động trong tế bào nội mô.  $PGI_2$  ngăn cản sự bám dính sớm tiểu cầu lên nội mô và ngăn mọi hiện tượng đông máu không đúng lúc.

Sự tổng hợp prostaglandin được kiểm soát ở nhiều mức. Thúc ăn cung cấp các acid béo không no và đặc biệt là acid arachidonic (những rối loạn hấp thu lipid tại ruột xảy ra khi có tắc ống dẫn mật, đôi khi làm giảm hình thành prostaglandin). Việc tổng hợp phospholipid màng cũng giải phóng acid arachidonic bởi *phospholipase A<sub>2</sub>*, và cuối cùng là hoạt động của *cyclo-oxygenase* mà việc phiên và dịch mã chịu sự kiểm soát của các yếu tố viêm như IL-1. Trong các tiểu cầu sự tổng hợp ấy được kích thích khi có hiện tượng hoạt hóa do tiếp xúc với collagen, thrombin, phức hợp miễn dịch.

### 2.6.5b. Cách thức tác dụng

Prostaglandin có thể tác dụng ngay bên trong tế bào đã sinh ra chúng. Nó cũng có thể ra khỏi tế bào và tập trung trong vùng, ở đó nó gặp các receptor màng có trên các tế bào đích. Tên các receptor ấy gồm hai chữ cái viết hoa, chữ thứ nhất tương ứng với chữ đầu của tên prostaglandin nào có ái tính mạnh nhất với receptor ấy (không có cái nào hoàn toàn đặc hiệu), chữ thứ hai là P cho prostaglandin.

Receptor DP có trên tế bào đơn nhân, DTB, BCDN, nhận biết và cố định  $PGD_2$ . Còn chưa biết được cấu trúc của nó. Có 3 thứ receptor EP cố định  $PGE_2$ . Các receptor EP<sub>1</sub> có trên tế bào nội mô và tế bào cơ trơn thành mạch, nó khởi phát hệ thống *phospholipase C*, gây tăng tính thấm mạch và huyết áp. Nó có cả trên tế bào trung tâm điều nhiệt tại vùng dưới đồi: khi  $PGE_2$  cố định lên đây thì kích thích gây sốt. Receptor EP<sub>2</sub> có trên các tế bào cơ trơn, phối hợp với một protein G<sub>s</sub> mà hoạt hóa một *adenylat-cyclase*. Nó có tác dụng giãn mạch gây ban đỏ và đau. Receptor EP<sub>3</sub> có trên tế bào nội mô mạch mà nó làm tăng tính thấm, trên các tế bào niêm mạc dạ dày và trong một số neuron. Nó vừa ức chế *adenylat-cyclase* qua protein G<sub>i</sub>, vừa hoạt hóa *phospholipase C*. Receptor FP đối với prostaglandin  $F_{2\alpha}$  có tác dụng hơn cả trên cơ phế quản và mạch mà nó gây co thắt qua một protein

G và qua khỏi động hệ thống *phospholipase C*. Receptor IP có trên màng tế bào nội mô mạch và tế bào cơ trơn, cố định prostaglandin  $I_2$ . Nó có tác dụng giãn mạch và tăng tính thấm thành mạch do đó gây phù. Nó gây ban đỏ, tăng đau, sốt. Hoạt động của nó rất ngắn có thể gồm hai pha, một pha hoạt động và tiếp theo là pha ức chế. Nó hoạt hóa *adenylat-cyclase* qua trung gian một protein  $G_s$ . Nó tăng thế năng tác dụng của histamin và bradykinin trên cảm giác đau. Receptor IP trên tiểu cầu ngăn sự kết dính và sự hoạt hóa chúng quá sớm, nói một cách khác chúng ngăn cản sự đông máu không đúng lúc. Receptor TP cũng có trên tiểu cầu, phản ứng với thromboxan chịu trách nhiệm về sự tự hoạt hóa của các tế bào ký và sự bài tiết những yếu tố khác nhau có sẵn trong chúng như serotonin. Receptor TP cũng có trên tế bào cơ trơn phế quản mà nó gây co thắt qua hệ thống *phospholipase C* và ion  $Ca^{++}$ .

Người ta thấy prostaglandin có nhiều tác dụng khác nhau.  $PGE_2$  và  $PGI_2$  là loại mạnh nhất trong giai đoạn đầu của viêm đỏ gây giãn mạch và tăng tính thấm nội mô.

<http://www.nhantriviet.com>

## 2.5.8. Leucotrien

### 2.5.8a. Leucotrien $A_4$

Danh từ leucotrien chỉ các chất tự tác động (autacoid) được phát hiện trong bạch cầu (leuco từ leucocyt) bao gồm một hệ thống có ba dây nối kép liên kết (trien) và có nguồn gốc từ acid arachidonic nên còn có tên là eicosenoid. Chỉ có leucotrien  $A_4$  và  $B_4$  là có tính hoạt ứng động trong khi các cái khác như leucotrien  $C_4$ ,  $D_4$  và  $E_4$  cũng từ leucotrien  $A_4$  mà ra do cố định peptid glutathion, lại có những hoạt năng rộng hơn nhiều

Leucotrien  $A_4$  được hình thành từ acid arachidonic bởi enzym bào tương  $\delta$ -*lipoxygenase* (*arachidonat 5-lipoxygenase*) chủ yếu là ở bên trong các BCDN trung tính cũng như bạch cầu đơn nhân, đại thực bào, tế bào mast, bạch cầu ái toan và tiểu cầu. Nó được hoạt hóa do cố định một phân tử ATP. Một protein nhỏ 18 kDa gọi là FLAP (từ five *lipoxygenase* activating protein) liên kết với enzym để hoạt hóa nó.

Leucotrien  $A_4$  ra khỏi BCDN vào trong huyết tương rồi được các loại tế bào khác bắt, đặc biệt là hồng cầu, tế bào nội mô và tiểu cầu. Hồng cầu chuyển nó thành leucotrien  $B_4$ , rồi tái xuất, tế bào nội mô sản xuất leucotrien  $B_4$  và  $C_4$ , và cuối cùng với tiểu cầu là leucotrien  $C_4$ , chức năng của hai thứ cuối cùng sẽ được nói sau. Quá trình sinh tổng hợp leucotrien  $A_4$  được xúc tác bởi *leucotrien  $A_4$ -hydroxylase* hay *epoxyd-hydroxylase*. Việc bài tiết nó được thực hiện nhờ một protein qua màng.

### 2.5.6b. Leucotrien $B_4$

Leucotrien  $B_4$  được nhận biết bởi các receptor có ái lực mạnh hay yếu liên kết với protein G có trên màng các BCDN trung tính, bạch cầu đơn nhân và một số tế bào lympho. Leucotrien  $B_4$  có tính hóa ứng động mạnh đối với tế bào có mang receptor tương ứng. Nó cũng gây sự bám dính BCDN trung tính vào tế bào nội mô, gây nên sự tổng hợp và sắp đặt những integrin cần thiết trên màng. Với liều lượng cao hơn, nó gây mất hạt và hoạt hóa tổng hợp IgG bởi các tế bào lympho B khi những ~~antibody~~ *antibody* hóa bởi một kháng nguyên đặc hiệu.

### 2.5.6c. Leucotrien $C_4$ , $D_4$ và $E_4$

Những leucotrien này có cấu trúc rất đặc biệt: chúng đều hình thành từ leucotrien  $A_4$  bằng cố định chức thiol của một phân tử glutathion khử trên chức epoxyd ấy, dưới tác dụng của *enzym  $C_4$  synthetase* có tại mạng lưới nội nguyên sinh của các tế bào sản xuất đã nói ở trên như tiểu cầu, tế bào nội mô, tế bào cơ trơn thành mạch. Như vậy các phân tử ấy có một phần lipid và một phần peptid làm cho nó có một cách thức hoạt động hai mặt đặc biệt là vừa hòa tan trong nước nhưng lại có thể thấm qua các lipid của màng. Leucotrien  $C_4$  được chuyển thành leucotrien  $D_4$  do can thiệp của  *$\gamma$ -glutamin-transferase* lấy đi gốc glutamin. Sau đó một *dipeptidase* loại bỏ một glycolol giải phóng leucotrien  $E_4$ , chỉ còn mang một gốc cystein như là thành phần của peptid. Tác dụng của các yếu tố đó đã được biết trước khi tìm ra cấu trúc của chúng. Do chúng có trong máu khi bị sốc phản



vệ nên đã mang tên chung là “chất gây phản ứng chậm trong phản vệ”. Cách gọi như vậy tóm tắt tác dụng của chúng. Cả 3 đều có chung tác dụng nhưng leucotrien C<sub>4</sub> là mạnh nhất.

Những yếu tố ấy ra khỏi tế bào và lưu hành ở vùng xung quanh trong các chất dịch tiết của viêm (dịch khớp). Các receptor màng của chúng được phân thành hai nhóm là: RLT 1 có ở trên tế bào cơ đường hô hấp hay tế bào nội mô và RLT 2 có trên tế bào nội mô và tế bào cơ trơn thành mạch. Ở tế bào nội mô các receptor ấy gây phóng thích oxyd nitric làm tăng cơ bên dưới tức giãn mạch. Đồng thời có tăng tính thấm tế bào nội mô. Cũng các chất trung gian ấy làm tăng sự co thắt phế quản (nguyên nhân của hen) và động mạch vành.

Một số bạch cầu và tiểu cầu có chứa *15-lipoxygenase* tạo thành những chất gọi là lipoxin A<sub>4</sub> và B<sub>4</sub> có cấu trúc tương tự như cấu trúc của các leucotrien, chúng kích thích sự bài tiết ion superoxyd bởi các BCDN trung tính.

### 2.5.7. PAF-acether <http://www.nhacnhi.com>

Ký tự PAF có nghĩa là “yếu tố hoạt hóa tiểu cầu” (platelets activating factor) nhưng chất tự kích ấy còn tác động trên nhiều tế bào khác. Từ acether nói về hai chi tiết cấu trúc của hợp chất, là có một chức ether giữa một alcol béo (alcol gras) và chức alcol đầu tiên của glycerol cũng như sự có mặt của một gốc acetyl (ngắn hơn nhiều là các gốc acyl bình thường của các phospholipid) nên este hóa chức alcol giữa của glycerol.

Chất PAF-acether được hình thành trong màng các tiểu cầu, tế bào nội mô, BCDN trung tính (sau khi bị kích thích), bạch cầu ái toan, tế bào đơn nhân, tế bào lồi và cấu thận từ một loại phospholipid gọi là “ether glyceryl” có thể chiếm tới 20% tổng lượng phospholipid có mặt. Enzym *phospholipase A<sub>2</sub>* thủy phân acid béo trung tâm, thường là một acid arachidonic, chất này có thể được dùng để tổng hợp prostaglandin hay leucotrien, còn lại là “lyso-PAF-acether”. Các chất ức chế *phospholipase A<sub>2</sub>* (EDTA thu mất Ca cần thiết cho enzym, hay là mepacrin) ngăn cản phản ứng ấy.

Chất lyso-PAF-acether được chuyển đổi thành PAF-acether nhờ enzym *acetyl-transferase* sử dụng *acetyl-CoA* cho sự acetyl hóa ấy. Có một con đường cạnh tranh phụ thuộc vào *acetyl-transferase* ngăn PAF-acether tích lũy, bởi lẽ chất ấy độc: cũng như các lecithin vì có tính tẩy mạnh cho nên nó gây dung giải tế bào. Chất PAF-acether được bất hoạt bởi *acetyl-hydrolyase* (có trong tế bào và trong huyết tương), nó thủy phân các acetyl và tái thành lyso-PAF-acether.

PAF-acether lưu hành giữa các tế bào ở một vùng nào đó, không khuếch tán ra xa vì bị hủy rất nhanh bởi *acetyl-hydrolyase* ngoài tế bào. Chúng cố định trên receptor của tế bào cơ trơn, tiểu cầu, BCDN trung tính. Các receptor ấy là loại có 7 phần xuyên màng, liên kết với protein G, hoạt hóa *phospholipase C* hay  $A_2$ . Tác dụng hóa ứng động của PAF-acether lên bạch cầu đa nhân trung tính là gây tổng hợp và đưa các integrin ra màng để giúp chúng bám dính vào tế bào nội mô, mà đó là chức năng chủ yếu. Nó cũng gây ra vỡ hạt, mở đầu cho việc tiết các enzym ly giải và giải phóng superoxyd. Một tác dụng khác là làm tăng tính thấm thành mạch, gây phù. Trái lại, PAF có tác dụng co thắt phế quản mạnh hơn nhiều so với histamin. Nó cũng có tác dụng làm cơn hen nặng hơn. Nó cũng tham gia vào các hiện tượng phản vệ: khi tiêm cho chuột lang PAF sẽ gây sốc phản vệ toàn thân. Cuối cùng nó cũng có tác dụng lên tế bào máu, gây giảm bạch cầu, tăng bạch cầu toan tính, giảm tiểu cầu và phóng thích histamin.

Tiểu cầu hoạt hóa không trực tiếp tiết ra PAF-acether mà ra lyso-PAF-acether, chất này bị acetyl hóa bởi các tế bào xung quanh đặc biệt là nội mô. PAF-acether được hình thành như vậy sẽ lôi kéo tiểu cầu khác tới, hoạt hóa chúng làm tăng khối lượng cái dính tiểu cầu trong cầm máu. Nó chỉ huy vốn tụ tiểu cầu với fibrinogen. Tiểu cầu vốn tụ co lại và tiết ra các hạt, như vậy sinh ra cục huyết khối trong trường hợp bệnh lý có thể dẫn đến đông máu nội mạch rải rác.

PAF-acether bị các chất đối kháng ngăn hoạt động. Những chất này có thể thế chỗ bằng cách gắn lên các receptor của nó, ví dụ như cromoglycat hay naloxon. Nhất là những chất có terpen triết từ lá một cây rất cổ, cây *Ginkgo biloba*, vì lý do đó được gọi là Ginkgolid, là những chất ức chế tự nhiên mạnh PAF-acether và có một phổ tác dụng điều biến.

## 2.5.8. Yếu tố hoại tử u $\alpha$ (TNF $\alpha$ =Tumor Necrosis Factor)

### 2.5.8a. Cấu trúc

Yếu tố hoại tử u  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) là một protein nhỏ 17,5 kDa. Nó gây phân giải phần trung tâm một số khối u khi đưa nó vào đấy. TNF $\alpha$  cũng có tên là cachectin vì nó gây suy mòn. Một protein khác được gọi là yếu tố hoại tử  $\beta$  hay lymphotoxin dù chỉ có 28% trình tự tương đồng với TNF $\alpha$  nhưng cũng có những tác dụng rất gần.

### 2.5.8b. Sinh tổng hợp

Gen của TNF $\alpha$  và TNF $\beta$  nằm trên NST 6, giữa một số gen của phức hợp hoả hợp m. Những gen ấy mã hóa cho các tiền protein có trình tự rất bảo tồn cho mọi loại động vật. Tiền protein ấy ken vào màng nguyên sinh rồi chất TNF $\alpha$  được cắt bởi một *proteinase* rồi được giải phóng ra ngoài tế bào để tạo ra nó. Phân tử TNF $\alpha$  hoàn chỉnh có một cầu nối disulfur tạo thành một vòng khuyên kích thước không thay đổi.

<http://www.nhds.vn>

Những tế bào sản xuất ra TNF $\alpha$  là tế bào đơn nhân, đại thực bào, tế bào lympho T và bạch cầu đa nhân trung tính, sự phiên mã được kích thích khi có tiếp xúc với nội độc tố vi khuẩn mà trong thực nghiệm có thể gây ra sốc " nội độc tố " (sốt, hạ huyết áp, phóng thích acid lactic gây nhiễm toan, tiết catecholamin, đông máu nội mạch rải rác, hoại tử ở thận, gan và phổi). Chỉ cần những lượng rất nhỏ nanomol TNF $\alpha$  trong máu cũng đủ gây những tác dụng độc mạnh. Ngược lại glucocorticoid như dexamethason, ức chế phiên mã TNF $\alpha$  và phòng ngừa hội chứng độc.

Có một cơ chế đặc biệt điều hoà dịch mã trong tổng hợp TNF $\alpha$ . Tại vùng không dịch mã ở đầu 3' ARNm của nó có một trình tự giàu base AU, thấy bảo tồn trong mọi loài đã được khảo sát. Trình tự ấy cũng có trong ARNm của nhiều yếu tố viêm khác như lymphotoxin, interleukin 1, interferon  $\gamma$ . Trình tự ấy rất nhạy với *ribonuclease* đặc biệt có ở đại thực bào: enzym ấy nhanh chóng thoái hóa ARNm của TNF $\alpha$ , làm hạn chế thời gian có được chất này và như thế hạn chế củ

số lượng protein được tổng hợp ra. Protein TNF $\alpha$  cuối cùng tập hợp thành những trime 62 kDa mà mỗi tiểu đơn vị được sắp xếp rất đều đặn như một tinh thể. Trime ấy phía ngoài ái thủy nhưng phía trong ố thủy, lưu hành giữa các tế bào. Chỉ trime nào hoàn chỉnh mới có thể cố định lên trên receptor.

### 2.5.8c. Các receptor với TNF $\alpha$

Các receptor này, số lượng thay đổi, có trên màng tất cả mọi loại tế bào trừ hồng cầu đến tế bào lympho T khi chưa được kích thích. Có hai loại receptor: I (R.I-TNF) và II (R.II-TNF) là những glycoprotein 55 kDa và 75 kDa. Loại thứ nhất có ở tất cả các tế bào, loại thứ hai chỉ có trên màng các tế bào tạo máu. Cả hai đều cố định TNF $\alpha$  và TNF  $\beta$ , loại thứ hai ái lực yếu hơn loại thứ nhất. Receptor II được hình thành bởi 4 vùng y kết nhau với 40 gốc, mỗi vùng có 6 gốc cystein hình thành những cầu disulfur. Các TNF cố định nhờ đầu N tạo. Chỉ cần khoảng 10% receptor được cố định là đủ để gây kích thích tối đa cho tế bào đích. Thi hoạt hóa bị hạn chế trong thời gian do quá trình tái nội nhập của receptor.

### 2.5.8d. Tác dụng của TNF $\alpha$

Ở trên đã nói đến độc tính cấp của TNF $\alpha$  trong hội chứng sốc do nội độc tố. Tính độc kinh điển cũng không kém. Trong một số hoàn cảnh thực nghiệm nó biểu hiện qua tình trạng suy mòn nặng (sút cân, chán ăn, ngưng tổng hợp protein) diễn lại rõ ràng những triệu chứng, tình trạng suy mòn thấy trong những bệnh kinh điển (nhiễm trùng kéo dài, ung thư). Đó là do tác dụng TNF $\alpha$  mạnh mẽ ức chế chuyển hóa ở các tế bào mỡ mà đặc biệt là trên enzym *lipoprotein-lipase*. Enzym này làm nhiệm vụ đưa vào tế bào mỡ và tế bào ngoại vi những acid béo của lipid do chylomycron và VLDL chuyển tới. TNF $\alpha$  gây tích triglycerid trong máu lưu hành, suýt ra ngoài lipid dự trữ từ tế bào mỡ bị chết theo chương trình, nhưng lại cung cấp không đủ acid béo cho các cơ quan mà ở đó đáng nhẽ acid béo cần được chuyển hóa để cho năng lượng.

TNF $\alpha$  tác dụng ngay trên DTB đã tiết ra nó (tác dụng tự thân). Nó hoạt hóa khả năng gây độc tế bào, làm tiết IL-1 và PGE $_2$  từ tế bào ấy. Nó có một vai trò hóa ứng động với tế bào đơn nhân và bạch cầu đa nhân trung tính, như vậy tăng số tế bào thâm nhập vào mô bị viêm. Nó làm chúng vũ huyệt và phóng thích các superoxyd. Nó tăng cường chức năng thực bào của các tế bào ấy cũng như tính độc của chúng đối với các vi khuẩn. Nói chung nó khuếch đại hiện tượng viêm. Nó cũng tác động lên tế bào nội mô làm giảm tiết protein chống đông C, điều giải thích tại sao nó lại làm cho đông máu nội mạch dễ dàng hơn. Nó hoạt hóa tiết IL-1 làm tình trạng viêm lan rộng ra nhiều tế bào khác và tăng đông máu. Nó kích thích tổng hợp protein ICAM1 ở màng nguyên sinh của bạch cầu đa nhân trung tính là protein chịu trách nhiệm làm những tế bào ấy bám dính vào nội mô, giai đoạn đầu của hiện tượng xuyên màng mạch.

TNF $\alpha$  còn có tác động lên nhiều loại tế bào khác như tế bào mô liên kết (nguyên bào sợi, tế bào sụn, tế bào màng khớp) nó làm tăng tiết IL-1 và PGE $_2$ , *collagenase*, *elastase*, các *proteinase* khác. Nó kích thích thoái hóa mô của những tế bào ấy chịu trách nhiệm, ví dụ trong các khớp nơi có tình trạng viêm. Nó tác động lên tế bào gan làm tăng cường các tổng hợp protein của giai đoạn viêm cấp nhưng chưa chắc chắn là có tác dụng trực tiếp, nó còn phụ thuộc vào IL-1 và 6 là những chất cũng được kích thích đồng thời. Cuối cùng nó tác dụng lên tế bào điều nhiệt ở trung tâm dưới đồi, gây sốt đặc biệt trong diễn biến của tình trạng suy mòn.

## 2.5.9. Các cytokin, interleukin khác

### 2.5.9a. Định nghĩa

Những tế bào tham gia vào trong viêm trao đổi các tín hiệu với nhau hình thành một mạng tương tác thường xuyên. Những tín hiệu ấy bản chất là protein đã được gọi là cytokin (*cyto* = tế bào, *kine* = hoạt hóa). Sản xuất ra bởi một loại tế bào, các phân tử ấy cố định lên receptor màng có trên những tế bào lân cận cùng loại (tác dụng tự thân) hay khác loại. Sự cố định ấy khởi phát những hệ thống phiên

mã phức tạp mà mức độ nay người ta mới bắt đầu đánh giá được, để nhằm hoạt hóa một số chức năng của các tế bào đích, đặc biệt như tính di động, sự phân bào, sự biệt hóa và sự bài tiết. Khi cytokin do tế bào đơn nhân tiết thì gọi là **monokin**. Khi nó được hình thành bởi tế bào lympho thì gọi là **lymphokin**. Nói chung được gộp trong cùng một tên **interleukin**.

Nếu chỉ hạn chế tác dụng của cytokin trên các tế bào máu lưu hành là không đúng. Chúng còn có tác dụng cả trên những tế bào khác như tế bào nội mô mạch, nguyên bào sơ, tế bào gan và một số tế bào thần kinh. Ngoài ra nếu chúng ưu tiên can thiệp vào hiện tượng viêm, thì chúng cũng tham gia vào hiện tượng bình thường như vào quá trình trưởng thành của một số loại bạch cầu. Một tác dụng lý thú của phần lớn các interleukin là liên kết cơ chế viêm với miễn dịch. Mối liên kết ấy là hai chiều vì một số cơ chế miễn dịch gây ra viêm trong khi viêm lại sinh ra để kháng miễn dịch.

### 2.5.9b. Các interleukin

<http://www.nhantriviet.com>

Đang lẽ phải nói lại đặc điểm của 18 interleukin này thì chúng tôi xin tóm tắt trong bảng 2-1 và chỉ nói lên một số đặc điểm nổi bật. Interleukin 1 là cái đầu tiên hoạt động trong quá trình viêm vì các tế bào liết ra nó như tế bào đơn nhân và đại thực bào đã nhanh chóng tham gia tại mô. Cách bài tiết còn phải bàn nhưng có lẽ là bung ra từ những bong chứa. Nó có những tác dụng đặc biệt trên bạch cầu đa nhân trung tính mà nó kéo tới mô bị viêm, trên nguyên bào sơ mà nó kích thích tiết các enzym tiêu protein, trên tế bào gan và ngay trên một số tế bào uở.

Interleukin 3, 4 và 5 hợp thành một nhóm mà có thể thêm cả yếu tố sinh trưởng GM-CSF (yếu tố kích thích các quần thể bạch cầu và đại thực bào) Tất cả các protein đó được mã hóa bởi các gen trên TNS 5, cái họ cách cái kia không xa. Trình tự đa peptid của chúng khác nhau nhưng cấu trúc trong không gian thì lại tương tự. Cũng như vậy các receptor với cả 3 interleukin đều gồm hai chuỗi đa peptid  $\alpha$  và  $\beta$ , cái đầu là chung cho toàn nhóm, còn cái thứ hai đảm nhiệm

việc cố định đặc hiệu cho từng cái. Ở phần bên ngoài tế bào, chúng có một trình tự try-p-ser-X-try-p cần cho việc cố định. Những đột biến tại try-p hay tại ser là đủ để ngăn các cytokin kỵ khớp với các receptor của chúng. IL-6 đóng một vai trò đáng ghi nhận: là gây toàn thân hóa viêm bằng cách hoạt hóa tế bào gan tổng hợp các protein viêm của pha cấp. Interleukin 8 gần giống với yếu tố tiểu cầu 4 và yếu tố sinh trưởng có tên là GRO/MGSA (sản phẩm của một gen được điều hoà bởi sự sinh trưởng/hoạt động kích thích sự phát triển của melanoma). Nó được tiết bởi tế bào đơn nhân hoạt hóa, nguyên bào sợi, tế bào keratin, tế bào nội mô. IL-8 có tác dụng hóa ứng động đặc biệt mạnh đối với bạch cầu đa nhân trung tính. Gen của nó nằm trên TNS 4 được kích thích biểu lộ bởi interferon  $\beta$  và bởi các protein sốc nhiệt xuất hiện khi cơ thể bị tấn công. Các receptor bạch cầu trung tính liên kết với protein  $G_s$  làm hoạt động các hệ thống inositol-triphosphat và ion  $Ca^{++}$  đặc biệt kích thích sự di động, làm xuất hiện các giả túc và làm bạch cầu đa nhân di chuyển do xuất hiện các protein tiếp nhận và bám dính ở trên màng.

<http://www.scribd.com>

### 2.5.9c. Interferon

Các interferon (IFN) nói trong chương này bên cạnh các interleukin vì đặc tính của chúng có thể so sánh được. Tên là do khi tìm ra chúng người ta đã coi chúng như là những yếu tố "giao thoa" với virus ít nhất là in vitro. Sau người ta đã chứng minh vai trò chính của chúng là điều tiết sự phát triển, biệt hóa hoạt động của các tế bào miễn kháng. Những yếu tố ấy được chia làm hai nhóm: interferon typ I (typ virus) gồm IFN $\alpha$  và IFN $\beta$  do bạch cầu và nguyên bào sợi sản xuất để đáp ứng với sự tấn công của virus còn các interferon typ II hay IFN $\gamma$  do bạch cầu hình thành khi đáp ứng với các kháng nguyên đặc hiệu hay các chất gây đột biến. Cả 3 interferon tương tự về cấu trúc nhưng IFN $\gamma$  với cùng một nồng độ có hoạt năng gấp 10 lần hai cái kia. Các receptor nhận biết hai typ interferon là khác nhau.

Bảng 2.1. Những đặc điểm chính của các interleukin và interferon

Tên	Tên khác	Cấu trúc	Tế bào hình thành	Tế bào đích	Tác dụng trên các tế bào
IL-1 $\alpha$	Cellabolin	Triển chất 33 kDa	Mo	B và T	Hóa ứng động trên N và LAF Hoạt hóa trên F
IL-1 $\beta$	LEM, MCF chất gây sốt nội sinh	Thể hoạt động 17 kDa	F, B và T	N	Hoạt hóa tế bào IL-6, collagenase, PE <sub>2</sub> và PLA <sub>2</sub> , tác dụng trên nhân tế bào gan
IL-2	TCGF	Glycoprotein 15 kDa NST 4	T	T và T4	Hoạt hóa phân chia bào lympho T Hoạt hóa hình thành lymphokin
IL-3	đa-CSF	26 kDa NST 5	T	Tổ sinh máu	Kích thích sinh máu, biệt hóa BCDN ở kiềm và tổ mast
IL-4	MAF, BCGF, BSF1	20 kDa NST 5	T đa nhân ái kiềm và mast	T	Hoạt hóa phân triển B Hoạt hóa sản IgE và IgG Cảm ứng receptor IL-2
IL-6	TRF	45 kDa NST 5	T hoạt hóa	B	Hoạt hóa sinh máu, phân triển B, tổng hợp IgM và IgA
IL-6	BSF2, BCDF	34 kDa (nguyên bào sơ) NST 7			Tăng sinh plasmacytom và hybridom Hoạt hóa tổng hợp protein củi pha cấp
IL-7		25 kDa	B và T		Biệt hóa lympho B và T
IL-8	MNCD, NAP2	8 kDa NST 8	Mo hoạt hóa F, E, K	N	Hóa ứng động và hoạt hóa N, tái sinh mạch máu và tăng trong viêm khớp dạng thấp
IL-9	TCGF	30-40 kDa NST 3	Th hay đã được kích thích	T, Mo	Tác dụng gây đột biến
IL-10	CSIF autokin, tự ức chế	18 kDa	T đã kích thích, B	Mo, Th1	Ức chế tổng hợp IL-1, IL-2, IL-3, TNF, GM-CSF
IL-11	Yếu tố ức chế sinh mô	23 kDa	Tiểu cầu, BCDN trung tính		Kích thích B hình thành IgG, yếu tố sinh trưởng mô gốc tự vào hồng cầu, ức chế sinh mô
IL-12	NKSF, GMF	75 kDa, glycoprotein dimer tương đồng với ILP	Dạng nguyên bào lympho	T	Hoạt hóa lympho, tổ diệt, NK, cảm ứng IFN $\gamma$
IL-13		9 kDa	T	T, B, Mo, Ma	Phân triển T



Tiếp bảng 2.1 (tiếp)

Tên	Tên khác	Cấu trúc	Tế bào hình thành	Tế bào đích	Tác dụng trên các tế bào
IL-14		60 kDa	T	B	Phản miễn B
IL-15		15 kDa	Mo, Ma	T, B, NT	Phản miễn B và T
IL-16		56 kDa	T	T	Phản miễn T
IL-17		30 kDa	T	K, E, F	Kích thích tất cytolin
IL-18		18 kDa	Gan, tủy thận, cơ	T, NK	Kích thích tiết IFN $\gamma$ và GM-CSF hoạt hóa NK
IFN $\alpha$		18 kDa, NST 9	N, Mo, Ma		Chống virus phản miễn, ức chế
IFN $\beta$		10 kDa, NST 9	N, Mo, Ma		Cảm ứng HLA
IFN $\gamma$		25 kDa, NST 12	T, K, B và T	Ma	Chống virus phản miễn

Chú thích viết tắt (ND): TCGF= T cell growth factor, yếu tố tăng sinh tế bào T; CSF= colony stimulating factor, yếu tố kích thích tạo quần; MAP= macrophage activating factor, yếu tố hoạt hoá DTB; BCGF= B cells growth factor, yếu tố tăng sinh tế bào B; TRF= T cell replacing factor, yếu tố thay <http://www.vietstudies.com> tế bào; B= BSF $\beta$ =BCDF=B cell developing factor; MNCF=monocyte derived chemotactic factor, yếu tố hoá ứng động tế Mo; NAP-2=neutrophil activating peptid 2, peptid 2 hoạt hóa BCTT; CSIF=cell self inhibitrice factor, yếu tố tự ức chế tế bào; NKSF= natural killer stimulating factor, yếu tố kích thích NK; CLMP=cytotoxic lymphocyte natural killer factor, yếu tố độc cho sơ chín tế bào; Mo= Monocyte, BC đơn nhân; F= Fibroblaste, nguyên bào sợi; K= Killer, tế bào giết; B= Hybridoma, tế bào lai; N=Neutrophil, BCTT.

## 2.6. SỰ TOÀN THÂN HÓA HỘI CHỨNG VIÊM

Một số chất đưa tín lan ra khỏi ổ viêm xa hơn một số khác và khi đủ lượng thì chúng sẽ kích thích những cơ quan ở rất xa đặc biệt như gan và não.

### 2.6.1. Tăng nhiệt và cảm giác khó chịu toàn thân

Interleukin 1 và interleukin 6 ở mức yếu hơn, tác động lên neuron trung tâm nhiệt tại vùng dưới đồi (vùng tiền nhân). Khi mới

tìm ra, IL-1 được gọi là chất gây sốt nội sinh vì khi tiêm nó vào cơ thể thì gây cơn sốt ngay tức khắc. Chất trung gian ấy làm tế bào não phóng thích ra prostaglandin  $PGE_2$ , khởi động một cung phản xạ tăng sản nhiệt nhờ oxy hóa các mỡ nâu. Người ta thấy khi đang sốt, có một lượng  $PGE_2$  cao trong dịch não tủy.

Tăng nhiệt có tác dụng tốt trên hệ thống miễn dịch: nó hoạt hóa tốc độ phân chia lympho T, làm những tế bào ấy tăng tiết IL-2, tăng tổng hợp kháng thể đáp lại sự trình diện kháng nguyên. Cũng có thể làm chậm lại sự phân chia một số vi khuẩn hay sự tái sao của virus do tăng nhiệt độ, tình trạng này khởi phát hệ thống sốc nhiệt là tín hiệu báo động cho tất cả các tế bào. Một số protein của sốc nhiệt được dùng như chất vận chuyển các receptor của hormon glucocorticoid. Tăng tiết cortisol và tăng nhiệt khi có viêm là một trong những yếu tố tác động lên sự tiết ấy. Một kích thích thứ 2 gây tiết cortisol tùy thuộc vào  $TNF\beta$  và IL-1 tác động lên những trung tâm khác của vùng dưới đồi, giải phóng peptid CRF đi vào tuyến yên để khởi phát việc tiết ACTH, là chất chỉ huy tiết cortisol ở thượng thận. Sự tham gia của các trung tâm thần kinh chịu trách nhiệm về cảm giác khổ chịu toàn thân như nhức đầu, ngủ gà, mỏi mệt, chán ăn, cũng là do  $TNF\alpha$  và  $TNF\beta$ , IL-1 gây ra. Qua dây thần kinh giao cảm các trung tâm ấy gây tiết đột ngột adrenalin có tác dụng lên receptor  $\beta$  ở tế bào nội mô, tế bào Kupffer gan, tế bào đơn nhân và nguyên bào sơ để gây tiết IL-6.

### 2.6.2. Sự hình thành các protein trong pha viêm cấp

Tế bào nhu mô gan phản ứng lại bằng cách thay đổi sản xuất các protein đưa vào trong máu. Protein huyết tương do gan tạo có thể phản ứng với viêm bằng 5 cách khác nhau: không phản ứng, tác dụng âm, tăng rất nhẹ, tăng 2 đến 10 lần, tăng cực mạnh hơn 100 lần (bảng 3.2). Cũng phải thêm vào đó là việc kích thích tăng tổng hợp những protein bình thường chỉ thấy trong tế bào gan, đặc biệt như metallothionein có chức năng giải độc được dùng để đấu tranh chống những chất ngoại lai hại cho cơ thể. Yếu tố chính từ vùng bị viêm đi tới gan là IL-6 có khả năng vừa làm tăng nhanh tổng hợp một số

**Bảng 2.2. Các loại protein viêm**

protein huyết tương vừa ức chế tổng hợp một số khác. Người ta còn chưa biết rõ "thành viên" đặc hiệu đáp ứng với IL-6 trong các vùng kiểm soát phiên mã gen của các protein ký. IL-1 cũng tác động đến việc phiên mã ký. Nói chung tác dụng của nó là cộng hưởng với IL-6 nhưng vẫn có một số khác biệt, ví dụ IL-1 tác động mạnh hơn vào phiên mã haptoglobin còn IL-6 vào oromucoid và protein phản ứng C. Tác dụng ức chế phiên mã gen albumin có lẽ là TNF $\alpha$ . Yếu tố tăng sinh TGF $\beta$  cũng tham gia vào việc tăng tổng hợp các protein cũng như các glucocorticoid như cortisol có thể có một tác dụng tạo ngấm (permissif). Adrenalin do tác dụng lên tế bào nội mô và đại thực bào, tham gia gián tiếp phòng thích IL-6 vào trong máu như vậy cũng hoạt hóa sự phiên mã các protein ký trong tế bào gan.

IL-1 và 6 cũng có tác dụng bảo vệ ARNm của những protein được tổng hợp bởi gan, có thể bằng cách ức chế các ribonuclease hoặc hoạt hóa sự biểu lộ các protein bảo vệ ARNm. Hơn nữa chúng tác dụng lên hiện tượng phiên mã và hậu sao dịch. Sự tổng hợp protein được đẩy nhanh và việc cố định các gốc glycan được tăng hơn. Trong trường hợp viêm, cấu trúc phần glucid của glycoprotein trở nên khác. Các chuỗi glycan loại giàu mannose được kéo dài, có nhiều nhánh và nhiều acid N-acetyl-neuraminic.

<b>Typ 1:</b> tăng 50% trong hội chứng viêm
Ceruloplasmin
Thành phần C <sub>3</sub> của bổ thể
$\alpha_2$ antiprotein
<b>Typ 2:</b> tăng 2-10 lần
Orosomucoid
$\alpha_1$ antitrypsin
Haptoglobin
Fibrinogen
<b>Typ 3:</b> tăng hàng trăm lần
Protein phản ứng C
Protein amyloid A huyết thanh (SAA)
<b>Typ 4:</b> giảm trong quá trình hội chứng viêm (những cấu thành âm trong pha cấp)
Albumin
Transferrin
Glycoprotein $\alpha_2$ H5
Tiết albumin cố định thyroxin
Protein vận chuyển vitamin D
Apolipoprotein A <sub>1</sub>

Những thay đổi chất lượng và số lượng các protein pha viêm cấp để làm gì? Vai trò của fibrinogen trong đông máu và hình thành sẹo là rõ ràng. Các yếu tố của bổ thể và protein phản ứng C là nhằm chuẩn bị vi khuẩn hay ký sinh trùng cho để thực bào hơn. Một số không ít protein mà nồng độ huyết tương tăng trong hội chứng viêm, là những chất ức chế proteinase ( $\alpha 1$  antiproteinase). Rõ ràng chúng được dùng để khu trú trong thời gian, những hiện tượng dung giải protein viêm và cầm ứng các quá trình tái thiết. Một số protein có thể đem đến mô nguyên vật liệu xây dựng dưới hình thức các acid amin của ngay bản thân chúng khi bị thủy phân tại chỗ. Vai trò chính xác của các protein pha viêm cấp còn là bí ẩn. Sự hiện diện của chúng là có lẽ vì định lượng chúng cho phép ước lượng cường độ của tình trạng viêm.

### 2.6.3. Annexin, lipocortin

#### 2.6.3a. Định nghĩa

Annexin là một họ các protein được tổng hợp với bộ xương tế bào mà chức năng chưa xác định rõ. Chúng có tên thứ hai là lipocortin vì chúng cố định lên phospholipid (lipo) và chúng được tổng hợp do cầm ứng bởi các hormon glucocorticoid. Cũng còn có tên là macrocortin khi chúng được phát hiện trong đại thực bào và renocortin vì thấy trong thận. Một số các chất đại diện cho chúng được gán những tên bắt đầu bằng cal (calpaectin) do đặc tính chúng cố định ion  $Ca^{++}$  (bảng 2-3).

#### 2.6.3b. Cấu trúc

Người ta phân biệt thành hai nhóm đại diện của nhóm thứ nhất có phân tử lượng từ 30 đến 50 kDa. Chúng có phần trung tâm là cùng một motyp protein với 70 acid amin nhắc lại 4 lần gọi là vòng cuốn typ endonexin. Đó là lipocortin 1 và 5 và synexin. Annexin 6 một mình thành nhóm thứ 2 có phân tử lượng 67kDa cũng cùng một motyp protein nhắc lại 8 lần và cố định ion  $Ca^{++}$ .

Bảng 2.3. Một số đại diện của nhóm annexin

Annexin, lipocortin	Tên khác	Phân tử lượng	NST	Ái tính với calci đậm độ bão hòa
Annexin I, LC 1	Calpatin II Chromobindin 9	35 kDa	9	5,0 mM
Annexin II, LC 2	Calpatin II Lipocortin II Chromobindin 9	36 kDa	15	4,2 mM
Annexin III, LC 3	Lipocortin III Calcimedlin	35 kDa	4	5,5 mM
Annexin IV, LC 4	Endonexin I Calelectrin Lipocortin IV Chromobindin	32,5 kDa	2	40,0 mM
Annexin V, LC 5	Lipocortin V Endonexin II Anchorin C II	35 kDa	4	5,0 mM
Annexin VI, LC 6	Lipocortin VI Calelectrin Chromobindin 20		5	2,6 mM
Annexin VII	Synexin	50 kDa (thay đổi theo mô)	10	

### 6.3.3. Chức năng

Việc khu trú được các annexin trên chỗ bộ xương tế bào tiếp xúc với màng nguyên sinh, đã cho thấy mối quan hệ của chúng với cơ chế xuất ra ngoài các hạt của tế bào tiết. Chúng tham gia vào hiện tượng chọn các receptor hormon có hay không mang phối tử. Glucocorticoid cảm ứng sự phiên mã các gen của chúng. Chúng được dùng như chất trung gian cho tác dụng của glucocorticoid nhất là trong viêm. Chúng giữ vai trò ức chế sinh tổng hợp prostaglandin. Chúng làm giảm tác dụng của enzym *phospholipase A<sub>2</sub>*, phòng thích những phân tử acid arachidonie từ các phospholipid màng. Tác dụng này đã được bản cải nhiều vì đó không phải là một cách ức chế enzym cổ điển. Lipocortin

cố định lên trên cơ chất phospholipid và ngăn cản enzym chuyển hóa nó. Kết quả là giảm tổng hợp mọi dẫn xuất của acid arachidonic như prostaglandin, leucotrien, lipoxin. Hơn nữa bản thân acid arachidonic lại giữ chức năng giống như của các tín hiệu thứ hai. Có lẽ nó cũng tham gia vào việc kiểm soát tái bản ADN trong quá trình phân bào. Các lipocortin có thể có vai trò ức chế trực tiếp *cyclooxygenase* chịu trách nhiệm về việc tổng hợp tất cả các prostaglandin từ acid arachidonic. Những tác động khác nhau ấy giải thích rõ ràng tác dụng chống viêm của glucocorticoid. Lipocortin được kiểm soát bởi *protein-kinase A* và *C* đều có khả năng phosphoryl hóa chúng. Sự cố định một gốc phosphat làm ngừng các hoạt động ức chế trên sự tổng hợp eicosanoid.

<http://www.adshareit.com>

<http://www.adshareit.com>

## Chương 3

# BỆNH HỌC CỦA SỰ PHÁT TRIỂN: SỰ TĂNG TRƯỞNG VÀ NHỮNG RỐI LOẠN CỦA SỰ TĂNG TRƯỞNG, SỰ LÃO HÓA

Lê Đức Trình

### 3.1. NHỮNG NÉT ĐẠI CƯƠNG

Cơ thể người trải qua nhiều giai đoạn: sự phát triển của phôi, sự tăng trưởng của trẻ em, tuổi của người lớn, sự lão hóa. Mỗi tuổi bị mắc những bệnh khác nhau về mặt lý luận bệnh học, nhất là ở hai giai đoạn đầu, liên quan chặt chẽ tới những cơ chế của sự phát triển. Để một cơ quan hoặc một mô tăng thể tích, hai hiện tượng xảy ra: những tế bào được phân chia và mỗi tế bào trong đó lớn lên trong giới hạn sinh lý. Sự phân chia tế bào là một hiện tượng có chu kỳ rất phức tạp, cần sự tham gia của nhiều phân tử kiểm soát. Nó xảy ra khi tế bào đã tích lũy được đủ những dự trữ để sản sinh ra hai tế bào con có kích thước bình thường. Điều kiện dinh dưỡng này chưa đủ. Tế bào cần phải nhận được một tín hiệu, tín hiệu này chỉ tác dụng ở một số điểm của chu kỳ tế bào (gọi là điểm kiểm soát). Tín hiệu phụ thuộc vào những hormon hoặc những yếu tố tăng trưởng. Những cơ chế tinh tế trên, ở bất cứ lúc nào cũng có thể bị rối loạn và thể hiện qua những tình trạng bệnh lý. Khi sự phát triển tiến hành không tốt, sẽ gây lùn hoặc teo một phần thân thể. Sự phát triển quá nhanh, sẽ dẫn đến bệnh khổng lồ. Một loại rối loạn khác của sự phân chia tế bào là bệnh ung thư.



## 3.2. RỐI LOẠN CỦA SỰ PHÁT TRIỂN PHÔI

Thụ thai là kết quả của sự tạo thành một trứng, trứng được phân chia và những tế bào nhanh chóng được phân hóa. Những mô khác nhau, rồi những cơ quan, được sắp đặt vào đúng chỗ, nhằm hoàn thành những chức năng sinh học của chúng. Sự phát triển này rất giống nhau ở mọi giống của cùng loại.

### 3.2.1. Cơ chế của sự phát triển phôi

Sự kích thích phân chia tế bào và sự phiên mã của một số gen đặc hiệu thành ARNm xảy ra, trước hết, ở nhân tế bào. Những yếu tố protein lưu thông trong phôi, trước đây được các nhà phôi học gọi là "chất tổ chức" (organisateur). Những chất đó chủ yếu là những yếu tố phiên mã, chúng xâm nhập vào nhân của những tế bào nhạy cảm và kích thích sự biểu hiện của một số gen, cảm ứng sự phân chia tế bào, hoạt hóa những chuyển hóa, nhằm cung cấp năng lượng cần thiết cho sự phát triển và biệt <http://www.khobantriviet.com>

### 3.2.2. Sự tham gia của hormon

Sự hoạt hóa quá trình phiên mã không chỉ bằng cách xâm nhập trực tiếp một yếu tố vào nhân tế bào. Có những cơ chế hoạt động khác nhờ những hormon, hoặc những yếu tố tăng trưởng ở ngoài tế bào. Nhiều hormon tham gia vào sự tăng trưởng. Những hormon có thể lưu thông trong máu ở khoảng cách xa và thường kết hợp với những protein đặc hiệu gọi là protein vận chuyển. Những hormon rời, hoặc từ cơ thể mẹ, hoặc từ rau thai khi được hình thành, hoặc từ những tế bào nội tiết của thai nhi. Sau khi sinh, những hormon cũng tham gia điều hoà sự tăng trưởng, và duy trì sự tái tạo tế bào ở người trưởng thành. Chúng ta sẽ thấy ở phần sau, vai trò ưu tiên của rau trong việc sản xuất một số hormon cần thiết ở thời kỳ thai nghén. Nhiều hormon khác, cần thiết đối với sự tăng trưởng của thai nhi, không qua được màng rau, như những hormon tuyến giáp, hormon tăng trưởng của mẹ và rau, insulin và prolactin. Thai nhi có một trục vùng

dưới đồi-tuyến yên-tuyến giáp phát triển đầy đủ để sản xuất ra hormon tuyến giáp với lượng đủ cho nhu cầu tăng trưởng của mình, ít nhất trong điều kiện bình thường. Cũng như vậy, từ tuần thứ mười của thai kỳ, tuyến tụy của thai nhi tạo ra insulin cần thiết cho sự phát triển của cơ thể.

### 3.2.3. Sự tham gia của những dẫn xuất của vitamin

\* **Vitamin A hoặc retinol** có hai chức năng sinh học quan trọng: nó tham gia vào hiện tượng quang hóa học của thị giác ở võng mạc, mặt khác nó hình thành acid retinoic (xem phụ lục, Hình PL 2.6), một yếu tố điều hoà tăng trưởng và biệt hóa tế bào cần thiết ngay từ thời gian đầu của sự phát triển phôi và trong suốt quá trình phát triển của người. Acid trên có một số chức năng hóa sinh ở người trưởng thành, đặc biệt là ở da. Cơ thể người cần thu nhận vitamin A qua thức ăn, hoặc trực tiếp trong lipid của cá (dầu gan cá thu), hoặc dưới dạng carotenoid từ thức ăn thực vật. Gan chứa một enzym cắt những carotenoid thành thành hai phần tử retinol. Người ta gọi những caroten là những provitamin A.

Retinol, sau khi được hấp thu từ ruột, lưu thông trong máu dưới dạng kết hợp với một protein gọi là protein vận chuyển retinol (RBP) và tập trung ở tế bào gan, tế bào mỡ, võng mạc, tế bào biểu mô và sụn.

Người ta xác định được sáu loại thụ thể acid retinoic của người. Trình tự hoàn toàn của những thụ thể trên đã được biết. Chúng có cấu trúc điển hình, tương tự như cấu trúc của tất cả những thụ thể của hormon tác dụng trực tiếp lên sự phiên mã của một số gen như những hormon steroid, hormon tuyến giáp. Như vậy acid retinoic là một đồng đẳng của hormon. Cơ thể người không tổng hợp được retinol (chất tiền thân của acid retinoic), bởi vậy, retinol phải được đưa vào cơ thể bằng thức ăn, tức tính chất cần thiết của nó (như tất cả các vitamin).

\* **Vitamin C** hoặc acid ascorbic có nhiều tác dụng chưa rõ lên nhiều hệ enzym tham gia vào sự phát triển, đặc biệt trong lĩnh vực tổng hợp mô liên kết. Người ta biết ít về cơ chế phân tử tác dụng của nó. Vitamin C có vai trò của một yếu tố hoạt hóa sự phiên mã gen của một số chất tạo keo. Nó có tác dụng bảo vệ, chống những gốc tự do của oxy và chống những yếu tố gây ung thư.

### 3.2.4. Tác dụng của rau thai lên sự phát triển phôi

#### 3.2.4a. Những tính chất của rau

Rau là một cơ quan có mạch nhất thời, nhằm đảm bảo mối liên lạc giữa cơ thể mẹ và thai nhi. Ở người, rau được cấu thành ngay từ tuần thứ tư của thai kỳ. Giữa những khoảng mạch của rau, có những vùng của mô liên kết mềm, xốp, chứa những tế bào có chức năng nội tiết. Rau đảm bảo một loạt chức năng:

- Trao đổi dinh dưỡng giữa mẹ và thai nhi, kể cả cung cấp oxy.
- Chức năng nội tiết: rau là một tuyến to, có nhiều chức năng nội tiết. Nó sản xuất ~~hormon~~ các yếu tố tăng trưởng và chuyển hóa một số tiền chất steroid thành hormon. Những yếu tố hormon trên tác dụng không chỉ lên bào thai mà cả lên cơ thể mẹ.
- Chức năng miễn dịch: rau tạo ra sự bảo vệ miễn dịch cho bản thân thai nhi và cơ thể mẹ, giúp cơ thể mẹ tự bảo vệ.

#### 3.2.4b. Những hormon peptid của rau thai

Tế bào rau bài tiết hormon gonadotrophin rau thai (gonadotrope chorionique-hCG), hormon này hướng về tuần hoàn mẹ. hCG có trình tự peptid rất giống với hormon của thủy trước tuyến yên, hormon tăng trưởng (GH) và hormon kích thích nang trứng (FSH). hCG làm phát triển những cơ quan sinh dục, tử cung, kích thích tế bào gan tiết ra những yếu tố tăng trưởng tương tự như insulin-IGF (IGF I và II). Những yếu tố này tới phôi, ở đó, hoạt hóa sự phân chia của nhiều loại tế bào.

Bắt đầu từ tháng thứ ba của thai kỳ, một hormon protein khác được rau bài tiết, đó là hormon sinh sữa nguồn gốc rau thai (hormone placentaire lactogen-hPL). hPL có cấu trúc rất giống với cấu trúc của hai hormon tuyến yên: hormon tăng trưởng (GH) và prolactin (PRL) (Xem Phụ lục 2, Bảng PL 2.2). Thụ thể màng của hPL có ở hầu hết những tế bào của cơ quan sinh dục, có thể ở những tế bào không sinh dục và ở những tế bào của ống dẫn sữa. Ngoài ra, rau cũng bài tiết hormon peptid ACTH hoặc corticotropin (hormon kích thích tuyến vỏ thượng thận), inhibin, GnRH (hormon giải phóng gonadotrophin), GH-IH (hormon ức chế GH hoặc somatostatin), CRF (yếu tố giải phóng corticotropin) và TRF (yếu tố giải phóng thyrotropin). (Xem phụ lục 2)

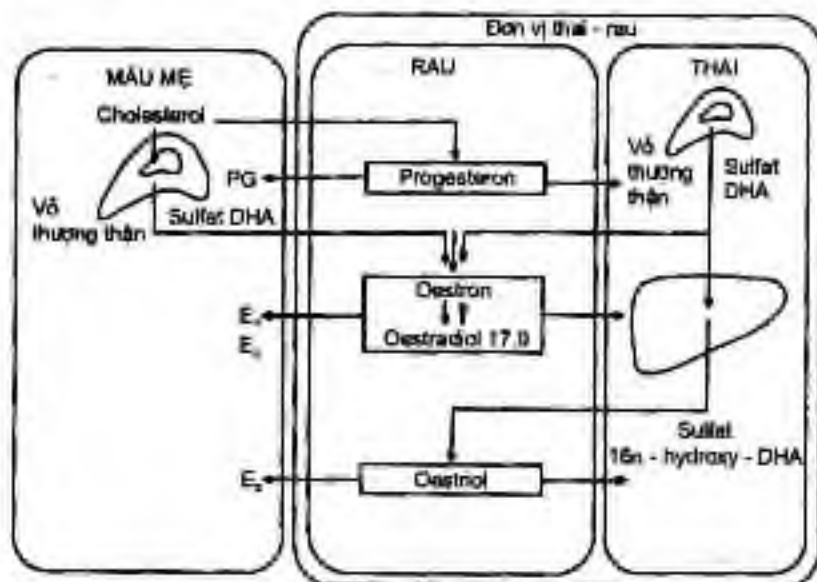
### 3.2.4c. Những hormon steroid của rau thai

#### \* Progesteron

Rau sử dụng cholesterol cung cấp bởi lipoprotein tỷ trọng thấp của máu. Rau có thể chuyển đổi cholesterol tiết cho sự tạo thành progesteron. Sau khi được tổng hợp, progesteron tới những mô của mẹ thuộc cơ quan sinh dục, mô không thuộc sinh dục như da, và cả những mô của thai nhi. Ở đó progesteron dùng làm yếu tố tăng trưởng (Hình 3.1). Những tế bào nhạy cảm có những thụ thể đặc hiệu ở trong nhân của tế bào, những thụ thể này, sau khi kết hợp với progesteron, tác dụng như những chất khuếch đại, kích thích sự phiên mã của một nhóm gen đặc hiệu

#### \* Estrogen

Rau tổng hợp estrogen từ sulfat dehydroepiandrosteron đã được tổng hợp từ tuyến vỏ thượng thận của mẹ và cả của thai nhi. Estrogen hoạt động rất mạnh ngay sau khi được tạo thành. Cũng như progesteron, estrogen rau tràn vào cả mô của mẹ lẫn thai nhi để thích nghi với trạng thái mang thai (ở mẹ) và kích thích sự tăng trưởng và phân chia tế bào (ở thai nhi).



Hình 3.1. Sản xuất hormon steroid bởi rau thai

DHA = dehydroepiandrosteron

<http://www.atishareit.com>

### 3.3. VAI TRÒ CỦA NHỮNG YẾU TỐ TĂNG TRƯỞNG LÊN SỰ PHÁT TRIỂN PHỔI

Những yếu tố tăng trưởng (GF) là những peptid hoặc protein được sản xuất bởi một số tế bào, có tác dụng kích thích sự phân chia và sự biệt hóa của những tế bào khác. Những GF giữ vai trò trong sự phát triển phổi cùng sự tăng trưởng sau sinh và sự liền sẹo của những vết thương. Ngoài ra, nó cũng tham gia một cách bất thường vào sự sinh bệnh học của bệnh ung thư.

#### 3.3.1. Họ của yếu tố tăng trưởng biểu bì (EGF)

Họ của EGF gồm hai yếu tố peptid quan trọng: EGF (EGF cũng thấy ở trong nước tiểu, do đó có tên thứ hai là urogastrin) và TGF  $\alpha$ , và một số yếu tố khác ít biết hơn (Bảng 3.1).

**Bảng 3.1. Những yếu tố tăng trưởng chính**

Tên tiếng Anh (Tên tiếng Việt)	Chữ viết tắt (1)	Cấu trúc	Tác dụng chính
Epidermal growth factor (Yếu tố tăng trưởng biểu bì)	EGF	Polypeptid, 53 a.a	Yếu tố khởi động (2) lên sự phân chia tế bào
Insulin-like growth factor I and II (Yếu tố tăng trưởng tương tự như insulin I và II)	IGF I và II	Polypeptid IGF I: 70 a.a IGF II: 67 a.a	Chất trung gian tác dụng của GH. Yếu tố tiến triển (3) của sự phân chia tế bào, tác dụng lên mô liên kết.
Platelet derived growth factor (Yếu tố tăng trưởng từ tiểu cầu)	PDGF	Những glycoprotein có TLPT từ 28 -35 kDa 2 chuỗi polypeptid	Yếu tố khởi động. Kích thích sự sinh sản của nguyên bào sợi. Hoạt hóa tổng hợp proteoglycan
Fibroblast growth factor (Yếu tố tăng trưởng nguyên bào sợi)	FGF	9 yếu tố polypeptid	Yếu tố khởi động lên sự phân chia tế bào ít tác dụng lên nguyên bào sợi
Transforming growth factor $\alpha$ (Yếu tố tăng trưởng chuyển dạng $\alpha$ )	TGF $\alpha$	Peptid, 50 a.a tương tự như EGF	Yếu tố có tác dụng khởi động và tiến triển
Transforming growth factor $\beta_1, \beta_2, \beta_3$ (Yếu tố tăng trưởng chuyển dạng $\beta_1, \beta_2, \beta_3$ )	TGF $\beta$	Hai chuỗi polypeptid	Tổng hợp khuôn ngoài tế bào Tác dụng lên sự phân chia tế bào, biệt hóa biểu mô
Inhibin (inhibin hoặc yếu tố ức chế)		Gắn giống TGF $\beta$	Ức chế bài tiết FSH
Nerve growth factor (Yếu tố tăng trưởng tế bào thần kinh)	NGF	Protein, 2 tiểu đơn vị	Biệt hóa và phân chia tế bào thần kinh

(1) Chữ viết tắt tiếng Anh đều được dùng ở sách Pháp và sách Việt Nam

(2) Yếu tố khởi động (facteur de compétence) = đặt tế bào ở trạng thái phân chia

(3) Yếu tố tiến triển (facteur de progression) = giúp tiến triển chu kỳ tế bào

\* EGF được tìm thấy ở trong nước bọt, bài tiết bởi tuyến dưới hàm của chuột nhắt, phức hợp với một protein vận chuyển 30KDa. Nổi tiết ra này không có gì ngạc nhiên: ở chuột trưởng thành, EGF có tác dụng liền sẹo. Chuột liếm vết thương của mình làm liền sẹo nhanh. Tuy nhiên, EGF cũng tham gia vào sự phát triển phôi và có thể lên sự tăng trưởng sau sinh. Như vậy, EGF được bài tiết bởi nhiều loại tế bào khác (ngoài tế bào của tuyến mang tai, với lượng rất nhỏ, khó phát hiện): ở tá tràng, hồng tràng, tuyến tụy, tuyến giáp, thận, lách.

\* TGF  $\alpha$ , rất giống EGF (Bảng 3.1), được tổng hợp bởi tế bào phôi, một loại tế bào ung thư, dưới dạng một tiền chất, pre-pro TGF  $\alpha$ .

Thụ thể màng chung cho tất cả nhóm EGF (Phụ lục 2, Hình PL 2.15) là một protein có ở màng tế bào của nhiều loại tế bào. Sau khi EGF gắn vào thụ thể, vùng nội bào có khả năng tự phosphoryl hóa và có hoạt động *tyrosin-kinase*, enzym này khởi động một loạt phản ứng phosphoryl hóa ở trong tế bào, tạo điều kiện cho sự tham gia của hai yếu tố phiên mã quan trọng.

Trong quá trình phát triển phôi, EGF kích thích sự biệt hóa một số cơ quan như vòm miệng, niêm mạc ruột non và một phần biểu mô phổi. Sau khi sinh, EGF hoạt hóa sự tạo thành biểu bì và sự sừng hóa biểu bì. TGF  $\alpha$  đã được xác định ở một số tế bào của thai nhi, nhưng người ta không biết chi tiết về vai trò của nó.

### 3.3.2. Họ của những yếu tố tăng trưởng nguyên bào sợi (FGF)

Tên cho họ của yếu tố tăng trưởng này không còn thích hợp vì tất cả những yếu tố của nhóm này không kích thích sự tăng trưởng của nguyên bào sợi, trong khi đó những yếu tố thuộc nhóm khác lại có tác dụng. Người ta cũng đã đề nghị thay tên FGF bằng tên "yếu tố tăng trưởng gắn với heparin-HBGF" (HBGF: heparin bind growth factor), do HBGF có tính chất đặc biệt là nó gắn với heparin. Tuy nhiên sự gắn này cũng không đặc hiệu, vì nhiều yếu tố khác cũng có thể gắn với heparin.

## 3.3.2a. Nơi tạo thành

Họ của những FGF gồm 9 nhóm và có tên từ FGF-1 đến 9. Hai FGF được biết lâu nhất là FGF acid, được gọi là FGF-1 và FGF kiềm gọi là FGF-2. Không một FGF nào được tìm thấy ở trong huyết tương, điều đó chứng tỏ FGF là những yếu tố autocrin, paracrin hoặc cục bộ (Phụ lục 2, Hình PL 2.8). FGF-2 phổ biến nhất: nó được tạo thành ở trong mạch máu, tế bào cơ trơn, tế bào của giác mạc và thể thủy tinh của mắt, trong nguyên bào sợi, tế bào thần kinh và tế bào của tuyến vỏ thượng thận hoặc buồng trứng. FGF-1 được bài tiết bởi tế bào của não, võng mạc, tuyến yên.

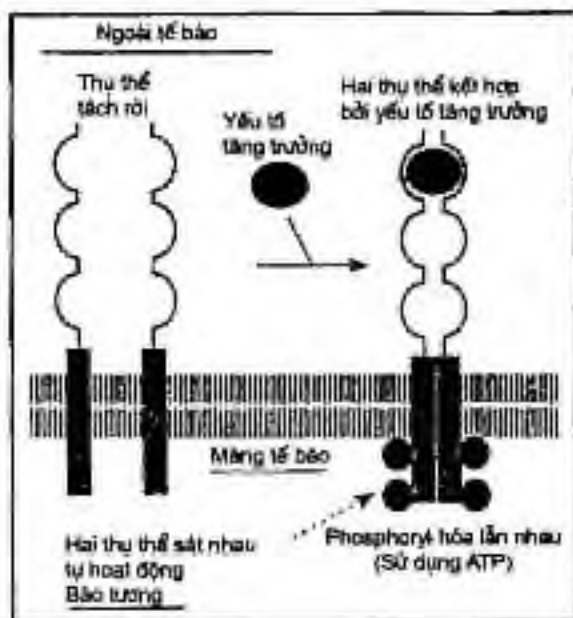
## 3.3.2b. Những thụ thể của FGF (R-FGF)

Người ta biết bốn dạng thụ thể của FGF, ba trong số đó gắn ở màng tế bào, có một khu vực ở trong bào tương có hoạt động *protein kinase* (*Tyrosin kinase*). Ba loại thụ thể đều cùng hợp tác. Những thụ thể trên có cấu trúc kiểu globulin miễn dịch, nghĩa là ở vùng ngoài tế bào, thụ thể gồm, tùy trường hợp, hai hoặc ba vòng, giữ vững bởi những cầu disulfur như ở những globulin miễn dịch (Hình 3.2).

Sau khi gắn với phân tử FGF, những thụ thể sát lại gần nhau và phosphoryl hóa tương hỗ lẫn nhau ở những gốc tyrosin. Được hoạt hóa như vậy, những gốc tyrosin phosphoryl hóa những protein của bào tương, thực hiện việc dẫn truyền thông tin (Phụ lục 2).

Dạng thụ thể protein thứ tư của FGF không có phần qua màng và vùng bào tương. Nó lưu thông ở ngoài tế bào, có thể nó được dùng để gắn với những yếu tố dư thừa để tránh sự hoạt hóa quá mức?





Hình 3.2. Phương pháp <http://www.apshareit.com> những thụ thể của các yếu tố tăng trưởng

### 3.3.2c. Tác dụng của FGF

Các FGF có vai trò quan trọng trong sự phát triển phôi. FGF-2 kích thích sự phân chia tế bào ở trong mô. Vai trò chính của FGF-2 là tạo thành những mạch máu mới nhờ tác dụng kích thích sự phân chia tế bào nội mô mạch và tế bào cơ trơn. Quá trình này xảy ra không những ở mô phôi, mà cả trong quá trình tăng trưởng của những cơ quan và sự liền sẹo của vết thương. FGF-1 và 2 có ở hệ thần kinh trung ương và mắt của phôi và của người lớn. Hiện nay, người ta biết rất ít về tác dụng của những FGF khác.

### 3.3.3. Yếu tố tăng trưởng tử tiểu cầu (PDGF)

PDGF là một polypeptid 24 KDa được tìm thấy đầu tiên ở tiểu cầu. Phân tử PDGF gồm hai chuỗi polypeptid A và B. Hai chuỗi kết

hợp với nhau bởi những cầu disulfur, tạo ra ba dạng phân tử: A-A, A-B và B-B. PDGF được bài tiết bởi tiểu cầu, tế bào cơ trơn, tế bào nội mô, nguyên bào sợi, đại thực bào, tế bào hình sao (tế bào thần kinh), tế bào rau thai.

PDGF tác dụng ở phôi như một yếu tố gây gián phần, hoạt động đặc biệt lên sự phân chia của nguyên bào sợi.

Có hai dạng khác nhau của thụ thể màng PDGF, dạng  $\alpha$  và  $\beta$ , chúng có ở những loại tế bào khác nhau. Những tế bào mang dạng  $\alpha$  và  $\beta$  đáp ứng với ba đồng dạng của PDGF: AA, AB và BB. Những nguyên bào sợi, tế bào nội mô, một số tế bào thần kinh, chưa chủ yếu thụ thể  $\beta$  nó chỉ đáp ứng với các dạng AB và BB. Những thụ thể của PDGF là những phân tử glycoprotein có trọng lượng 170 KDa và 180 KDa, có cấu trúc của những globulin miễn dịch, tức là những chuỗi polypeptid được tổ chức thành những vòng và được giữ vững bởi những cầu disulfur. Sau khi kết hợp với yếu tố PDGF, hai hoặc nhiều phân tử thụ thể kết hợp với nhau ở trong cùng một vùng của màng, gắn những gốc phosphate lên những gốc tyrosin ở trong vùng bào tương và tác dụng như những *protein kinase*, hoạt hóa một loạt phản ứng phosphoryl hóa ở trong tế bào.

### 3.3.4. Họ của những yếu tố tăng trưởng tương tự như insulin (IGF)

Những yếu tố tăng trưởng tương tự như insulin I và II (IGF-I và IGF-II) có cấu trúc rất giống với cấu trúc của insulin, một hormon peptid của tuyến tụy (Bảng 3.1). Bản thân hormon này cũng có tính chất kích thích lên sự tăng trưởng, bởi vậy, sau đây, sẽ nói đến insulin cùng với nhóm các IGF.

#### 3.3.4a. Insulin (xem chương 9, mục 9.1)

#### 3.3.4b. IGF - I

Yếu tố tăng trưởng IGF-I, thoát tiên được đặt tên là somatomedin C, còn IGF-II là MSA (MSA= *activité stimulant la multiplication cellulaire*, tức hoạt động kích thích sự sinh sản tế bào).

Yếu tố thứ nhất là một peptid gồm 70 acid amin và yếu tố thứ hai gồm 67 acid amin. Cả hai có khoảng 85% cấu trúc giống nhau và cũng tương tự như cấu trúc của insulin (40%). Cấu trúc của hai IGF rất giống cấu trúc của proinsulin.

Tác dụng của IGF-I không được xác minh ở phôi vì yếu tố này không được tìm thấy ở thai nhi. Nhiều loại tế bào có thụ thể đặc hiệu IGF-I: nguyên bào sợi, nguyên bào cơ, tế bào sụn, nguyên bào xương, tế bào sừng, tế bào biểu mô của vú, tế bào máu (hồng cầu, lympho bào B, bạch cầu đơn nhân to).

Có ba loại thụ thể IGF-I:

- Cấu trúc của thụ thể thứ nhất rất giống cấu trúc của thụ thể insulin. Nó gồm hai chuỗi polypeptid  $\alpha$  ở ngoài tế bào, còn hai chuỗi  $\beta$  có TLPT 93 KDa xuyên qua màng, mỗi chuỗi có một vũng ở trong bào tương, vũng này có chức năng dịch mã thông tin ở trong tế bào. Cơ chế hoạt động của thụ thể này tương tự như với thụ thể insulin (Hình PL 2.23).

- Thụ thể thứ hai của IGF-I là một glycoprotein xuyên qua màng, có ái lực với IGF-I. Cơ chế dẫn truyền của IGF-I không được biết.

- Thụ thể thứ ba của IGF-I chính là thụ thể insulin. Tuy nhiên, IGF-I gắn ái lực yếu với thụ thể insulin.

IGF-I có vai trò rất lớn trong sự phát triển sụn, chuyển hóa sụn thành xương. Cơ chế của sự cốt hóa và cả những cơ chế của sự tái hấp thu phosphat ở thận giúp tích trữ những chất trên cho sự cốt hóa.

### 3.3.4c. IGF - II

IGF-II là một peptid gồm 67 acid amin. IGF-II không lưu thông trong máu. Nó hoạt động rất sớm ở phôi. IGF-II gắn lên thụ thể màng thứ nhất của IGF-I nói trên với ái lực kém 100 lần so với IGF-I, nhưng đủ để dẫn truyền sự hoạt động. Hình như thụ thể thứ nhất chịu trách nhiệm chính của hoạt động gián phân ở trong mô thai.

### 3.4. KIỂM SOÁT SỰ PHÁT TRIỂN SAU SINH

Sau khi sinh, sự phát triển chưa kết thúc vì trẻ sơ sinh phải qua một trọng lượng trung bình từ 3,2 kg tới 70 kg đối với người lớn. Nhiều quá trình hóa sinh tiếp tục nhiệm vụ tăng trưởng và sự biệt hóa tế bào của phổi. Những cơ chế cơ bản của sự tái bản ADN, phiên mã ARN, tổng hợp protein không thay đổi. Để điều hoà sự phát triển sau sinh, ngoài những yếu tố tăng trưởng có tác dụng tại chỗ, còn cần đến những hormon lưu thông trong máu, những hormon này kích thích sự phân chia tế bào và sự biệt hóa những cơ quan khu trú ở những vị trí khác nhau.

Hormon tăng trưởng và hormon tuyến giáp là những hormon có tác dụng mạnh nhất. Cần kể thêm một số hormon của tuyến yên và hormon sinh dục.

#### 3.4.1. Hormon tăng trưởng (GH)

GH là một protein, gồm một chuỗi polypeptid độc nhất. Nó được tổng hợp và bài tiết bởi những tế bào hướng thần (somatotrope) của thùy trước tuyến yên, dưới tác dụng của những yếu tố thần kinh ở vùng dưới đồi.

##### 3.4.1a. Kiểm soát của vùng dưới đồi lên sự bài tiết GH

Tế bào thần kinh của vùng dưới đồi tổng hợp và bài tiết nhiều hormon peptid. Thuộc phạm vi hệ hormon tăng trưởng, vùng dưới đồi tổng hợp hai peptid có tác dụng đối kháng: hormon giải phóng GH (GH-RH) hoặc somatolibérin và hormon ức chế GH (GH-IH) hoặc somatostatín. Hai yếu tố (hay hormon) trên kết hợp với những thụ thể màng đặc hiệu của một số tế bào của thùy trước tuyến yên, typ somatotrope. Thụ thể của GH-RH, sau khi kết hợp với GH-RH, giải phóng AMP vòng (AMPC) trong bào tương, thông tin từ hai này hoạt hóa đồng thời sự tạo thành và giải phóng GH vào huyết tương. Somatostatín được bài tiết không những ở vùng dưới đồi, mà cả ở tuyến tụy nội tiết và một số tế bào của tuyến tiêu hóa.

### 3.4.1b. Tác dụng sinh học của GH

Cơ chế phân tử của sự dẫn truyền phụ thuộc vào thụ thể GH chưa được biết. Những tác dụng sinh học tổng quát của GH là tăng trưởng về chiều dài của xương. GH kích thích sự tái hấp thu phosphat từ nước tiểu đầu ở ống thận, làm tăng lượng ion này cần thiết cho sự cốt hóa và tạo thành xương. Tác dụng này phụ thuộc cùng một lúc vào GH và IGF-I. GH còn có tác dụng hoạt hóa *hydroxylase* của tế bào thận, enzym này xúc tác sự biến đổi vitamin D thành sản phẩm hydroxyl là 1,25-dihydroxy-vitamin D, hoặc calcitriol (Hình PL. 2.7). Tất cả những tác dụng của GH (và những yếu tố tăng trưởng có liên quan) nhằm xây dựng cân đối bộ xương.

### 3.4.2. Hormon tuyến giáp

Tuyến giáp có hai hormon: thyroxin hoặc tetraiodothyronin (T4) và triiodothyronin (T3) (Hình 3.3). Nhưng chỉ có T3 là có hoạt động thực sự. Những hormon tuyến giáp là những dẫn xuất có iod của acid amin là tyrosin chứ ~~không phải là amino acid~~

#### 3.4.2a. Trục vùng dưới đồi-tuyến yên-tuyến giáp

Những hormon tuyến giáp được bài tiết bởi tuyến giáp nhờ tác dụng của một chất kích thích từ thùy trước tuyến yên là TSH (hormon kích thích tuyến giáp). Bản thân TSH lại được bài tiết nhờ một yếu tố từ vùng dưới đồi là TRF (yếu tố giải phóng TSH). Như vậy, thực sự có một trục vùng dưới đồi-tuyến yên-tuyến giáp.

#### 3.4.2b. Sự tạo thành những hormon tuyến giáp

Sự phát triển của tuyến giáp được kích thích bởi TSH với sự tham gia của các yếu tố tăng trưởng: TGF- $\beta$ , IGF và EGF. Sau khi sinh, hormon tăng trưởng (GH), và có thể ACTH của thùy trước tuyến yên, những hormon glucocorticoid cũng tham gia vào.

Cơ chế của sự tạo thành những hormon tuyến giáp cần cùng một lúc sự gắn iod và sự sắp xếp lại hoàn toàn thyroglobulin (Tg), công việc sử dụng giới hạn gốc tyrosin. (Tg là tiền chất của hormon, là một

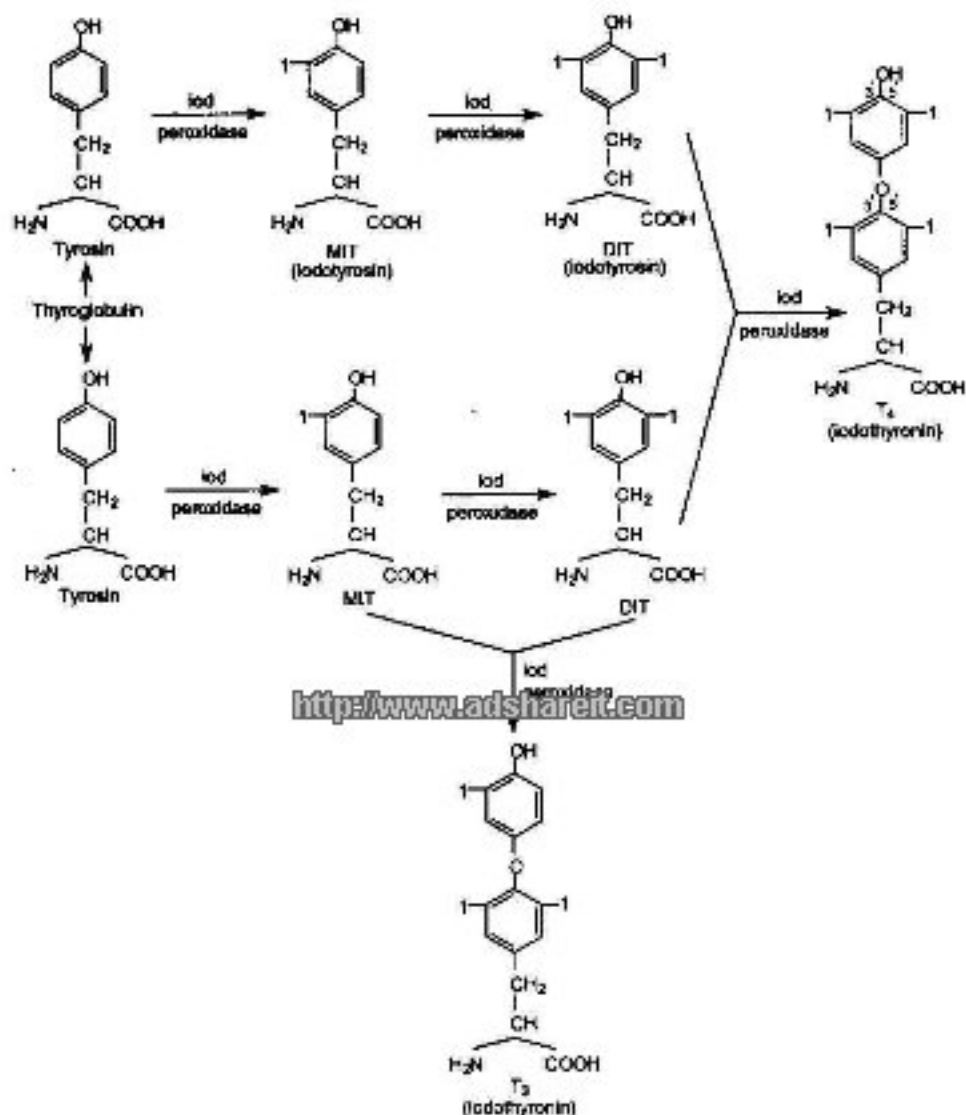
protein 660 KDa, gồm hai tiểu đơn vị giống nhau kết hợp lại). Iod được cung cấp bởi thức ăn dưới dạng natri hoặc kali iodur. Khi thức ăn cung cấp không đủ iodur, tuyến giáp bị thiếu hụt iod, phản ứng bằng cách phì đại (nghĩa là làm to dần mô tuyến để sản xuất thêm hormon). Kết quả giải phẫu của tuyến phì đại này là một bướu giáp.

Iodur ( $I^-$ ) được hấp thu ở ruột cũng với chlorur, lưu thông trong máu. Ngay sau khi vào trong tế bào, iodur được oxy hóa thành iod á kim nhờ xúc tác của một enzym thuộc nhóm *peroxydase*. Mỗi tyrosin có thể tác dụng với một gốc iod, tạo thành một *monoiodotyrosin* (MIT) hoặc với hai gốc iod để tạo thành một *diiodotyrosin* (DIT). Ở trong tế bào, chuỗi thyroglobulin gấp lại sao cho những gốc DIT gắn gốc MIT, tùy theo trường hợp, để tạo thành phân tử thyroxin (T4) trong trường hợp thứ nhất hoặc triiodothyronin (T3) trong trường hợp thứ hai. Cũng vẫn enzym thyroid *peroxydase* xúc tác quá trình tổng hợp trên, những proteinase tế bào thủy phân và giải phóng hai hormon tuyến giáp T4 và T3 vào máu với tỷ lệ khoảng 10:1.

T4 và T3 lưu thông trong máu dưới dạng kết hợp với những protein vận chuyển gọi là TBG (TBG= thyroxine binding globulin tức globulin kết hợp với thyroxin) và TBPA (TPBA=thyroxine binding prealbumin hay prealbumin kết hợp với thyroxin). Một phần thyroxin ở dạng tự do trong huyết tương. Có sự cân bằng giữa hai dạng phân tử tự do và kết hợp. Nửa đời sống của T4 trong huyết tương là 8 ngày và T3 chỉ là 1 ngày.

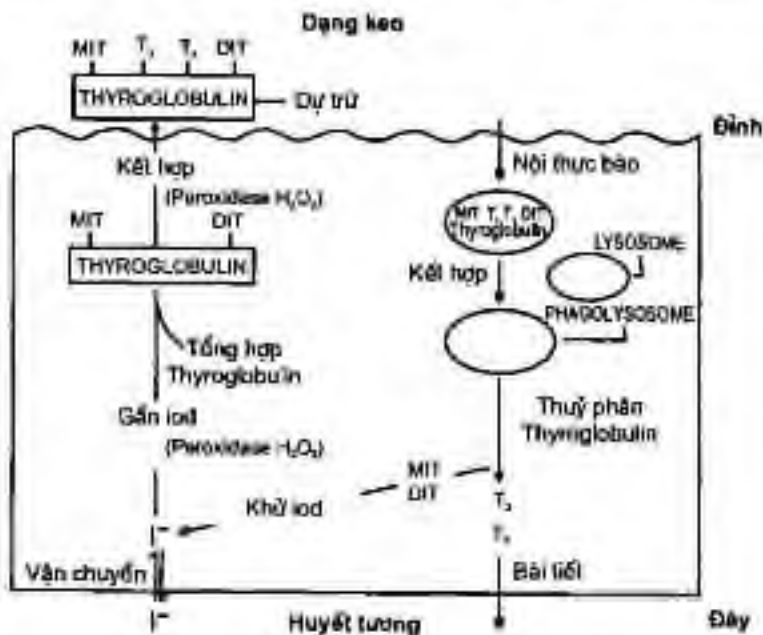
T4 và T3 lưu thông trong máu, tới tuyến yên và vùng dưới đồi, và nếu nồng độ của T4 và T3 vượt một ngưỡng nhất định, nó sẽ ức chế ngược sự tạo thành và giải phóng TSH, qua đó giới hạn sự bài tiết của hormon ở lượng cần thiết.

Ở những mô và trong máu, những enzym khác như *decarboxylase* (khử chức carboxyl) và những *aminotransferase* (vận chuyển amin) thoái hóa hormon tuyến giáp. Sản phẩm thoái hóa được đào thải, một phần bởi thận qua nước tiểu, dưới dạng kết hợp với sulfat sau những phản ứng liên hợp.



**Hình 3.3.** Sự tạo thành những iodotyrosin và iodothyronin

Phản ứng iod hóa tyrosin tạo thành monoiodotyrosin (MIT) và diiodotyrosin (DIT) được xúc tác bởi peroxidase tuyến giáp. Phản ứng kết hợp những iodotyrosin để tạo thành các iodothyronin (T<sub>3</sub> và T<sub>4</sub>) cũng được xúc tác bởi peroxidase tuyến giáp.



Hình 3.4. Những con đường của sự tổng hợp hormon tuyến giáp

Những hormon tuyến giáp <http://www.vietpharm.com> của protein đặc hiệu của tuyến giáp là thyroglobulin (Tg). Tế bào nang của tuyến giáp thu nhận iodur ( $I^-$ ). Iodur nhanh chóng được oxy hóa và gắn vào những gốc tyrosin ở Tg để tạo thành những iodotyrosin (MIT và DIT). Tg chứa MIT và DIT thoát ra phần keo của nang. Những gốc mono và diiodotyrosin được kết hợp thành thyroxin ( $T_4$ ) và triiodothyronin ( $T_3$ ). Sự tạo thành hormon tuyến giáp hoạt động cần sự tái hấp thu (nhờ nội thực bào) thyroglobulin có chứa MIT,  $T_3$ ,  $T_4$  và DIT. Sự bài tiết của  $T_4$  và  $T_3$  được thực hiện nhờ phản ứng thủy phân lysosom của Tg. Một phần iod của iodotyrosin và iodothyronin được giải phóng nhờ enzym khử iod (deiodinase) được tái sử dụng để iod hóa Tg (chu trình iod trong tuyến giáp).

### 3.4.2c. Cơ chế tác dụng của $T_3$

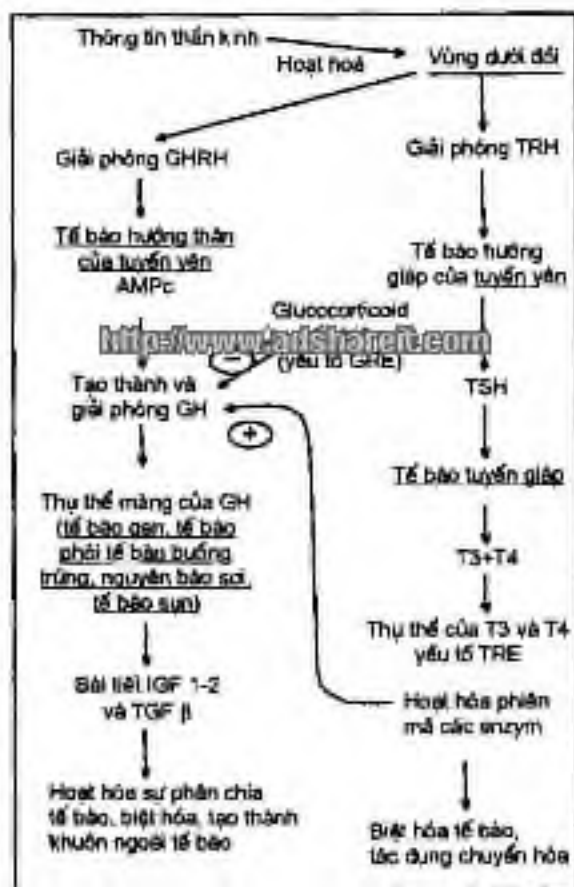
Những thụ thể của  $T_3$ , sau khi kết hợp với  $T_3$ , có tác dụng hoạt hóa sự phiên mã của một số gen, đảm bảo sự biệt hóa tế bào (Hình 3.5). Ở nồng độ cao,  $T_3$  gây liệt xác, nhìn thấy được bởi sự mất đuôi. Ở động vật có xương sống, tác dụng lên sự tăng trưởng ít ngoạn mục hơn.

$T_3$  có tác dụng hoạt hóa nhiều phản ứng chuyển hóa nhằm cung cấp những nguyên liệu ban đầu và năng lượng cho sự tạo thành những mô: hoạt hóa sự phiên mã một số gen mã hóa những enzym chuyển hóa glucid hoặc lipid.



### 3.4.3. Những hormon khác tác dụng lên sự tăng trưởng

**Insulin** có tác dụng gây giãn phân giống như với IGF-I và II. **Testosteron** có tác dụng đồng hóa (tăng tổng hợp các mô và trọng lượng của mô), tăng tổng hợp protein cơ. Người ta sử dụng những dẫn xuất của testosteron trong chăn nuôi gia súc để tăng lượng cơ (thịt) nhanh. Testosteron giảm lượng dự trữ mỡ trong tế bào mỡ. Nó hoạt hóa sự phân huỷ lipid và kích thích sự vận chuyển acid béo tới gan, ở đó, acid béo được oxy hóa để cung cấp năng lượng.



Hình 3.5. Sơ đồ cơ chế của sự kiểm soát tăng trưởng sau sinh bởi những hormon

### 3.4.4. Tác dụng của vitamin lên sự tăng trưởng sau sinh

Cơ chế tác dụng của vitamin A lên sự tăng trưởng của phôi đã được nói ở trên. Acid retinoic tiếp tục có tác dụng sau sinh, nhất là với sự phát triển của da. Vitamin D có tác dụng lên sự cốt hóa. Những vitamin thuộc nhóm B được dùng như những coenzym, nhất là acid folic, một tác nhân methyl hóa.

## 3.5. RỐI LOẠN NỘI TIẾT CỦA SỰ TĂNG TRƯỞNG SAU SINH

### 3.5.1. Thiếu năng tuyến yên

#### 3.5.1a. Lùn do đột biến gen của hormon tăng trưởng (GH)

Người ta được biết những trường hợp mắc phải không xác định được, xảy ra sau một chấn thương sọ não, viêm màng não, nhiễm khuẩn. Bệnh lùn có bệnh căn học di truyền, tần số vào khoảng 1/10.000 sinh.

#### 3.5.1b. Lùn do suy toàn bộ tuyến yên

Trong trường hợp này, sự không tạo thành GH kết hợp với sự giảm nồng độ hoặc thiếu hẳn một hoặc nhiều hormon khác như ACTH, FSH, LH hoặc TSH với những rối loạn tương ứng.

#### 3.5.1c. Hội chứng loạn dưỡng phi sinh dục

Bệnh béo phi giống nữ (ở nam giới tỳp gynoide) xảy ra ngay ở tuổi thơ ấu. Bộ xương bình thường, tay và chân nhỏ hơn so với phần còn lại của cơ thể. Những tính chất sinh dục phát triển xấu, cơ quan sinh dục bị teo.

### 3.5.2. Tăng năng hormon tăng trưởng (GH)

#### 3.5.2a. Bệnh khổng lồ

Tăng bài tiết GH ở trẻ em có thể gây bệnh khổng lồ nếu sự tăng bài tiết xảy ra trước khi có hẳn gần những sụn tiếp hợp. Sự tăng trưởng về chiều dài của các chi tăng rất nhanh, gây khổng lồ dị dạng. Bệnh do có một khối u tuyến yên phát triển, ảnh hưởng tới những tế bào somatotrope.

### 3.5.2b. Bệnh to cục

Bệnh to cục được biết nhiều, xảy ở người lớn do một u tuyến của tế bào somatotrope, đôi khi do một khối u khác. Những khối u này gây tăng sản xuất GH, kèm theo sự tăng trưởng quá mức sụn và nhất là những xương dài. Những đầu xương bị phì đại, kèm theo những dị dạng điển hình của xương mặt (gò má lồi, hàm nhô ra), loãng xương.

### 3.5.3. Thiếu năng tuyến giáp

Thiếu năng tuyến giáp tác động lên sự tăng trưởng nhiều hơn so với tăng năng tuyến giáp

#### 3.5.3a. Chứng dẫn độn địa phương

Chứng dẫn độn là một hội chứng, có nhiều nguồn gốc sinh bệnh. Dạng địa phương xuất hiện dần dần, từ tuổi thơ ấu, với sự chậm phát triển chiều cao và cân nặng (lùn đều đặn), dị dạng bộ xương, hư khớp háng, thiếu năng tâm thần, có thể bị chậm tiến giảm năng tuyến sinh dục. Bướu giáp phát triển ít nhiều tùy trường hợp. Thường bệnh do thiếu i-ốt, chất á kim này có với nồng độ rất thấp ở nước uống, nguồn cung cấp bình thường của i-ốt. Nguyên nhân sinh bệnh do thiếu i-ốt của bướu giáp được chứng minh bằng sự biến mất của bệnh ở tất cả những quốc gia mà người ta thêm kali i-odur vào muối ăn (với liều lượng 20 mgIK/kg muối ăn).

#### 3.5.3b. Chứng dẫn độn độc

Hội chứng trên có thể gây ra bởi sự có thừa fluorur trong nước uống vì fluorur phức hợp với i-odur. Xu hào và một số thực vật chứa những chất sinh bướu, ví dụ: thiouré.

#### 3.5.3c. Phù niêm

Những triệu chứng của thiếu năng tuyến giáp đã được biết rõ. Dấu hiệu rõ nhất là sự thâm nhiễm vào mô một loại phù nề (phù cứng bì) phụ thuộc cũng một lúc vào sự rối loạn nước - điện giải và sự tạo

thành một lượng lớn proteoglycan của da. Những chuyển hóa, đặc biệt là chuyển hóa cơ bản, bị chậm lại. Tim bị suy, dẫn đến rối loạn tuần hoàn, phù nề. Nồng độ cholesterol máu cao, creatinin niệu giảm.

### 3.5.3d. Viêm tuyến giáp

Viêm tuyến giáp, kèm theo tăng thể tích của tuyến, đau, giảm bài tiết hormon tuyến giáp. Viêm tuyến giáp mạn Hashimoto là do những tự kháng thể phát triển chống những protein vi tiểu thể của tế bào tuyến giáp. Lympho bào của tuyến bị thâm nhiễm gây xơ hóa và teo mô bài tiết, do đó dẫn đến phù niêm.

### 3.5.3e. Cường tuyến giáp (tăng bài tiết hormon tuyến giáp)

Cường tuyến giáp ít gặp ở trẻ em. Ở người lớn, nó gây bệnh Graves-Baseow, tương ứng với sự thoái triển toàn bộ của cơ thể hơn là rối loạn của sự phát triển. Dấu hiệu rõ nhất của bệnh là sự xuất hiện bướu giáp. Ở đa số các trường hợp, những rối loạn là do sự có mặt của các kháng thể chống thụ thể TSH ở tế bào nang của tuyến giáp. Sự gắn kháng thể này với thụ thể TSH hoạt hóa hệ AMPc như chính bản thân hormon TSH. Kết quả là có sự tăng bài tiết thường xuyên những hormon tuyến giáp, với một loạt dấu hiệu cổ điển: gây (do mất năng lượng), sợ lạnh (do thiếu kiểm soát sinh nhiệt), rối loạn tim (nhịp tim nhanh do tăng cường kích thích tổng hợp thụ thể  $\beta$  adrenergic), rối loạn về mắt (lồi mắt).

## 3.6. SỰ LÃO HÓA

### 3.6.1. Định nghĩa sự lão hóa

Lão hóa là một hiện tượng chung, không thể tránh khỏi. Người ta bắt đầu hóa già ngay khi mới sinh. Kết cục logic của lão hóa là sự chết. Người ta định nghĩa sự lão hóa là toàn bộ những hiện tượng gây ra sự huỷ hoại dần dần những khả năng về thể chất và trí tuệ của mỗi người. Hiện tượng xảy ra thường lệ ở cuối đời sống, nhưng ở một số trường hợp, có thể ít nhiều sớm hơn. Mọi mô, mọi cơ quan, mọi bộ phận đều tham gia vào sự lão hóa.

Sự lão hóa là một quá trình phức tạp do nhiều nguyên nhân: môi trường, chế độ ăn uống, các hormon, những enzym, trong đó các gốc tự do và những peroxyd có thể có vai trò quan trọng.

Phần dưới đây, chỉ đề cập tới cơ chế phân tử và gen học của sự lão hóa.

### 3.6.2. Những gen của sự lão hóa

Những thực nghiệm về nuôi cấy tế bào *in vitro*, thực hiện bởi L. Hayflick cách đây khoảng ba chục năm chứng tỏ số lượng phân chia tế bào được nuôi cấy, ví dụ, nguyên bào sợi, không thay đổi với một loài nhất định: 50 đối với loài người. Vượt con số đó, những tế bào thoái hóa và không đạt được sự phân chia đúng. Người ta suy đoán là những tế bào đã được chương trình hóa về di truyền để ngừng sản xuất sau một số lượng phân chia nhất định.

Thực ra, những thực nghiệm về nuôi cấy không phải là quá quyết vì nếu thêm những yếu tố tăng trưởng vào môi trường, và nhất là sự chuyển thành ung thư, sự sống sót của tế bào nuôi cấy có thể được kéo dài. Một khía cạnh khác của sự sống sót của tế bào không bao giờ khớp với những điều kiện xảy ra *in vivo*.

Một giả thuyết khác được đưa ra: chất nhiễm sắc thay đổi cấu trúc của nó trong quá trình sống và tự sắp xếp lại. Những thay đổi dồn dập xảy ra sau mỗi sự phân chia tế bào, trên bề mặt các telomere (tức điểm đầu của nhiễm sắc thể). Những tế bào soma không sửa sai những telomere của mình, do vậy các telomere bị ngắn đi sau mỗi lần phân chia. Những thay đổi của hệ gen: gây, tái tổ hợp, khuyết đoạn nhiễm sắc thể, chuyển đoạn... sự sắp xếp lại gen nói trên sẽ làm rối loạn lượng thông tin ở cơ thể người có tuổi. Người ta cũng nói đến sự liên quan của một số chất gây ung thư trong quá trình lão hóa. Sự đột biến của những gen trên có thể gây rối loạn chức năng và dẫn đến ung thư.

### 3.6.3. Những tổn thương mắc phải của acid nucleic trong quá trình lão hóa

Người ta thấy logic nghi rằng những acid nucleic phức tạp và mỏng manh như thế có thể dễ bị tổn thương mắc phải trong quá trình

phiên mã, mặc dầu có cơ chế kiểm soát chính xác và hiệu quả. Trong số các yếu tố gây tổn thương acid nucleic, cần kể tới nhiệt độ của cơ thể ở 37°C, ADN bắt đầu trở nên không ổn định: nó mất vài base purin. Những vùng deoxyribonucleotid bị mất base purin gọi là vùng không có base purin. Một cơ chế khác cắt ADN phụ thuộc vào những gốc tự do của oxy. Trong một số điều kiện bình thường và bất thường, một vài enzym nội bào, xúc tác sự trao đổi điện tử, có thể tạo thành những gốc tự do của oxy: những chất vận chuyển điện tử ở ty thể, xanthin oxydase, cytochrom P450, aldehyd - oxydase, peroxydase - lysosom. Những chất độc, sau khi vào cơ thể, cũng có thể tạo thành gốc tự do: những thiol, hydroquinon, flavin và nhất là những peroxyd lipid (acid béo có thêm một nguyên tử oxy, sau một phản ứng bức xạ bởi tia  $\gamma$  hoặc bởi ánh sáng cực tím).

Tác dụng của những tác nhân độc hại từ bên ngoài lên sự lão hóa khó xác định. Thức ăn cung cấp nhiều tác nhân gây đột biến, hoặc gây ung thư như hydrocarbur đa vòng, các nitroamin, aflatoxin. Người ta gọi những chất trên là những tác nhân độc lên gen. Khói thuốc lá cũng chứa chất sinh ung thư như benzopyren.

<http://www.sibicemol.com>

Như trên đã nói, những tia cực tím góp phần vào sự tạo thành những gốc tự do. Nó có thể tác động trực tiếp lên ADN ở những trình tự chứa hai gốc pyrimidin nối tiếp (dimer thymine). Sự biến đổi này thường xảy ra ở tế bào da vì tia cực tím xuyên qua da tới chiều sâu khoảng 2mm. Một enzym sữa chứa đặc biệt cắt những dimer thymine. Ở những người bị bệnh khô da nhiễm sắc tố (xeroderma pigmentosum), enzym sữa chứa bị đột biến và không sữa chứa được ADN.

Dẫu sao hệ sữa chứa không bao giờ tuyệt đối, bởi vậy, những rối loạn của ADN được tích tụ dần dần theo tuổi già. Hơn nữa, bản thân những cơ chế bảo vệ cũng trở nên kém hiệu quả theo tuổi.

#### 3.6.4. Những tổn thương mắc phải của protein

Trong quá trình lão hóa, những protein bị biến đổi dần dần và người ta khó có thể nói là nguyên phát hay thứ phát. Những tổn thương trực tiếp của protein phụ thuộc vào hai quá trình những thoái hóa gây nên bởi những gốc tự do của oxy và sự tạo thành những phân tử protein bất thường do gắn với những dẫn xuất của glucose.

Thực ra, tác động của gốc tự do lên sự lão hóa hãy còn bàn cãi vì quá trình diễn ra qua nhiều năm, khó được chứng minh bằng thực nghiệm.

Bệnh LangdonDown (mongolisme) phần nào chứng tỏ giả thuyết tác động của gốc tự do của oxy lên quá trình lão hóa. Những người mắc bệnh này có ba nhiễm sắc thể 21 thay vào hai (trisomie 21). Gen của super oxyd dismutase có ở nhiễm sắc thể 21. Những bệnh nhân Langdon Down chết non, vào khoảng tuổi 30. Một trong những giả thuyết được lưu lại để giải thích việc chết non là lượng gen của superoxyd dismutase cao, làm tăng sự tạo thành nước oxy già (và cả superoxyd). Catalase không có khả năng phá huỷ hoàn toàn nước oxy già đã được tạo thành và lượng dư thừa sẽ chuyển thành gốc hydroxyl ( $\text{OH}^\bullet$ ) gây thương tổn mô, rút ngắn thời gian sống (xem phụ lục: Gốc tự do).

Những protein có thể gắn những gốc khác nhau như glucid, aldehyd, ceton, gốc carbamyl, nhờ những phản ứng không cần enzym. Đặc biệt, glucose gắn dễ dàng gốc aldehyd của nó lên những chức amin ( $\text{NH}_2$ ) ở đầu N-tận của chuỗi polypeptid hoặc lên những gốc lysin của chuỗi ngang. Loại phản ứng trên có tên là phản ứng glycosyl hóa không cần enzym <http://www.nhantriviet.com>

Nồng độ glucose ngoài tế bào cao hơn nồng độ glucose ở trong tế bào, vì ngay khi ose này xâm nhập vào trong tế bào, nó được oxy hóa để tạo ra năng lượng hoặc được dự trữ dưới dạng glycogen.

Mức độ của phản ứng glycosyl hóa phụ thuộc vào nồng độ của glucose tự do và bản chất của protein: phản ứng càng mạnh ở những bệnh nhân đái tháo đường, bệnh được đặc trưng bởi sự tăng nồng độ glucose ngoài tế bào. Sự kết hợp glucose với protein có thể làm hỏng những tính chất lý học và chức năng của protein hoặc dẫn đến những phản ứng oxy hóa khu trú, gây tổn thương trầm trọng hơn.

Ở bệnh nhân đái tháo đường, những protein glycosyl hóa của máu và các mô tăng cao, làm giảm tuổi thọ của bệnh nhân. Từ đó, người ta có thể suy ra rằng những protein glycosyl hóa có tác dụng âm tính lên thời hạn sống. Những bệnh nhân đái tháo đường được điều trị tốt, mà nồng độ glucose huyết và protein glycosyl hóa bình thường, có ít biến chứng hơn so với bệnh nhân không được điều trị. Đây lại thêm một bằng chứng về tác động của protein glycosyl hóa lên quá trình lão hóa.

## Chương 4

# BỆNH UNG THƯ

Phan Thị Phi Phi

Bệnh ung thư là mối đe dọa lớn cho con người. Sự tăng thêm tuổi thọ làm mối nguy hiểm này tăng lên.

Chúng tôi bắt đầu mô tả các đặc điểm chính về kiểu hình các ung thư liên quan tới cấu trúc và lời sự chuyển hóa của tế bào tạo ra chúng rồi đề cập đến các khía cạnh hiện đại về sinh học phân tử để giải thích một phần bệnh sinh của các thể ung thư khác nhau.

### 4.1. CÁC ĐẶC ĐIỂM CẤU TRÚC VÀ SINH HÓA CỦA TẾ BÀO UNG THƯ

#### 4.1.1. Các đặc tính chung

Các khối u ác tính có kiểu hình riêng với một vài tính chất chung khá điển hình. Bản thân khối u được cấu tạo từ các tế bào đang phân chia nhanh, ít nhất là ở vùng ngoại vi hoạt động của u trong khi đó ở vùng trung tâm có hiện tượng hoại tử. Xung quanh u có các tế bào đệm (tiếng Hi Lạp Stroma có nghĩa là giá đỡ). Thường các tế bào liên kết hay biểu mô của stroma bị thông tin từ tế bào ung thư điều khiển chặt chẽ và sự sai lệch so với chuyển hóa của bản thân góp phần duy trì đời sống của các tế bào ung thư. Ví dụ như sự kích thích của một số proteinase từ tổ chức đệm góp phần làm cho ung thư vù lan rộng.

Các tế bào ung thư thực sự bị mất đặc tính ức chế *do tiếp xúc*: các tế bào bình thường ngừng phát triển khi chúng tiếp xúc với nhau trong lúc các tế bào ung thư thì vẫn phân bào. Trong môi trường nuôi cấy, các tế bào ung thư chồng chất lên nhau và hình thành nhiều lớp



trong lúc các tế bào bình thường vẫn cố định ở thành lọ cấy thành đơn lớp. Các tế bào như thế không có khả năng hạn chế sự sinh sản, được gọi là tế bào bị biến chuyển. Người ta cũng nhận thấy rằng một số tế bào bình thường không cần phải được tiếp xúc với tế bào khác mới bị ức chế: các nguyên bào sợi bị bao vây bởi tổ chức liên kết tự nó cũng ngừng phân chia. Với tập tế bào này, các receptor màng tế bào đánh giá được bản chất môi trường của chúng, truyền đến kênh ức chế trong thời gian cũng lâu như trong hệ thống liên sọ mà không cần yêu cầu gì để làm lạnh vết thương.

Các tế bào ung thư mất tính chất bó neo (cắm chốt). Theo thường lệ các tế bào phát triển trên một giá đỡ thông thường là một màng đáy. Khác với bình thường, các tế bào ung thư là các tế bào có xu hướng tăng sinh không đều đặn, trong tất cả mọi hướng và gửi các tế bào đi căn đi xa. Hiện tượng này phụ thuộc vào sự biến đổi các đặc tính của màng bào tương, đặc biệt là bản chất các protein dính của chúng.

Những đặc tính khác liên quan đặc biệt với các cơ chế phân bào. Các tế bào ung thư ~~tiêu thụ năng lượng các chất dinh dưỡng thì không cần bổ sung các yếu tố tăng trưởng để phân bào.~~ Tự chúng duy trì phân bào được và sự phân bào tiếp tục vĩnh viễn: chúng là các tế bào bất tử. Trong một số điều kiện sự đưa các tế bào ung thư vào cơ thể một con vật bình thường hay đưa các đoạn ADN được chọn lọc tốt từ các tế bào ung thư sẽ gây được sự xuất hiện một ung thư giống ung thư của vật cho ở vật nhận: Đó là khả năng truyền thực nghiệm tính chất ung thư hóa.

#### 4.1.2. Chuyển hóa đặc biệt của tế bào ung thư

Các tế bào ung thư không tiêu thụ năng lượng từ chu trình citric và từ các phản ứng trong ty thể. Chúng sử dụng một lượng lớn glucose từ con đường phân huỷ glucose là con đường có hiệu suất năng lượng rất yếu (cần phải có một lượng glucose lớn hơn 20 lần để quá trình phân huỷ glucose cho ra một lượng năng lượng bằng với đốt cháy glucose hoàn toàn từ chu trình citric). Do đó nó tạo thành một lượng lớn acid lactic và tổ chức ung thư bị acid hóa. Các tế bào ung thư gây

nên cho cơ thể tác chủ tình trạng giảm glucose máu mà không phụ thuộc vào các kích thích của insulin. Trong những năm 20, Otto Warburg đã nhận xét hiện tượng này và đề xuất rằng ung thư hoá dựa trên sự chuyển lệch các tế bào ung thư sang chuyển hóa kỵ khí. Lý thuyết này không đủ để giải thích được nguồn gốc của các ung thư. Người ta cũng nhận thấy rằng trong các tế bào ung thư có sai lệch về số lượng và chất lượng các glucid phức tạp có trong các màng bào tương, các gangliosid, glycolipid và glycoprotein và một số các phân tử này tiết một phần vào máu. Người ta cũng đã tìm được ít ra có 20 tít glycolipid khác nhau của khối u khác với các glycolipid bình thường. Một số này do sự tổng hợp không hoàn chỉnh với tích tụ các tiền chất, một số khác do tổng hợp các chất mới phụ thuộc vào hoạt tính các enzym (các glucosyl transferase) không có trong các tế bào trưởng thành bình thường. Người ta thừa nhận rằng có sự trở lại tạo thành các cấu trúc phân tử thời kỳ phôi. Chuyển hóa của các lipid cũng bất thường như thế. Các dự trữ lipid của bệnh nhân biến mất do khối u lấy để sử dụng cho mình. Thêm vào đó, có một sự ngộ độc thật sự do tiết TNF $\alpha$  (cachectin) ~~đang~~ trong ung thư thường xảy ra tình trạng suy mòn. Các interleukin -1 và -6, interferon  $\gamma$  được cho là đã gây ra suy mòn trong ung thư. Các công trình mới đây đã chứng minh được tác dụng gây suy mòn của một proteoglycan 24kD là chất gây dị hóa cơ. Các tế bào "bình thường" của tác chủ là những nơi có tăng dị hóa protein còn các acid amin được giải phóng bị khối u bắt giữ và sử dụng để tổng hợp các protein cho mình hay để giáng hóa thành năng lượng. Các tế bào ung thư có lysosome tăng hoạt tính cốt để phá huỷ mọi loại phân tử đến khối u quá nhiều do hiện tượng tăng mạch máu của u.

Chuyển hóa của các tế bào ung thư gồm có sự hoạt hóa mạnh một số quá trình tổng hợp, đầu tiên là sự tổng hợp ADN cần thiết cho sự phân bào tăng nhanh. Sự tổng hợp các protein của u cũng tích cực. Ví dụ các tương bào đã biến chuyển thành các tế bào ác tính của bệnh đa u tủy xương tiết một lượng lớn các globulin miễn dịch đơn clon, dễ dàng phát hiện trong huyết tương. Một số protein khác có nguồn gốc từ khối u cũng tìm thấy trong máu bệnh nhân nhờ các kỹ thuật miễn

dịch siêu nhậy. Kháng nguyên phôi ung thư (carcinoma-embryonic antigen-CEA), glycoprotein 200kD bình thường có trên bề mặt một số tế bào đại tràng, xuất hiện trong máu bệnh nhân ung thư gan, tụy, ruột non, phổi và vú. Kháng nguyên CA 15-3, không thuần nhất, với khối lượng từ 300 - 460 kD, là một thành phần của màng tế bào tuyến vú. Nó xuất hiện trong huyết thanh với lượng đáng kể trong trường hợp ung thư vú. Kháng nguyên CA 549 là một glycoprotein acid của màng các tế bào biểu mô cũng thấy trong huyết tương người bình thường với một lượng bé. Nó tăng rất cao trong ung thư tuyến tiền liệt, phổi quăn và vú. Các kháng nguyên CA M26 và M29 là các mucin tăng cao trong ung thư vú, buồng trứng, đại tràng, tử cung. Việc phát hiện các kháng nguyên này trong máu không đủ để khẳng định chẩn đoán ung thư và có thể không thấy trong huyết tương khi một ung thư đã được xác nhận, chứng tỏ rằng màng các tế bào ung thư là nơi có quá trình tăng tổng hợp quá mức và thay đổi thường kỳ để bổ sung cho các tế bào ung thư hình thành từ lúc ban đầu bị hoại tử.

### ~~http://www.nhacnhan.com~~

## 4.2 CÁC HIỆN TƯỢNG DẪN ĐẾN TĂNG SINH TẾ BÀO KHÔNG KIỂM SOÁT ĐƯỢC

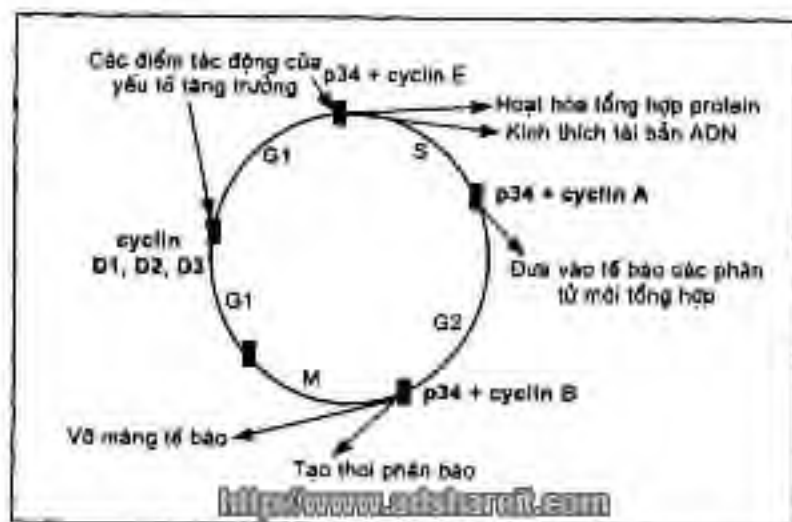
Ung thư là kết quả của sự phân bào quá mức, thoát khỏi các cơ chế kiểm soát bình thường. Các tế bào bình thường phân bào theo một quá trình có chu kỳ cho phép phối hợp hiệp đồng các hiện tượng hình thái của màng, các phản ứng hóa sinh ở bào tương, sự tái bản ADN và các vận động nội bào, đặc biệt là các vận động của nhiễm sắc thể. Quá trình này được khởi động vừa là thông qua các thông tin nội bào vừa là thông qua các thông tin đến từ toàn bộ cơ thể. Các yếu tố tăng trưởng đóng vai trò cơ bản trong quá trình này. Cuối cùng là có các cơ chế kiểm soát âm tính làm cho sự phân bào không thể thực hiện được nếu nó không thật cần thiết, như đã được chứng minh trong những năm gần đây. Kết quả là một ung thư phát triển qua nhiều giai đoạn tiến triển, do các đột biến liên tiếp, một số đột biến làm một số protein trở nên hoạt hóa quá mức để kích thích phân bào, một số khác thì làm bất hoạt các protein ức chế.

### 4.2.1. Chu kỳ bình thường của tế bào

Chu kỳ tế bào tương ứng với thời gian sống của một tế bào giữa phân bào ban đầu thành hai tế bào con và pha nghỉ trước một phân bào tiếp theo. Sơ đồ của nó trở thành kinh điển (hình 4-1) song trong các năm gần đây đã có các giải thích lý thú về cơ chế tiến triển của nó. Một pha của chu kỳ được điều khiển bởi một điểm kiểm soát, ở đây sự tương tác giữa hai hay nhiều protein trong một thời gian rất ngắn, hoạt hóa một số protein-kinase và các protein-kinase này đến lượt mình sẽ kích thích các phản ứng đặc biệt của tế bào. Quy luật cơ bản của các điểm kiểm soát là chỉ cho phép tế bào đi vào pha kế tiếp khi pha trước đó đã hoàn thành toàn bộ.

Để tóm tắt các cơ chế tác động vào mỗi điểm kiểm soát, có thể nói rằng một protein thuộc về nhóm p53 (ở cdc trong nấm men) cố định chặt chẽ và đặc hiệu trên một protein khác gọi là cyclin. Protein này được tổng hợp rất nhanh chóng khi đi qua điểm kiểm soát và trong một thời gian rất ngắn. Protein p53 do sự cố định này có hình dạng hoạt động của protein kinase và nó cũng phosphoryl hóa năng cố định các gốc phosphat trên các protein đã được xác định. Sự cố định đó diễn ra ở serin và threonin. Phương thức hoạt hóa protein enzym mà các tế bào sống phần nhiều đã sử dụng là sự cố định phosphat ở các điểm nhất định để làm xuất hiện hoạt tính protein-kinase p34 phosphoryl hóa. Vậy thì một số protein nào đó có vai trò chìa khóa trong tế bào, ví dụ các protein phân ly các sợi ADN và đảm bảo việc tái bản chúng tạo thành các thoi phân bào, cảm ứng các hiện tượng màng để phân bào. Tác dụng của p34 rất ngắn vì nó cũng phosphoryl hóa cyclin gây phân ly các cặp protein. Bản thân cyclin bị phá hủy tức thì bởi các proteinase là các enzym làm cho sự hoạt hóa xảy ra trong thời gian ngắn. Mỗi một điểm kiểm soát làm cho p34 và các cyclin đặc hiệu hoạt động (người ta đã biết đến hơn một nửa tá của cả hai loại này trong tế bào người). Các cơ chế song song nhưng khác biệt nhau đảm nhiệm sự phong bế mỗi một điểm kiểm soát, đặc biệt là nếu tế bào không tích lũy đủ các chất chuyển hóa để thực hiện có hiệu quả phân bào hay là nếu pha trước đó chưa hoàn thành.

Cơ chế hoá sinh chung diễn ra ở mỗi một điểm kiểm soát gồm ba phần như sau: các phản ứng hóa sinh khởi động sự tổng hợp cyclin (trong số đó các yếu tố tăng trưởng đóng một vai trò), sự kết hợp p34-cyclin và cuối cùng là các cơ chế chuyển sự hoạt hóa cho cả một loạt quá trình của tế bào.



Hình 4.1. Chu kỳ tế bào, các điểm kiểm soát và các tác dụng của các phức hợp p34-cyclin.

#### 4.2.2. Các con đường hoạt hóa chu kỳ tế bào

Những con đường này được hợp thành từ các phản ứng hóa sinh. Chúng được hoạt hóa vào đúng lúc sinh tổng hợp các cyclin. Đứng đầu là các yếu tố tăng trưởng. Cần phải thêm vào đó tất cả các cơ chế trung gian ở giữa các yếu tố này và sự biểu lộ đặc hiệu của cyclin hoạt động ở các điểm kiểm soát: receptor màng tế bào, hệ thống dẫn truyền tín hiệu do các đợt phosphoryl hóa, yếu tố phiên mã đặc hiệu được hoạt hóa bởi đợt phosphoryl hoá đó, sự phiên mã tự nó cung cấp một ARNm đi ra bào tương, dịch mã thành cyclin. Mỗi một thành viên tham gia trong các con đường hoạt hóa số bản chất là một protein, vậy thì có nguy cơ bị đột biến. Nếu đột biến này làm cho protein liên quan bất hoạt, thì protein này có tất cả mọi cơ hội mất tính chất kích thích phân bào. Ngược lại trong một số trường hợp, các

đột biến này hoạt hóa các quá trình trung gian thường xuyên thì không cần phải có yếu tố tăng trưởng nữa để chuyển thông tin làm hoạt hóa chu kỳ tế bào.

Năm 1998, phát minh của Hunkapiller về khả năng của một tế bào đã biến chuyển chế tiết yếu tố tăng trưởng của riêng mình, EGF, có thể kích thích tự phân bào và phân bào các tế bào con của nó mà không hạn chế về thời gian, cho ta cách giải thích đầu tiên về bệnh sinh của các khối u ác tính. Sự sản xuất quá mức một yếu tố tăng trưởng có thể dẫn đến sự biến chuyển các tế bào một cách có hiệu lực, nhưng phải có sự phối hợp với các rối loạn khác của các hệ thống phân tử chỉ huy phân bào: hiện nay người ta thừa nhận rằng nhiều đột biến liên tiếp can thiệp bằng cách giao cho các tế bào bị đột biến một khả năng tăng dần sự phân bào cho đến khi nổi lên một *clon tế bào* thực hiện sự tổng hợp các đột biến nói trên và đã trở thành ác tính hoàn toàn (có tính chất tăng trưởng không có giới hạn). Cần phải nhớ rằng các đột biến này thuộc tít đột biến thân (*soma*), rằng tất cả các tế bào của cơ thể đều có thể bị đột biến. Trường hợp các ung thư có nguyên nhân di truyền sẽ xảy ra như sau: một *clon*.

Đột biến xảy ra trên hệ thống tổng hợp yếu tố tăng trưởng có thể gây ra sự tổng hợp và chế tiết thường xuyên yếu tố này và như thế là hoạt hóa không ngừng phân bào của các tế bào đích tương ứng. Một số đột biến xảy ra trên receptor của yếu tố tăng trưởng làm cho nó có tình trạng hoạt hóa thường xuyên mà bình thường những vùng này có nhiệm vụ cắt kích thích sau một thời gian ngắn. Một receptor màng cũng có thể, do đột biến, trở thành quá nhạy cảm với các nồng độ rất bé (vết) của yếu tố tăng trưởng, nghĩa là trong thực tế còn hoạt động thường xuyên hay còn tích tụ lại trong màng tế bào vì sự đột biến ngăn cản nó giáng hóa do nhập vào bên trong bào tương, điều này tăng khả năng kích thích của tế bào. Đôi khi, chính là một protein-kinase bào tương tiếp nhận tín hiệu kích thích của một thụ thể đã có gắn yếu tố tăng trưởng, nó bị phong bế trong cấu hình hoạt động do đột biến và phosphoryl hóa không ngừng các cơ chất của nó. Cuối cùng, điểm khởi đầu có thể là ở nhân, ở nơi cư trú của một yếu tố kiểm soát hay của một gen mã cho một protein có vai trò chìa khóa

trong cảm ứng việc tái bản. Trong tất cả các trường hợp ấy, rối loạn phụ thuộc vào một sự biến đổi cấu trúc protein chịu trách nhiệm của một giai đoạn chuyển tín hiệu phân bào và rối loạn cấu trúc này là do sự đột biến của gen mã hóa protein đó. Như vậy nguyên nhân đầu tiên cần phải tìm là ở ADN. Một gen có khả năng bị đột biến chịu trách nhiệm cho sự chuyển biến tế bào được gọi là proto-oncogen (oncogen có tiềm năng). Khi nó bị đột biến, nó trở thành oncogen. Các proto-oncogen chức năng chứa nhiều vùng đặc hiệu nhạy cảm với đột biến. Người ta đã biết hơn 60 proto-oncogen ở người nhưng chúng tôi chỉ giới thiệu các proto-oncogen chính (bảng 4-1).

Người ta đã nhận thấy rằng một số virus, sau khi nhiễm vào một cơ thể và ra khỏi để qua một cơ thể khác, có khả năng mang theo các đoạn của bộ gen của cơ thể đầu, đặc biệt là các proto-oncogen, chính là các gen bởi vì các sản phẩm của chúng có bản chất hoạt hóa tăng trưởng virus. Ngoài ra trong các virus có các đột biến của proto-oncogen thành oncogen thực sự. Người ta biết cho mỗi oncogen, có một hình thái tế bào hay c-oncogen (c là chữ đầu của từ cellule) và một hình thái virus hay v-oncogen (v là chữ đầu của từ virus), do virus gài vào tế bào chủ. Các virus có khả năng đưa một oncogen vào trong ADN tế bào thường là đại diện cho họ "retrovirus". Các virus này đi vào tế bào dưới dạng ARN nhiễm khuẩn, xung quanh có một vỏ bọc protein. Chúng tái bản các sợi ARN thành sợi ADN nhờ enzym phiên mã ngược (reverse-transcriptase), enzym này được mã hóa bởi chính bộ gen của mình. Sự "tái bản ngược" (retro - replication) bắt nguồn từ tên retrovirus. Đoạn ADN thu được gài chặt trong bộ gen và tái bản cũng với nó mỗi khi phân bào. Nếu nó được biểu hiện thành protein gây biến chuyển nghĩa là gây ra sự tái bản liên tục của các tế bào đã biến chuyển. Các tế bào này tạo thành một clon phát triển ký sinh trong cơ thể cho đến khi các tế bào đơn clon cần nhiều chất dinh dưỡng để đảm bảo cho phân bào, hoặc cơ thể không thể chịu nổi được gánh nặng đó và chết. Hơn thế nữa vì các tế bào biến chuyển chế tiết nhiều chất độc. Không nên suy luận rằng tất cả các ung thư đều có nguồn gốc từ virus. Các đột biến của proto-oncogen trong tế bào có thể do tác động của các yếu tố vật lý hay hóa học chiếu tia cực tím hay phóng xạ, phơi nhiễm tia X, tác động của các gốc tự do của oxy, tác động của amiant... ).

Các oncogen được cho tên khác nhau phụ thuộc vào loại và tít tế bào mà từ đó người ta chiết ra lần đầu. Một số oncogene tương ứng với các yếu tố tăng trưởng. Oncogen *hst* (human stomach cancer: ung thư dạ dày người) tương ứng với yếu tố FGF4. Oncogene *sis* (simian sarcoma virus) dưới cả hai dạng *v* và *c-sis*, tương ứng với yếu tố tăng trưởng *PDGF*.

**Bảng 4.1.** Xếp loại các oncogen tuý theo điểm tác động của chúng

Oncogen	Chức năng tương ứng
Các yếu tố tăng trưởng	
Fgf-5	Tương tự FGF
Hst	Tương tự FGF
Mvi	Chưa biết
<i>mv<sub>2</sub></i>	Tương tự FGF
<i>sis</i>	Tương tự chuỗi B của PDGF
Các receptor màng tip Tyrosin - kinase	
<i>erb-B</i>	Receptor của EGF bị cắt cụt
<i>fms</i>	Receptor của PDGF
<i>hlt</i>	Receptor cho yếu tố tăng trưởng của các tế bào gốc tuý xương
<i>mct</i>	Chưa biết
<i>neu</i>	Tương tự với receptor của EGF
<i>ret</i>	Chưa biết
<i>ros</i>	Chưa biết
<i>sea</i>	Chưa biết
<i>lrk</i>	Receptor của NGF
Các tyrosin - kinase không dùng các receptor	
<i>abl</i>	Chưa biết
<i>abl/bcr</i>	Chưa biết
<i>fes/fps</i>	Chưa biết
<i>fgr</i>	Trình tự thể hiện các chuỗi xoắn xuyên màng
<i>lck</i>	Trình tự thể hiện các chuỗi xoắn xuyên màng
<i>src</i>	Trình tự thể hiện các chuỗi xoắn xuyên màng
<i>yes</i>	Trình tự thể hiện các chuỗi xoắn xuyên màng



Tiếp bảng 4.1

Oncogen	Chức năng tương ứng
Các receptor màng bản chất khác và protein G ở màng.	
mas	Receptor của angiotensin
bcl-2	Protein G
gip	Dạng hoạt động thường xuyên của G $\alpha$
gsp	Dạng hoạt động thường xuyên của G $\beta\gamma$
Hs-ras	Protein G
Ki-ras	Protein G
N-ras	Protein G
Các Serine-threonine-kinase và các protein khác ở bào tương	
cot	Chưa biết
Fln-1	Chưa biết
mos	Yếu tố kim tế bào
raf-mil	Chưa biết
Erk	Protein kiểm soát các protein SH $_2$
Dbt	Protein khung tế bào
eIF-4E	Protein cố định "mũ" ("chóp") ở đầu 5 của mRNA.
<a href="http://www.adsharcit.com">http://www.adsharcit.com</a>	
erb-A	Receptor của hormon tuyến giáp
evi-1	Yếu tố phiên mã
ets-1/2	Protein cố định trên ADN ở một trình tự đặc hiệu
fos	Yếu tố phiên mã gồm AP1 và c-jun
gii-1	Yếu tố phiên mã
hox-2,4	Yếu tố phiên mã
jun	Yếu tố phiên mã gồm AP1 và c-fos phiên mã
lyt-1	Protein cố định trên ADN ở một trình tự đặc hiệu
maf	Yếu tố phiên mã
myb	Protein cố định trên ADN ở một trình tự đặc hiệu
myc	Protein cố định trên ADN ở một trình tự đặc hiệu
L-myc	Protein cố định trên ADN ở một trình tự đặc hiệu
pbx	Yếu tố phiên mã với hộp nội
p53	Gen ức chế ung thư
rel	Yếu tố phiên mã
ski	Yếu tố phiên mã
spi-1	Yếu tố phiên mã
vav	Yếu tố phiên mã

Các oncogen khác tương ứng với các receptor của yếu tố tăng trưởng *v* và *c-erb B* (tìm thấy trong virus của bệnh ung thư nguyên hồng cầu ở chim, bệnh đặc trưng bằng tăng sinh mạnh các tế bào tiền thân của hồng cầu) hay *v-fms* (sarcoma tuỷ xương ở mèo). Các oncogen *ras*, liên quan đến một số lớn ung thư ở người, tương ứng với p21 phối hợp với các receptor khác nhau để kiểm soát hoạt tính các protease-kinase khác nhau. Các oncogen *mos* (Sarcoma Maloney) và *src* (gây sarcoma Rous) tương ứng với các protease-kinase bào tương (các kinase MAP). Với các oncogen ở nhân tế bào người ta đã biết *myc* (từ virus gây bệnh tăng sinh tuỷ bào ở chim - *myelocytomatose*), *myb* (từ virus của bệnh tăng nguyên bào tuỷ (myeloblastose) ở chim), *fos*, từ virus của bệnh sarcoma xương Finkel và *jun* từ virus gây sarcoma ở chim. Đó là các yếu tố phiên mã liên quan đến biểu lộ nhiều gen mà sản phẩm giữ những vai trò rất rộng cơ bản trong tăng sinh và biệt hóa tế bào.

#### 4.2.3. Các tác dụng của p34 liên kết cyclin

<http://www.studycart24.com>

Như đã chỉ ra ở sơ đồ 4-1, mỗi một lần đi qua một điểm kiểm soát thì khởi động một loạt các phản ứng tế bào. Sự chuyển từ pha G1 sang pha S là đặc biệt quan trọng vì nó điều khiển sự khởi đầu chu kỳ tế bào gồm hoạt hóa nhiều quá trình tổng hợp các protein, chắc chắn đồng thời dưới tác dụng của các yếu tố phiên mã đặc hiệu bị kích thích bởi phosphoryl hóa phụ thuộc vào p34 và vì hoạt hóa các cơ chế dịch mã. Khi các enzym tham gia tái bản được tạo thành thì ADN sẽ được tái bản. Trong giai đoạn này các phospholipid màng cũng tăng sản xuất. Vậy thì pha S là pha của những tổng hợp lớn. Thời gian phụ thuộc vào thời gian cần thiết cho sự thực hiện các quá trình tổng hợp này. Nó kéo dài lâu hơn sau khi có sự phá huỷ tiểu protein của cyclin E. Các phản ứng hóa sinh trong các hiện tượng này chưa thể hiểu biết hoàn toàn cho dù trong pha S hay trong các pha kế tiếp.

Pha G2 là pha mà không thấy thay đổi hình thái gì, pha im lặng chuẩn bị cho các phân tử và đại phân tử trong tế bào vượt qua được pha kế tiếp.

Pha M là pha có các hiện tượng hình thái của sự phân bào. Ở điểm kiểm soát G2-M, phức hợp p34-cyclin B khởi động sự phân ly các cặp hai sợi ADN, kèm theo các protein nhân lân cận, đặc biệt là histone. Nó chịu trách nhiệm cho sự tạo thành hai tâm nhiễm sắc thể. Nó quyết định sự phosphoryl hóa tubuline, là protein tạo thành mạng lưới các vi ống trong tế bào, làm cho hoà tan do cố định với phosphat. Sau khi chúng hoà tan trong bào tương, các phân tử tubuline lại tái kết hợp do khử phosphoryl và sắp xếp theo hình ảnh không gian của thoi bằng cách nối các tâm nhiễm sắc thể với nhau. Sự sắp xếp này làm xuất hiện sự cực hóa tế bào thành 2 vùng, báo trước cho sự phân chia thành các tế bào con. Các cặp nhiễm sắc thể chạy dọc theo các sợi của mạng lưới này, mỗi một cặp theo hướng một tâm nhiễm sắc thể chịu ảnh hưởng của các đợt phân tử cơ, được làm cho hoạt động, do các đợt phosphoryl hóa phụ thuộc vào hoạt động khởi đầu của phức hợp p34 - cyclin B. Cuối cùng màng tế bào thay đổi hình dạng, tự thắt lún vào giữa hai mầm của thoi tế bào và phân ly ra.

Pha G1 là pha ~~tiếp theo của phân bào~~ hình thành mỗi tế bào con, làm tăng thể tích tuy tính hình của các tế bào con do tích trữ các chất chuyển hóa và dĩ nhiên là biểu lộ các tính chất đặc hiệu của tế bào như các quy trình chế tiết đã bị gián đoạn trong các pha hoạt động của phân bào. Pha này kéo dài mãi mãi nếu các thông tin thích đáng không tới để chuẩn bị cho bộ máy tế bào đi vào chu kỳ phân bào mới, dưới tác dụng của các yếu tố tăng trưởng hoạt động qua trung gian các cyclin D.

#### 4.2.4. Cơ chế của các chất ức chế

Ngược với các oncogen có các gen khác có sản phẩm biểu hiện ngăn cản sự xuất hiện một số ung thư bằng cách chống lại trực tiếp hay gián tiếp tác dụng của oncogen. Người ta gọi chúng là các anti-oncogen hay gen ức chế ung thư. Sự đột biến một anti-oncogen có tác dụng ức chế protein tương ứng và làm cho các oncogen đối kháng có khả năng gây ác tính và làm ung thư xuất hiện. Các anti-oncogen hoạt động ở các vị trí khác nhau của các hệ thống dẫn truyền thông

tin phát ra từ các yếu tố tăng trưởng: một số tham gia vào nội bào để kiểm soát tính ổn định của nhiễm sắc thể, sự biệt hóa tế bào hay sự tăng sinh của tế bào. Một số khác có tác dụng liên lạc giữa các tế bào, các cơ chế miễn dịch, tạo mạch máu và nhất là trên sự giáng hóa chất cơ bản ngoại bào.

Một ví dụ từ nay về sau trở nên cổ điển về anti-oncogen là gen của tính nhạy cảm với retinoblastoma (Rb), u ác tính của võng mạc đôi khi xuất hiện ở trẻ em quăng 1 tuổi, gặp lẻ tẻ (trường hợp này là u một bên) hay trong một vài gia đình (lúc này là u hai bên). Gen mã hóa Rb biểu lộ rất sớm, từ ngày thứ 10 của thụ tinh, chứng tỏ vai trò quan trọng của gen này. Vai trò đầu tiên được biết của protein Rb bình thường là bảo vệ các tế bào võng mạc không bị biến chuyển ác tính. Nó có nhiều tác dụng chung hơn: ngăn cản sự chuyển từ pha G1 sang S. Nó biểu lộ thường xuyên trong suốt chu kỳ tế bào. Là một protein có thể phosphoryl hóa bởi các phức hợp cyclin D-p34. Khi được phosphoryl hóa như thế nó có cấu trúc không gian làm bất hoạt chức năng. Như vậy, sự phosphoryl hóa của protein p34

Vai trò ức chế của protein Rb phụ thuộc vào đặc tính tự tạo phức hợp với một số protein khác cần thiết cho sự tái bản, ví dụ yếu tố phiên mã E2F, là yếu tố điều khiển biểu lộ của nhiều typ protein đặc hiệu, kháng nguyên SV40, protein của adenovirus E1A và protein của bệnh đa u ở người (papilloma) và ngăn cản chúng hoạt động. Sự cố định này chỉ có thể xảy ra nếu protein Rb không bị phosphoryl hóa. Trong trường hợp này, sự ức chế đặc trưng của pha G1 trong chu kỳ dài ra. Các đột biến của protein Rb làm cho sự cố định nó với các yếu tố nói trên không xảy ra được, từ đó cho phép tế bào phân chia. Mỗi đây, người ta tìm thấy rằng nó dùng làm yếu tố phiên mã ức chế sự biểu lộ gen mã protein p34 là protein có vai trò cần thiết để kiểm soát chu kỳ tế bào.

Nó cũng giữ vai trò ức chế phiên mã đối với oncogen *ngf* (phân lập từ một neuroblastoma) là gen mã hóa một protein thuộc nhóm yếu tố tăng trưởng EGF. Oncogen này được tìm thấy trong các ung thư vú hay ung thư phổi của người. Người ta cũng có nhận xét sự

thiếu hoàn toàn, sự khuyết hụt một phần hay là đột biến của protein Rb ở nhiều ung thư khác nhau, như ung thư vú, tuyến tiền liệt, bàng quang hay một số leukemia.

Còn có các anti-oncogen khác (danh sách chưa đầy đủ được ghi trong bảng 4-2). Tên gọi các anti-oncogen được đặt ra trước khi biết cơ chế tác động của các phân tử này, nên hơi đời chút mơ hồ. Protein p53 (khối lượng 53kDa) được cảm ứng mỗi khi ADN bị thương tổn do bức xạ ion hóa hay do các chất gây đột biến. Phospho protein – phospho này là một yếu tố phiên mã kiểm soát sự biểu lộ nhiều gen, đặc biệt sự biểu lộ của gene WAF, mà protein tương ứng ngăn cản replicase A cố định trên ADN (ức chế sự tái bản). Protein p53 cũng là một yếu tố ức chế sự phiên mã (vậy là ức chế cả sự dịch mã) gen mã hóa cho cyclin E. Sự ức chế replicase A và cyclin E, cả hai phong bế chu kỳ tế bào ở G1. Người ta nghĩ rằng sự ngừng nhân bản cho phép tế bào liên quan thực hiện sửa chữa các thương tổn xảy ra ở ADN là cần thiết. Người ta phát hiện rằng các đột biến p53 trong hơn một nửa số ung thư của người, đặc biệt là ung thư dạ dày. Các đột biến này làm thay đổi cấu trúc phân tử làm cho p53 không thể chống lại các tác dụng độc hại của các oncogen bị đột biến khác. Có một sự cộng chung các đột biến.

---

### 4.3. CÁC TÌNH TRẠNG ĐẶC BIỆT DẪN ĐẾN SỰ XUẤT HIỆN UNG THƯ

---

#### 4.3.1. Gen nhảy cảm với ung thư

Người ta đã biết về các gen cảm thụ ung thư (BRCA). Một trong số các gen này (BRCA2) khu trú trên nhiễm sắc thể 12. Các đột biến của chúng thường thấy trong ung thư vú.

#### 4.3.2. Sự khuếch đại các oncogen

Sự khuếch đại được dùng trong nhiều tế bào như là một phương tiện để tạo thành một khối lượng lớn trong một thời gian rất ngắn, thường nhất là một số phân tử ARNm, đôi khi là ARN ở ribosome để

tổng hợp cực nhanh một protein hay một nhóm protein có vai trò chìa khóa ở một thời điểm đã cho của sự phát triển, của sự chín hay ở thời điểm nguy kịch như khi có một sự tấn công lên cơ thể.

Trong trường hợp các ung thư của người, sự khuếch đại một gen hay một nhóm các gen tự đánh dấu khi nghiên cứu di truyền tế bào của các nhiễm sắc thể, được chứng minh rõ ràng bằng sự giãn rộng một vùng bắt màu của một trong số các nhiễm sắc thể đó. Sự bất thường đó tương ứng với sự cảm thêm một đoạn ADN bổ sung xuất xứ từ một tái bản cực bộ của các gen bên cạnh hay một đoạn của một gen khác được khuếch đại (khác với sự bác cấu của nhiễm sắc thể, khác là ở chỗ nhiễm sắc thể còn lại không bị mất cơ chất). Kích thước của các đoạn khuếch đại thay đổi, từ vài chục đến vài nghìn kilobase. Hình như có một số vùng nhiễm sắc thể có đủ khả năng hơn các vùng khác tham gia vào quá trình này: đó là các điểm nóng khuếch đại.

Có 2 nhóm gen có thể bị khuếch đại ở người: các oncogen và các gen kháng thuốc. Khi một oncogen bị khuếch đại, một nhóm tế bào thừa hưởng tích cực hết thuốc độc. Sự tăng một lượng gấp đôi hay gấp ba gen, khuếch đại biểu lộ gen sẽ mạnh mẽ, tương đương với tăng các kích thích của hệ thống đích mà chỉ huy các phân bào. Sự khuếch đại không cần kèm theo một đột biến của oncogen để cho nó tăng cường biểu lộ. Trong số các gen bị khuếch đại trong quá trình tiến triển các ung thư, người ta có thể kể đến gen N-myc trong tiến triển neuroblastoma, gen L-myc trong ung thư phổi tế bào nhỏ, gen c-erb B2 trong adenocarcinoma dạ dày và cuối cùng là gen c-myc và c-erb B2 trong các ung thư vú.

Mặt khác, một lý do quan trọng của sự ung thư hóa được thực hiện trong khi các giao tử trưởng thành hay trong các phân bào đầu tiên của phôi, do gây hay chỉnh lý lại nhiễm sắc thể mà trong một số trường hợp nào đó làm yếu tố khuếch đại lại gắn với một gen - chìa khóa chỉ huy phân bào do đó hoạt hóa thường xuyên gen này. Một yếu tố khuếch đại là một vùng kiểm soát sự biểu lộ các gen mạnh hơn các yếu tố thông thường và tác động trên một đoạn ADN dài hơn khi tếp này chồng lên nhau tiếp xúc vào đồng tế bào mầm sẽ gây các ung thư gia đình.

### 4.3.3. Các bất thường nhiễm sắc thể

Bên cạnh các đột biến, có một tít thương tổn ADN khác tạo thuận lợi cho sự phát sinh các khối u ác tính: đó là các bất thường nhiễm sắc thể, trong đó các đoạn nguyên vẹn của một nhiễm sắc thể bị rời chỗ và nối lại với một nhiễm sắc thể khác. Trong trường hợp như vậy, các rối loạn tế bào xảy ra, đặc biệt khi một trình tự ADN có các độc tính khuếch đại được xếp bất ngờ vào cạnh một oncogen: oncogen này được phiên mã và dịch mã rất nhiều, nó khởi động các phân bào lặp đi lặp lại. Thực tế, người ta đã tìm thấy các rối loạn nhiễm sắc thể trong các tế bào lấy ra từ hầu hết các khối u ác tính, nhưng khó khẳng định rằng chúng là nguyên nhân đầu tiên gây ra bệnh và không phải là hậu quả của một số phân bào hỗn loạn. Riêng chỉ có các chuyển vị của chất liệu nhiễm sắc thể trong bệnh lý máu ác tính (u Burkitt, bệnh leukemia thể tuỷ mạn tính) như là cơ sở phụ thuộc lúc đầu vào cơ chế này.

### 4.3.4. Các đột biến <http://www.dinhdinh.com>

Người ta cần ghi nhớ rằng ADN ty thể, mặc dù tính đơn giản của nó nhưng cảm thụ với đột biến trong đó một số đột biến gây các ung thư. Hệ thống sửa chữa ADN ty thể thô sơ nên các rối loạn đều được bảo tồn trong các tế bào con. ADN ty thể rất nhạy cảm với các yếu tố gây đột biến: các dẫn xuất benzopyren cố định dễ dàng trên nhiễm sắc thể hình vòng độc nhất của các cơ quan tử này và gây đột biến. Và lại, trong tất cả các ung thư mặc dù các chuỗi hô hấp ty thể hoạt động ít, sự biểu lộ của ARNm ty thể tăng cao, còn cấu trúc ADN bị thay đổi. Cơ chế phát triển các ung thư tiếp theo các đột biến của ADN ty thể chưa giải thích rõ được. Một giả thuyết cho rằng có sự kiểm soát việc biểu lộ các gen ở nhân tế bào do một số vùng nào đó ở màng ty thể.

Bảng 4.2. Các gen ức chế ung thư chủ yếu đã biết

Tên	Vị trí trên nhiễm sắc thể	Vai trò sinh lý	Ung thư tương ứng khi đột biến
Rb (p105) (p107, p130)	13	Yếu tố điều hoà của yếu tố phiên mã	Retinoblastoma (u võng mạc) sarcoma xương
p53	17	Yếu tố phiên mã	Sarcoma xương, u vú, não, thượng thận, u thận (u Wilms)
WT1	11	Yếu tố phiên mã	U thận (u Wilms)
NF1	11	Protein GAP (gắn kết với protein rac)	Neurofibromatose
APC	5	Chưa rõ	Ba u tuyến
DCC	18	Protein dính ở màng?	U đại tràng

#### 4.4. CÁC U ẮC TÍNH DO DI TRUYỀN

Một số u xuất <http://www.atsjcarell.com> biệt nhạy cảm theo các quy luật di truyền Mendel. Các u này rõ ràng biểu hiện là do các đột biến xảy ra ở dòng mầm.

##### 4.4.1. U võng mạc (Retinoblastoma)

U võng mạc đã được mô tả ở chương 4-8, phụ thuộc vào một số yếu tố di truyền hay các đột biến lẻ tẻ (bảng 4-3).

##### 4.4.2. Các hệ thống sửa chữa ADN

Sự sửa chữa ADN bị hư hỏng đã được nói trong cơ chế của sự hóa già. Các đột biến làm cho vô hiệu một số trong 8 enzym được biết hiện nay tham gia vào các sửa chữa này, quyết định các thương tổn nặng dễ nhạy cảm để tự chuyển thành ung thư. Ví dụ được biết nhiều nhất, là bệnh *Xeroderma pigmentosum*. Người ta biết ở bệnh đó có 7 thể, mỗi thể tương ứng với một đột biến một gen khác nhau mã hóa một trong các enzym trong phức hợp sửa chữa ADN. Tất cả các



thương tổn này, hiếm gặp truyền theo kiểu lặn nhiễm sắc thể thường. Các rối loạn xảy ra nổi bật ở da do các tia cực tím (UV) gây ra các đột biến, các giống hóa của ADN và đặc biệt là sự tạo thành các dimer pyrimidin. Bình thường, sự sửa chữa ADN xảy ra ngay nhờ các hệ thống quang hoạt hóa, cắt bỏ và sửa chữa sau tái bản. Các triệu chứng xuất hiện vào năm thứ 2, đôi khi ở tuổi thiếu niên với sự xuất hiện bong do ánh sáng khi hơi tiếp xúc với ánh sáng mặt trời, chàm lạnh hay không lạnh, để lại các sẹo xấu. Dần dà, bệnh chuyển thành ung thư da ở lớp tế bào đáy hay tế bào sừng bong vẩy, hay bệnh melanoma (u hắc tố) và các tủy ung thư khác. Các thương tổn khác, ví dụ như hội chứng Cockayne (sự hóa già sớm với tăng nhạy cảm với tia cực tím (UV), mất điều hoà giãn mao mạch và bệnh trichothiodystrophie, cũng gồm có rối loạn sửa chữa ADN ở da, nhưng không kèm theo sự ung thư hóa.

**Bảng 4.3.** Các gen và protein ở người liên quan đến sinh lý bệnh học của bệnh Xeroderma Pigmentosum (XP).

Thể bệnh	Gen liên quan	Số nhiễm sắc thể	Vai trò sinh học của protein
XP-A (thường gặp)	xPAC	8	Protein hình ngón tay đào găng có kẽm (Zn) cố định trên ADN
XP-B (hiếm gặp)	ERCC3	2	ADN-ARN helicase 3'-5' thành phần của TF IIB.
XP-C (thường gặp)	XPCC	Chưa biết	Protein liên kết giữa ADN và chromatine, hoạt tính ATPase
XP-D (hiếm gặp)	ERCC2	19	ADN-ARN helicase 5'-3'
XP-E (hiếm gặp)	Chưa biết	19	Protein cố định trên ADN
XP-F (hiếm gặp)	ERCC1 và ERCC4	16	Protein cố định trên ADN
XP-G (hiếm gặp)	ERCC5	13	Endonuclease của ADN sợi đơn
XP-variant (thường gặp)			Sinh lý bệnh học chưa rõ đối với các thể lành tính hơn.

Ghi chú: Tỷ lệ được tính theo tổng số ca XP

### 4.4.3. Hội chứng Pibids

Một thể khác của các rối loạn hệ thống sửa chữa ADN liên quan đến hệ thống thần kinh, rất nhạy cảm với các thiếu hụt này. Hội chứng PIBIDS bao gồm: nhạy cảm với ánh sáng (photosensitivity), bệnh vẩy cá (ichthyose), tóc dễ gãy (brittle), trí thông minh giảm sút, giảm sinh (D là viết tắt decreased), thấp (S là short stature). Một số trị liệu chống ung thư (bleomycine, nitrosamine) cũng gây các rối loạn ADN của tế bào ung thư. Mục đích nghiên cứu trong trường hợp này là làm rối loạn sự tái bản của các tế bào này để làm chúng chết.

## 4.5. CÁC YẾU TỐ TẠO THUẬN CHO SỰ BÙNG NỔ BỆNH UNG THƯ

Ba hiện tượng không phụ thuộc một cách trực tiếp vào bộ gen có thể tăng thêm vào các yếu tố khởi động nói trên, là sự suy giảm các hệ thống miễn dịch, tính phụ thuộc vào hormon và sự sai lệch khả năng chống phân bào của TGF- $\beta$ .

<http://www.scribd.com>

### 4.5.1. Sự suy yếu các lực đề kháng miễn dịch

Trong các điều kiện bình thường hay cả ở những người đang chống lại một khối u ác tính, các cơ chế miễn dịch đấu tranh thành công chống lại các tế bào ung thư. Đặc biệt, các tế bào ác tính vừa vào được máu là bị các đại thực bào, các tế bào lympho T và nhất là các tế bào T diệt (T độc, Tc) vây bắt và phá huỷ. Các tế bào ung thư rất dễ nhận diện vì chúng khác với các tế bào khác do có trên bề mặt màng tế bào các glycoprotein và glycolipid mà bình thường không có hay chỉ với một số lượng rất bé. Nhưng, các cơ chế ức chế miễn dịch có thể ngăn cản sự can thiệp của các tế bào bảo vệ, đặc biệt là sự phóng thích yếu tố ức chế miễn dịch, chủ yếu là TNF $\alpha$  từ tế bào ung thư hay từ tế bào stroma của khối u. Các thời kỳ bệnh tiến triển, lan rộng khối u và di căn tương ứng với sự suy giảm các cơ chế đề kháng miễn dịch. Đó là lý do vì sao mà một số phương pháp tăng cường miễn dịch, ví dụ như miễn cảm với BCG đã được sử dụng trong điều trị hỗ trợ cho ung thư.

#### 4.5.2. Các khối u nhạy cảm với hormon

Một số tế bào của một vài khối u có các receptor ở nhân tế bào hoạt động với các hormon steroid, nghĩa là khối u tăng trưởng dưới tác dụng của hormon tương ứng. Người ta gọi khối u đó là nhạy cảm với hormon hay còn gọi là phụ thuộc hormon. Ví dụ, tỷ lệ ung thư vú có receptor với progesteron là trên 80%. Các khối u này cũng thường có cả receptor với estrogen. Người ta nhớ rằng trong tế bào nhạy cảm, các hormon này giữ vai trò của các yếu tố tăng trưởng bằng cách kết hợp với các receptor ở nhân. Sự chứng minh có các receptor này là có ích trong lựa chọn trị liệu hiệu quả nhất vì sự phát triển khối u bị chậm lại hay bị dừng lại nhờ điều trị đối kháng với sự sản xuất các hormon gây ra (ví dụ như hoạn, thiếu). Để đánh giá mức độ phụ thuộc hormon của một khối u, người ra ủ một mảnh tổ chức u lấy được từ thủ thuật cắt bỏ u với một lượng hormon đánh dấu phóng xạ và đo lượng hoạt tính phóng xạ còn cố định trong tổ chức u đó sau một thời gian ủ. Trong trường hợp ung thư vú, sự có mặt receptor với progesteron nói lên <http://www.studycart24.com>

#### 4.5.3. Vai trò của TGF - $\beta$

Chúng tôi đã chỉ rõ rằng một trong số "các yếu tố tăng trưởng" là TGF- $\beta$  ở nhiều dạng của nó có thể kích thích sự phân bào của tế bào tổ chức liên kết và sự chế tiết các đại phân tử từ tổ chức đệm tuy là nói chung ức chế phân bào của tế bào biểu mô. Hình như là lúc đầu sự tiến triển của các khối u đã dựa vào tế bào biểu mô, TGF- $\beta$  tiếp tục giữ vai trò của chất ức chế hay chất kìm. Về sau, khả năng này biến mất và trong một số ung thư TGF- $\beta$  cũng lại trở thành chất kích phân bào (mitogene), có lẽ là do tác động hiệp đồng với TGF- $\alpha$ . TGF- $\beta$  bị ức chế khi nó bị cố định trên  $\alpha_2$ -macroglobuline huyết tương hay trên proteoglycan bị biến đổi. Ngược lại, nó được hoạt hóa và được bảo vệ trước các chất ức chế thông thường do liên kết với thrombospondin một protein xuất phát từ tiểu cầu. Protein này có lẽ làm xuất hiện khả năng gây ung thư sau một thời gian tiến triển của khối u.

## 4.6. SỰ XÂM LẤN CỦA KHỐI U VÀ CÁC DI CẢN

Các khối u ác tính lan rộng theo hai cách: cách lan rộng tại chỗ ra xung quanh ổ ung thư ban đầu và bằng cách tạo các di căn, các ổ ung thư thứ phát do di chuyển các tế bào ung thư ra một khoảng cách thường là rất xa với khối u ban đầu.

### 4.6.1. Sự tạo mạch

Sự tăng kích thước khối u là do sự tăng trưởng của các tế bào tạo thành u và nhất là do phân bào lặp đi lặp lại. Sự tăng trưởng đó phụ thuộc vào sự dinh dưỡng tích cực, được đảm bảo bằng một mạng lưới mạch máu rất phát triển, định hướng về khối u và do khối u chỉ huy. Các mạch máu mới được tạo thành với số lượng lớn dưới tác dụng của các yếu tố khuếch tán do tế bào ung thư giải phóng ra tới các yếu tố gây di chuyển và phân bào của các tế bào nội mạc mạch ở cơ thể chủ, sự kết hợp theo đường thẳng của chúng, sự định hướng của chúng xuyên qua tổ chức đệm, sự biến đổi hình thái của chúng: các tế bào này theo hình măng sồng, mầm của cấu trúc mạch. Đường đi của các mạch máu mới nơi nơi các động mạch lớn gần khối u nhất. Trong điều kiện bình thường một protein chống lại sự tạo mạch (anti-angiogene) 140kD (p140), ức chế sự chuyển các tế bào nội mạc thành thông mạch. Ngược lại, các tế bào ác tính không biểu lộ protein này và ngăn cản ngay cả các tế bào bình thường biểu lộ protein đó. Ngoài ra, các tế bào ung thư biểu lộ các yếu tố tạo mạch máu khác nhau và hiệu lực, trong đó có một số có sự phân bố chung như là PGF-1 và -2, TGF- $\alpha$ , GM-CSF, thrombin, TNF- $\alpha$ .

Một vài peptid riêng cho các tế bào ung thư như angiogenin, peptid 14, 4 kD, phát hiện trong dịch nuôi cấy các tế bào adenocarcinoma, là peptid kích thích sự biệt hóa và tính vận động của các tế bào nội mạc mạch và vasculotropin được phân lập từ các dòng tế bào u tiến yển, có tác dụng phân bào rất mạnh đối với các tế bào nội mạc mạch. Sự tăng trưởng của mạng lưới mạch máu xảy ra bên trong tổ chức liên kết của cơ thể chủ và trong tổ chức stroma bao quanh khối u. Các mạch máu của khối u được phân nhánh vào các mạch máu to bên cạnh. Sự tạo mạch quá mức đó không phải chỉ là một cách lan rộng tại chỗ của khối u nguyên phát mà còn là con đường của các tế bào di căn rời khối u đi đến các nơi xa tạo ra các ổ ung thư thứ phát.

**Bảng 4.4.** Các proteinase chủ yếu hoạt động trong các ung thư

Lớp và tên	Tên khác	Khối lượng (kDa)	Các cơ chất
<b>Metalloproteinase của tổ chức khung đệm (MMP)</b>			
MMP1	Collagenase tổ chức kẽ (nguyên bào sợi, đại thực bào)	54	Collagen I, II, III, VII, X
MMP2	Gelatinase A (tất cả các tế bào, các ung thư)	72-74	Gelatine, collagene IV, V, elastine
MMP3	Stromalysine (transine 1, proteoglycanase, chất hoạt hóa procollagenase (nguyên bào sợi, các ung thư)	57-60	Laminin, proteoglycan, fibronectin, gelatin, collagen III, IV, V, IX
MMP4	Giống với MMP3		
MMP5	Giống MMP2		
MMP6	Sự tồn tại không khẳng định		
MMP7	Matrilysine, pump1, metalloproteinase ở tử cung (tử cung, nguyên bào sợi)	30	Collagen IV, fibronectin, gelatin, elastin, PG
MMP8	Collagenase các bạch cầu trung tính <a href="http://www.adshareit.com">http://www.adshareit.com</a>	75	Collagen IV, gelatin
MMP9	Gelatinase B (nguyên bào sợi, đại thực bào)	92	Gelatin, collagen IV, elastin
MMP10	Stromelysine 2, transine 2	54	Gelatin, proteoglycan, fibronectin, laminin
MMP11	Stromelysin 3 (u vú)	50	Collagen I, III, IV, elastin
MMP12	Metalloelastase (đại thực bào)	55	Elastine, collagen IV
<b>Serin - proteinase</b>			
Chất hoạt hóa plasminogene II	Urokinase		
Chất hoạt hóa plasminogene I	Plasmin, elastase		
<b>Cystein - proteinase</b>			
Cathepsin B	Ở màng		Laminin, proteoglycan, collagen I, II, IV, V, IX, XI, procollagenase
<b>Aspartat - proteinase</b>			
Cathepsin D	Ở thể tiêu		Laminin, fibronectin, proteoglycan, gelatin

*PUMP*: putative matrix metalloprotein, giả thiết là metallo-proteinase.

## 4.6.2. Hoạt động của các proteinase

Một bộ máy khác dựa trên các cơ chế hóa sinh để làm lợi vừa cho việc lan rộng khối u và cho cảm các di căn là bộ máy của các proteinase chuyên biệt, có thể mở đường cho các tế bào u đi qua các tổ chức của túc chủ, đặc biệt là bên trong tổ chức liên kết. Để hiểu được các cơ chế giáng hóa tổ chức gắn liền với ung thư, cần phải biết rằng các tế bào bình thường bố trí cả một kho proteinase, đặc biệt là trong các lysosome, và rằng các tế bào viêm còn có và bài tiết các proteinase khác hoạt động còn mạnh hơn. Sự phân loại các enzym này được chỉ rõ ở bảng 4-4. Các tế bào ung thư xâm lấn sản xuất các enzym tiêu protein rất giống với các enzym của tế bào viêm. Một số các proteinase này thuộc về túc chủ và bị sai lệch với chức năng bình thường của chúng, được tổng hợp phần nhiều dưới dạng các chất tiền thân không hoạt động và sẽ trở thành hoạt động khi protein bị ly giải, các protein này thường được hồ trí ở bề mặt các tế bào xâm lấn (proteinase màng 170kDa), hay ở các chân giả được gọi là các "invadopode" (chân giả xâm lấn), ở đó chúng đi bên cạnh các protein đích của màng, cho phép khối u bám vào tổ chức để phá hủy trước khi gây ly giải tổ chức. Một số các proteinase là các enzym tác động trên chất nền ngoại bào (MMP, viết tắt từ metalloproteinase của matrice) rất hoạt động trong các quá trình ung thư lan rộng vì chúng phá hủy các collagen, các proteoglycan, fibronectin và các laminin làm cho u lan rộng dễ dàng trong các vùng có tổ chức liên kết. Tất cả các enzym của nhóm này có một nguyên tử Zn (kẽm), nguyên tử này ổn định cấu hình của enzym trong không gian và ngoài ra nó còn cần một ion calci để cố định cơ chất của chúng. Màng dày là một hàng rào quan trọng ngăn cản sự lan rộng của ung thư nhưng nó có thể vượt qua được vì collagen của nó (là chất chịu trách nhiệm cho độ bền chắc) bị hai metalloproteinase khác nhau có khối lượng phân tử 72 và 92 kDa phá hủy. Enzym đầu tiên đặc biệt được tạo thành bởi bạch cầu máu, enzym thứ hai bởi các tế bào ung thư. Gen mã hóa của enzym thứ hai do các yếu tố khác nhau kiểm soát như Sp1, AP1, NF- $\kappa$ B và nhất là một yếu tố nhận biết protein Rb thay cho yếu tố sao chép. Điều này chứng tỏ các mối quan hệ giữa các bộ máy chống ung thư phụ thuộc bộ gen và sự biểu lộ các enzym có khả năng phá hủy các tổ chức xung quanh.

Các chất ức chế peptid tương ứng với các metalloproteinase gọi là TIMP (ức chế tổ chức của các metalloproteinase: inhibiteur tissulaire des metalloproteinases). TIMP2 (khối lượng 21kD) có vẻ có hoạt tính hơn TIMP1 (khối lượng 28,5kD) trong tất cả các metalloproteinase. Đặc biệt TIMP2 tạo thành thường xuyên các phức hợp không hoạt động với MMP5 và 9, ngay khi các chất này được tiết ra khỏi tế bào. Người ta không biết làm thế nào mà các tế bào ung thư ngăn cản các TIMP hoạt động hay phân ly các phức hợp này.

Bên cạnh các metalloproteinase rất điển hình của chất nền ngoại bào chúng ta sẽ tìm thấy trong các bệnh thấp khớp các tập proteinase khác được tế bào ung thư sử dụng, đặc biệt là các serin-proteinase. Chất hoạt hóa plasminogen II (urokinase) được biểu lộ trong mọi ung thư, đặc biệt trong các melanoma ác tính. Nó đồng thời được tạo thành bởi các tế bào ung thư và bởi các nguyên bào sợi của stroma có chuyển hóa bị sai lệch do các thông tin từ khối u gửi đến. Nó tự cố định trên mặt ngoài của các tế bào ung thư có xu hướng mang một receptor thuộc tập mỡ neo là glycosyl-phosphatidylinositol. Chất hoạt hóa plasminogen của tổ chức (typ 1) cũng được kích thích và được tự cố định trên tế bào nội mạc mạch ở các receptor có mannose, tạo thành kiểu nhận biết hóa học qua trung gian ion  $Ca^{2+}$ . Cả hai chất hoạt hóa này xúc tác sự biến đổi plasminogen thành plasmin. Chất sau này giáng hóa các cấu thành của chất nền ngoại bào, đặc biệt là màng đáy, như thể vạch ra một con đường đi đến tế bào ung thư. Các tế bào ung thư tuyến tiền liệt có đặc điểm là tiết elastase, là enzym giúp cho các di căn của nó chui vào tổ chức.

Các cathepsin B và L là các cystein-proteinase đến từ thể tiêu và hoạt động ở pH acid để tách các phân tử protein của tổ chức liên kết. Cathepsin B có số lượng lớn trong các khối u rất xâm lấn. Enzym này kết hợp trong màng bào tương của các tế bào u. Cathepsin L cũng kết hợp ở trong màng tế bào u và rất hoạt động trong trường hợp này. Nó được chế tiết một lượng lớn hơn khi có tác dụng của yếu tố tăng trưởng PDGF. Do tiêu protein nó hoạt hóa sự hình thành chất hoạt hóa plasminogen II với chất tiền thân của nó.

Cathepsin D là một proteinase ở acid aspartic, tách các phân tử của tổ chức liên kết. Nó xuất xứ từ các lysosome, được đại thực bào và các tế bào ung thư bài tiết và tự cố định trên bề mặt receptor có chứa mannose.

#### 4.6.3. Tính di động của tế bào

Với một tủy ung thư nhất định tỷ lệ di căn phụ thuộc vào vị trí giải phẫu của khối u nguyên phát. Tỷ lệ này cũng lớn hơn nếu khối u có bề mặt trao đổi rộng với phần cơ thể còn lại: nó phụ thuộc vào sự tồn tại các kết nối mạch máu quan trọng. Sự phân tán đi xa chỉ có thể xảy ra khi các tế bào có khả năng tách ra khỏi khối u nguyên phát, di chuyển chủ trong các tổ chức, đi lên vào được hệ thống mạch máu, được vận chuyển mà không bị các đại thực bào và tế bào lympho T nhận biết và phá hủy, thoát ra khỏi các mạch máu bằng cách đi qua nội mạc mạch và đặc biệt là màng đáy và cuối cùng là chuyển đến một nơi thuận tiện để bám vào, rồi một sự tạo mạch máu mới hình thành nhanh chóng dưới ảnh hưởng của sự di căn cốt để nuôi di căn đó. Ngoài sự cần thiết phải tiết các enzym tiêu protein ở thời điểm đi qua màng đáy, các hiện tượng di chuyển này chỉ có thể xảy ra nếu các tế bào ung thư bám dính vào các tế bào xung quanh ở vào một vài thời điểm nào đó hay nhất là vào các đại phân tử của tổ chức liên kết. Các tế bào đang vận động tự cố định trên một giá đỡ để di chuyển, thay đổi hình dạng, tự cố định hơi xa một chút, rồi tách ra khỏi điểm bám đầu tiên nhờ enzym tiêu protein (chức năng khác của proteinase). Kiểu vận động bò luồn chuyển này có thể quan sát được khi dùng siêu điện ảnh để thu hình. Các tế bào ung thư bằng cách cố định vào các phân tử của chất nền ngoại bào, thay đổi hình dạng và chúng biểu hiện các protein mới, đặc biệt là để chúng bám dính. Việc cố định các tế bào u vào các sợi của chất nền làm tăng tính tấn công của chúng.

Người ta đã tìm thấy, trong các khối u thường gây di căn có các protein tạo thuận lợi cho sự phát tán mà người ta gọi là các "yếu tố có năng lực vận động". Người ta có thể theo dõi tác dụng của các yếu tố này trên năng lực vận động của các tế bào ác tính trong các môi



trường nuôi cấy đã thích nghi đặc biệt. Yếu tố kích thích di chuyển (MSF) được nguyên bào sợi của ung thư vú tiết ra. Người ta ít biết phương thức hoạt động của nó. Yếu tố vận động tự tiết (AMF) kích thích sự chuyển chỗ của các tế bào của u hắc tố ở người, là một khối u có tính di căn cao. Autotaxine (ATX) là một peptid khác phân lập được từ tế bào u hắc tố. Peptid thứ 4 đã được mô tả trong các tế bào ung thư gan có tên gọi là yếu tố tăng trưởng của tế bào gan và trong các ung thư phổi có tên gọi là yếu tố gây lan truyền. Khi thêm nó vào các môi trường nuôi cấy *in vitro* các nguyên bào sợi của da bình thường, nó gây nên sự di chuyển chỗ của các tế bào và bám dính ở xa vùng nuôi cấy ban đầu.

Các yếu tố tăng trưởng TGF $\alpha$ , EGF, IGF-I và II, FGF hay ngay cả IL-6 còn có thể tham gia vào quá trình tăng cao năng lực vận động của các tế bào ung thư và quyết định việc tạo thành các di căn. Các biến đổi hình thái do các yếu tố này gây nên trên tế bào ung thư là điển hình: các tế bào sau này trở thành dạng hình thoi, mất các cầu nối desmosome, tăng độ linh hoạt và năng của chúng và bài tiết các metalloproteinase. Như thế, chúng đã sẵn sàng để di chuyển chỗ.

#### 4.6.4. Các protein bám dính

Các hiện tượng bám dính có vai trò đáng kể trong sự lan rộng của các khối u và đặc biệt là trong việc cầm các u di căn ở xa. Cadherin E là protein màng tế bào để hợp nhất các tế bào ung thư với nhau của khối u nguyên phát. Số lượng của protein này có liên quan nghịch với sự tạo ra các di căn. Khi lượng cadherin giảm các tế bào có khuynh hướng tự phân tách ra. Nó đi qua hàng rào mao mạch xung quanh khối u, như các bạch cầu đã làm (và chắc chắn theo các cơ chế tương tự). Hoặc là đứng riêng hoặc là thành từng nhóm nhỏ, các tế bào này lưu thông trong máu. Phần lớn được đại thực bào và tế bào Tc nhận biết là các tế bào lạ và phá hủy. Vì thế chúng có xu hướng tự cố định nhanh chóng nhất nếu có thể trong các mao mạch ngoại vi để tránh bị phát hiện. Như vậy, chúng bám vào các tế bào nội mạc mạch, đặc biệt ở phổi nhờ các phân tử bám dính mà chúng tổng hợp và sắp

xếp trên màng tế bào như ICAM 1 và 2, VCAM, ELAM. Đa số các protein màng bám dính là cảm ứng được và được các tế bào nội mạc biểu lộ. Cơ tác dụng của IL-1 hay TNF $\alpha$ . Người ta cho rằng các khối u mẹ chế tiết các yếu tố viêm vào máu là chuẩn bị cho các mạch tử xa tiếp nhận các tế bào di căn. Các tế bào sau này để cố định được, biểu lộ integrine  $\alpha 4 \beta 1$  (VLA4) nhận biết VCAM và kháng nguyên sialyl-lewis X, là kháng nguyên cố định trên protein ELAM. Trong quá trình tiến triển của các ung thư tuyến tiền liệt, các integrine (protein bám dính của màng)  $\alpha 2 \beta 1$ ,  $\alpha 5 \beta 1$  và  $\alpha v \beta 3$  đều được biểu lộ trên bề mặt tế bào nếu không có di căn. Ngược lại, các tế bào di căn hay tế bào khối u ban đầu khi u đã có khả năng rời đi xa các di căn cũng vậy, biểu lộ các tốp integrine khác, đặc biệt là  $\alpha 6 \beta 4$ . Trong trường hợp các melanoma thì integrine  $\alpha 2 \beta 1$  tương ứng với khả năng lớn có di căn.

#### 4.7. VẤN ĐỀ ĐỀ KHÁNG VỚI CÁC THUỐC ĐIỀU TRỊ UNG THƯ

Nghiên cứu các thuốc điều trị ung thư (hóa trị liệu) và về cơ chế tác động của chúng, mặc dù rằng các thuốc này sử dụng rộng rãi các định luật của phản ứng hóa sinh và phân tử, không thuộc phạm vi sách này. Song, cũng thú vị khi nói đến cơ chế hóa sinh của tác động của một hệ thống đặc biệt chống lại đa số các chất chống ung thư = yếu tố đề kháng gọi là mdr (multiple drug resistance factor) hay còn là glycoprotein P. Đó là một glycoprotein tích hợp ở màng 180 kDa, gồm 12 nhóm chất đi qua màng như để sắp xếp thành một kênh, có hai vị trí kết hợp với các phân tử ATP ở đầu nội bào tương và các nhóm glucid ở bên ngoài. Mỗi một tế bào u có từ 100.000 đến 200.000 phiên bản của protein P này. Nó hoạt động như một cái bơm tiêu thụ ATP, đẩy ra ngoài tế bào các thuốc chống ung thư, đặc biệt là các thuốc chứa một nhân thơm kỵ nước và xuất xứ từ thực vật như doxorubicin, vincristin, vinblastin, epipodophyllin, actinomycin D. Tính đặc hiệu của nó rất rộng mà người ta chưa giải thích được bằng cách nào mà nó có thể nhận biết được các phân tử khác nhau như vậy. Sự tiêu thụ ATP cho phép protein P thay đổi cấu hình, được sử dụng như động cơ đẩy thuốc ra ngoài. Ngoài việc loại trừ phân tử

chống ung thư để loại bỏ tác dụng, sự tiêu thụ ATP tương ứng làm hao mòn cơ thể, một cơ thể đã bị nghèo về phương diện năng lượng do tính ký sinh của khối u. Protein được gen *mdr1* mã hóa, có mặt trên nhiễm sắc thể 7. Gen này có thể được khuếch đại trong các tế bào ung thư, ở đó sự biểu lộ của nó có thể nhân lên nhiều chục lần. Các gen khác *mdr2*, *mdr3* cho đến *mdr6* đều ở gần gen đầu, nhưng các protein chúng biểu lộ còn chưa hiểu rõ. Gen *mdr1* không phải chỉ biểu lộ trong các tế bào ung thư mà còn có trong một số tế bào biểu mô bình thường có hoạt tính ngoại tiết như là các tế bào ống thận hay các ống mật trong gan. Nó hoạt động tích cực như một protein bình thường trong các hiện tượng khử độc để loại trừ các chất lạ.

Có các con đường phá huỷ hay bất hoạt khác đối với các chất chống ung thư. Chúng nhờ đến các phản ứng khử độc cổ điển, đặc biệt là khả năng khử của glutathion.

<http://www.pdfshareit.com>

## Chương 5

# BỆNH CỦA MẠCH MÁU: ÁP LỰC ĐỘNG MẠCH, XƠ VỮA ĐỘNG MẠCH

*Hoàng Văn Sơn*

Giữ áp lực động mạch ở giới hạn sinh lý và bảo đảm cho mạch máu toàn vẹn là những việc cần thiết sống còn cho cơ thể. Minh chứng cho điều này là hai bệnh nặng hay gặp, do các bất thường về cấu trúc hoặc chức năng của hệ tim mạch gây ra: đó là tăng huyết áp và xơ vữa động mạch. Do nhiều cơ chế phối hợp, hai bệnh đó sẽ tạo ra các tổn thương thành động mạch, suy tim, và các tai nạn cấp tính.

<http://www.adshoneit.com>

### 5.1. CẤU TRÚC CỦA BỘ MẠCH

Bộ mạch do tim, động mạch, tĩnh mạch và mao mạch tạo thành, có chức năng làm cho máu lưu thông để tưới tất cả các mô. Sự lưu thông này phụ thuộc vào các đặc điểm cấu tạo, hóa sinh và sinh lý của các cơ quan đó. Mạch bạch huyết cũng đóng góp vào sự lưu thông máu.

#### 5.1.1. Tim

Sinh lý bệnh và bệnh lý tim sẽ được xem xét ở chương 6.

#### 5.1.2. Động mạch

Để có thể tống máu tâm thu ra rồi lan khắp cơ thể, cơ tim phải thắng được lực cản thụ động của các động mạch lớn đàn hồi, các động mạch cơ tim và tiểu động mạch.

Cấu tạo của động mạch, đi từ lòng mạch ra ngoài, gồm có: màng trong mạch do một lớp tế bào nội mô tạo thành; màng giữa mạch do các tế bào trơn tạo ra, có chiều dày tỷ lệ với lưu lượng của động mạch; cuối cùng là màng ngoài. Các động mạch lớn đàn hồi, như động mạch chủ, lại có thêm các sợi đàn hồi ở trong lớp cơ. Nhờ vậy, mạch sẽ căng lên khi tâm thu, rồi đường kính lòng mạch lại trở lại như cũ. Qua đó mà điều hoà dòng máu với áp lực thay đổi theo nhịp tim. Các động mạch trung bình chứa cơ là chính, màng trong mạch tương đối mỏng, có ít elastin, thành mạch chủ yếu là cơ. Các tiểu động mạch có thành mạch đơn giản. Lượng tế bào cơ trơn quanh màng trong thường tỷ lệ với cỡ mạch. Màng ngoài không dày lắm. (Hình 5.1)



Hình 5.1. Mặt cắt của động mạch

Lớp cơ đóng vai trò làm cho dòng máu tiến theo một chiều, làm giảm hoặc tăng đường kính của lòng mạch, dưới ảnh hưởng của hệ thần kinh vận mạch và hormon, nhằm kiểm soát huyết áp động mạch trung bình. Hệ giao cảm kích thích cơ cơ trơn như tiết adrenalin, làm hoạt hóa các thụ thể giải phóng adrenalin  $\alpha_1$ , hoặc tiết ra acetylcholin, làm hoạt hóa các thụ thể muscarin. Cơ trơn có các thụ thể của adrenalin, noradrenalin, histamin, một số prostaglandin, các peptid như angiotensin II. Những hệ này kích thích cơ cơ. Trái lại, khi gắn các catecholamin vào các thụ thể giải phóng adrenalin  $\beta$  sẽ làm giãn cơ. Trên thực tế, thường vận dụng cả hai hệ thống hoạt hóa và ức chế, làm cho cơ cơ phối hợp và giới hạn theo nhu cầu.

### 5.1.3. Mao mạch

Mao mạch được tạo thành bởi một lớp nội mô trên một màng đáy. Quanh mao mạch động mạch có một số tế bào cơ, còn quanh mao mạch tĩnh mạch thì có các tế bào ngoại mao.

### 5.1.4. Tĩnh mạch

Tĩnh mạch luôn luôn có một lớp nội mô trên một màng đáy, với một lớp mô liên kết thưa bao quanh (màng ngoài). Tĩnh mạch càng lớn thì mô liên kết càng dày, có nhiều nguyên bào sợi và tế bào cơ trơn. Ngoài ra còn có các sợi đàn hồi, làm cho tĩnh mạch co giãn. Tế bào cơ và elastin có ít hơn trong thành động mạch.

### 5.1.5. Vai trò của thành mạch

Diện tích tiếp xúc của tế bào nội mô với máu khá lớn, ở người tới trên 80 mét vuông. Các tế bào này không chỉ có nhiệm vụ lọc. Chúng có vai trò như một **hàng rào sinh học** từ những biến đổi của dòng máu chảy, từ những phân tử tác động do máu mang đến do các thụ thể thu nhận. Chúng đáp lại các kích thích đó bằng cách tiết các hormon tới tế bào cơ lân cận. Sự tham gia của chúng vào việc kiểm soát áp lực dòng mạch có tầm quan trọng hàng đầu. Cấu tạo của thành mạch, đặc biệt là thành động mạch, nhằm giữ áp lực máu ở các trị số sinh lý (áp lực tâm thu bình thường ở người trưởng thành là 17-19 kPa, áp lực tâm trương từ 10-12 kPa). Một số người sợ huyết áp cao và coi đó là một bệnh mà quên là: tuyệt đối cần có một huyết áp đủ. Máu chỉ có thể cung cấp cho tế bào những yếu tố dinh dưỡng cần thiết nếu các yếu tố này có thể vào được tế bào ở một áp lực tối thiểu với tốc độ đủ hoạt động. Thí dụ: khi áp lực giảm, thì ion calci đi qua các kênh đặc biệt ở màng sẽ chậm lại, và ảnh hưởng đến sự kích thích tế bào. Ngoài ra, tuần hoàn nhanh chóng còn cho phép đổi mới nhanh các thành phần máu, và nuôi dưỡng mô được đầy đủ, ngay cả khi nồng độ các chất đó trong máu thấp (trường hợp acid béo không este - hóa, acid amin, hormon, một số yếu tố tăng trưởng). Áp lực máu

còn nhằm đưa hồng cầu, bạch cầu qua mao mạch. Trái lại, xơ vữa động mạch làm mất đặc tính của thành mạch, gây ra nhiều tai biến, chủ yếu là cao huyết áp, huyết khối, chảy máu não.

## 5.2. DUY TRÌ ÁP LỰC ĐỘNG MẠCH

### 5.2.1. Yếu tố ảnh hưởng áp lực động mạch

Áp lực động mạch phụ thuộc hai yếu tố thiết yếu: thể tích máu, còn gọi là "khối lượng máu", và lực cản của thành mạch. Thể tích máu phụ thuộc nhiều yếu tố: lượng nước và muối khoáng trong máu, các chuyển động thủy lực trong cơ thể, chất lỏng đưa vào dạng thức ăn và đồ uống, sự vận chuyển chất lỏng giữa mô và máu, nhất là bài tiết nước tiểu. "Yếu tố thành mạch" dựa trên mức độ co giãn của thành mạch, và tình trạng co của cơ trơn. Tần suất, cường độ co bóp tim, độ nhớt và thể tích máu đều ảnh hưởng đến năng lượng do bơm tim cung cấp, ảnh hưởng đến vận tốc cũng như thể tích dòng máu di chuyển. Sức cản ngoại biên này là tác nhân tại chỗ kích thích hệ thống kiểm soát áp lực máu.

### 5.2.2. Thụ thể cảm áp, thụ thể hóa học và cung phản xạ

Tế bào nội mô và tế bào cơ mạch chứa thụ thể cảm áp, đó là hệ tế bào thông báo cho cơ thể về áp lực động mạch toàn thể, khu vực hoặc tại chỗ. Khi có những biến đổi do dòng máu gây ra, tế bào nội mô phản ứng: tế bào kéo dài ra, các kênh ion ở màng tế bào mở, khiến cho ion calci hoặc ion natri đi vào, làm thay đổi thế của màng, do đó phát ra một luồng tín hiệu thần kinh kích thích.

Kích thích được truyền qua đường máu hoặc thần kinh. Và các thụ thể cảm áp ở tế bào vách nhĩ trái sẽ thu nhận, truyền qua đường máu: tế bào vách tâm nhĩ tiết ra các phân tử peptid có đặc tính giãn mạch, gọi là **peptid bài niệu - natri của tâm nhĩ**, vì được phát hiện ở vách tâm nhĩ. Tất cả các tế bào cơ trơn cũng tạo ra peptid này, tạo thành một chu trình ngăn chỉ riêng của tế bào cơ trơn. Chu trình dài

xuất phát từ thụ thể tới khi có đáp ứng hóa sinh, và phải vận dụng hệ thần kinh tự chủ. Từ các thụ thể ở vách tâm nhĩ trái, thụ thể của tĩnh mạch phổi, của xoang cảnh, của quasi động mạch chủ phát ra các xung thần kinh đến tuỷ sống, ở đó sẽ điều hợp mọi thông tin. Tiếp theo, tới lượt các xung vận động đi về các tế bào tác động. Khi áp lực động mạch giảm, chu trình dài sẽ hoạt động. Tới khi áp lực bắt đầu tăng thì thần kinh giãn mạch thuộc hệ phế vị hoạt động, làm giãn cơ trơn mạch máu, giảm tiết adrenalin, làm chậm nhịp tim, giảm cường độ tim đập. Hệ tăng áp sẽ được kích thích ngay khi có gắng sức, xúc động, stress.

**Thụ thể hóa học** nhận biết những thay đổi về nồng độ một số thành tố của máu, nước tiểu hoặc tế bào. Các thụ thể này cũng có vị trí và tác dụng như thụ thể cảm áp. Chúng đặc biệt nhạy khi nồng độ  $\text{Na}^+$  tăng, hoặc  $\text{K}^+$  giảm trong huyết tương, khi lượng oxy hoặc khí carbonic hoà tan thay đổi, và hoạt động theo cơ chế phân tử. Thí dụ: khi một hemoprotein nội mô nhận biết và cố định oxy, nó sẽ biến đổi hình thái rồi được truyền tới một hồng cầu ở màng lân cận, mở kênh này ra và làm thay đổi thể của màng. Hiện tượng đó tạo ra một luồng thần kinh đi tới các trung tâm ở tuỷ sống hoặc hành não, rồi trở về đó qua thần kinh cơ mạch hoặc giãn mạch. Có một hệ hóa học đặc biệt phản ứng trước những biến đổi lượng glucose trong máu: trong bệnh đái tháo đường, đường huyết cao kéo dài sẽ làm các tế bào cơ phân chia, khiến màng đáy của mao mạch động mạch dày lên, gây tăng huyết áp. Đó là biến chứng thường gặp của đái tháo đường.

### 5.2.3. Thận tham gia điều hoà áp lực động mạch

Thận tham gia tích cực vào việc kiểm soát huyết áp động mạch, một mặt nó tiết ra các phân tử hoạt động theo các cơ chế nêu trên; mặt khác, tuỳ theo thành phần và áp lực máu mà thận tăng hoặc giảm bài xuất nước và muối khoáng ra nước tiểu, để duy trì áp lực máu trong giới hạn sinh lý. Tế bào cạnh cầu thận có các thụ thể đóng vai trò đánh giá áp lực và những biến đổi về lưu lượng trong động mạch tới cầu thận. Nếu giảm, chúng liền tiết ra một protein enzyme có nhiệm vụ hoạt hóa hệ mạch - áp, đó là renin. Còn tế bào cạnh vết đặc



lại có các thụ thể hóa học đánh giá lượng natri trong nước tiểu đi qua quasi ống lượn gần cầu thận. Khi nồng độ natri giảm, sẽ tăng tiết renin. Tuy nhiên, người ta chưa biết hết các cơ chế truyền kích thích từ tế bào kiểu này sang kiểu khác trong hệ cạnh cầu thận.

#### 5.2.4. Các yếu tố duy trì áp lực động mạch

Áp lực động mạch phụ thuộc vào các cơ chế kiểm soát theo từng cấp. Với các kích thích có nguồn gốc xa dần, đi từ : tại chỗ, khu vực tới toàn thể thì đáp ứng cuối cùng đều như nhau. Các đáp ứng này liên quan đến sự co, giãn cơ trơn của mạch máu, và chuyển hóa nước, điện giải. Hệ thần kinh giao cảm liên quan đến các trung tâm dưới đồi và hệ renin sẽ phối hợp kiểm soát áp lực động mạch.

### 5.3. TÁC DỤNG CỦA CƠ TRƠN MẠCH MÁU

#### 5.3.1. Kiểm soát từng cấp

Có ba mức kiểm soát sự co, giãn các cơ trơn mạch máu và các tế bào thận, tác động đến việc mở, đóng tiểu động mạch cầu thận.

Ở cấp cao nhất, hệ giao cảm kiểm soát sự thích nghi với điều kiện môi trường, với nhu cầu của cá thể (nhiệt độ bên ngoài, hoạt động thể lực, ngủ, nghỉ ngơi ) Hệ này điều khiển việc tiết adrenalin và noradrenalin từ tuỷ thượng thận hoặc từ các đầu thần kinh tận cùng ở tế bào nội mô của mạch.

Ở cấp khu vực, thận giải phóng các chất thuộc hệ renin, làm cầu nối hai kiểu điều hoà liên quan đến thành mạch và thể tích máu.

Ở cấp tế bào tại chỗ, tế bào nội mô, tuy tác nhân kích thích, tiết ra các chất tăng áp (endothelin) hoặc hạ áp (peptid bài niệu - natri, prostacyclin, oxyđ nitric).

Tế bào cơ trơn của mạch máu có tính chất co thắt. Ion calci giải phóng trong bào tương sẽ kích thích sự co này. Ba yếu tố kích thích cơ: endothelin, adrenalin, angiotensin II. Các yếu tố giãn cơ thì làm giảm lượng calci bào tương của tế bào cơ.

### 5.3.2. Vai trò của catecholamin

Catecholamin (adrenalin, noradrenalin) được sử dụng thường xuyên để bảo đảm mức huyết áp động mạch cơ bản, hoặc sử dụng cấp để đáp ứng với stress. Trong các tế bào cơ trơn của mạch và tế bào cơ tim, các thụ thể catecholamin thuộc tít  $\alpha_1$  và  $\alpha_2$ . Vách cơ của mạch, đặc biệt là động mạch, có lại dưới tác dụng của catecholamin. Tế bào cơ tim cũng có các thụ thể của hormon tuyến giáp, các hormon này kích thích sự phiên mã các gen của thụ thể adrenalin, làm tăng số thụ thể đó, hoạt hóa sự đáp ứng của cơ tim. Cường giáp kích thích sự phiên mã các thụ thể adrenalin  $\beta_2$ , làm tăng nhạy cảm adrenalin (tim đập nhanh, đánh trống ngực). Thụ thể  $\beta_2$  của catecholamin cũng được hoạt hóa trong tế bào cơ trơn của phế quản, tế bào cạnh cầu thận của nephron, làm giãn phế quản, tiết ra renin.

Hệ giao cảm được sử dụng qua cung phản xạ từ các thụ thể cảm áp và thụ thể hóa học của thành động mạch chủ và xoang cảnh. Thông tin được tích hợp trong nhân xám của tuyến dưới đồi và được neuron đầu tiên của ~~hệ giao cảm~~ ~~hệ thần kinh trung ương~~ cholin, rồi kích thích lại chuyển đến neuron thứ hai giải phóng catecholamin. Chất này hoạt hóa hoặc cơ mạch, hoặc cơ tim, hoặc cơ của tiểu động mạch đi tới các nephon, hoặc tế bào tuỷ thượng thận. Cường độ đáp ứng ở tuyến dưới đồi sẽ khác nhau tuỳ thuộc sự giảm áp trong động mạch chủ, hoặc tuỳ theo tín hiệu stress đến từ tế bào thần kinh ở não.

Noradrenalin được giải phóng ở đầu ngoại biên của neuron thuộc hệ giao cảm, làm co nhẹ, toàn diện và kéo dài các cơ trơn của mạch, làm giảm đường kính các động mạch nhỏ, gây tăng áp lực máu.

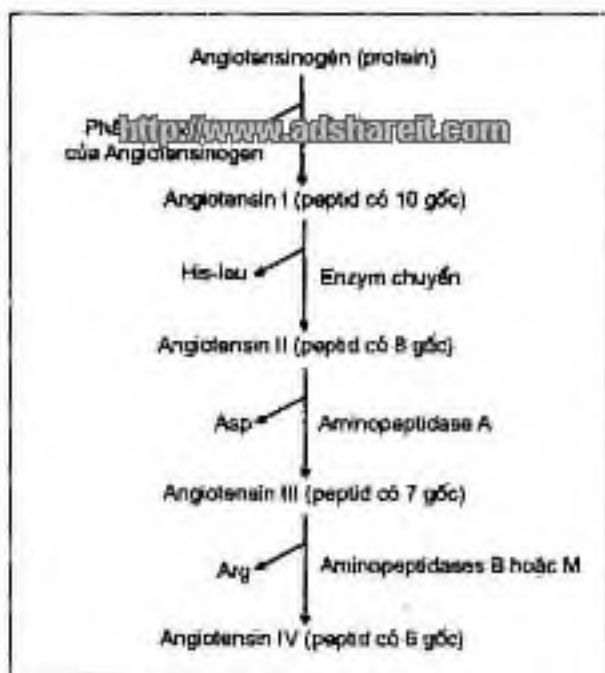
Adrenalin từ tuỷ thượng thận, lưu hành trong máu, có tác dụng cấp khi bị stress, gắng sức hoặc xúc động. Hormon này gây một đợt tăng huyết áp từ vài phút đến vài giờ. U tế bào ưa crôm, loại u hiếm phát triển từ tế bào tuỷ thượng thận, tiết ra catecholamin, nhất là adrenalin, gây những đợt tăng áp kịch phát, kèm theo ra mồ hôi, đau đầu, tim đập rất nhanh. Nước tiểu chứa nhiều acid vanilylmandelic, chất chuyển hóa của adrenalin, đó là một dấu hiệu chẩn đoán bệnh. Cắt bỏ khối u cho phép trở lại trạng thái bình thường.

### 5.3.3. Hệ thống renin - angiotensin

Hệ hormon polypeptid này đóng vai trò chủ đạo trong đa số cơ chế duy trì áp lực động mạch, vừa tác động đến khối lượng máu vừa tác động đến mức độ co thành mạch. Hình 5-2 tóm tắt hoạt động của hệ này. Angiotensinogen, một protein lưu hành trong máu, được *renin*, một enzym tiêu protein, tách ra một peptid tạo thành angiotensin I; nó trở thành angiotensin II nhờ một *enzym chuyển thuộc loại peptidase*. Angiotensin II là yếu tố hoạt động chính.

#### 5.3.3a. Prorenin và renin

Các sợi giao cảm phân bố thần kinh tới tế bào cạnh cấu thận, giải phóng ra noradrenalin, và các thụ thể  $\beta$ , của nó sẽ khởi động hệ *adenylat-cyclase*.



Hình 5.2. Hệ thống renin - angiotensin

Enzym *protein-kinase A* tham gia tạo thành prorenin, một tiền chất - protein bất hoạt có khối lượng 66KDa. Protein này được trữ trong các hạt tiết tập trung ở bào tương. Các neuron tiết adrenalin cho tín hiệu xuất các hạt này, và giải phóng prorenin vào máu.

Prorenin được hoạt hóa trong máu tuần hoàn. Enzym *proteinase* kiểu *trypsin* tách nó ra, giải phóng *renin*, một protein 44 KDa chỉ có một chuỗi polypeptid cuộn lại trong không gian để cả hai gốc *aspartyl* cũng nằm trong một vùng, tạo thành vị trí hoạt động đặc biệt của *aspartyl - proteinase*. Enzym này cắt các peptid và protein ở giữa hai gốc *leucin*. Đó là điều đặc biệt, và enzym đó được coi là chủ chốt của nhóm các "proteinase kiểu *renin*".

Cơ chất chính của *renin* là *angiotensinogen*, một glycoprotein 88 KDa được tế bào gan (nhiễm sắc thể 1) tổng hợp và lưu hành trong máu. Đó là một tiền - hormon. *Renin* tách đầu tận N của *angiotensinogen* có 10 peptid, gọi là *angiotensin I*, chưa có tác dụng hormon. *Angiotensin I* lưu chuyển trong máu. Sự tổng hợp prorenin và *angiotensinogen* còn xảy ra ở các mô khác ngoài gan, nhất là ở mô đích tại chỗ, tức là ở tế bào cơ trơn và tế bào nội mô của mạch. Điều này chứng tỏ có sự kiểm soát áp lực động mạch ở khu vực tùy thuộc điều kiện tuần hoàn tại chỗ. Như vậy, hệ *angiotensin* có thể hoạt động tại chỗ, không cần phải tiết ra và chuyển đến từ xa. Người ta còn chưa định lượng được phần nào thuộc về hệ thống chung bài tiết *angiotensin* và phần nào tại chỗ, vì gặp khó khăn khi định lượng các yếu tố này ở các mô, ngoài ra *renin* lưu chuyển lại còn có thể giữ lại trong tế bào ngoại biên để được sử dụng về sau.

### 5.3.3b. Enzym chuyển

Enzym peptidase chuyển thành *angiotensin I* bất hoạt có 10 peptid thành *angiotensin II* hoạt động có 8 peptid được gọi là "enzym chuyển" (hiểu ngầm: của *angiotensin I*) đó là một *dipeptidyl - carboxylase*, một enzym cắt hai gốc ở đầu tận C của một số peptid, đặc biệt là *angiotensin* và *bradykinin* (chất đối kháng của *angiotensin II*, bị enzym này bất hoạt, cắt tác dụng giãn mạch của *neurotensin*, *proencephalin*, chất P. Tác dụng của ba peptid sau cùng này còn chưa được chứng minh *in vivo*).

Enzym chuyển là một glycoprotein 140 KDa, thuộc loại *metallo - proteinase* chứa kẽm. Hai vị trí hoạt động ở đầu N và C tận có đặc điểm và tốc độ phản ứng khác nhau một chút. Đầu C tận còn cần ion  $Cl^-$  để hoạt động, ngoài kẽm.

*Enzym chuyển* giải phóng angiotensin II, chất này rất nhanh chóng cố định trên thụ thể hoặc được các *amino-peptidase* thoái hóa, lấy đi gốc acid aspartic ở đầu N tận, giải phóng angiotensin III có hoạt tính tương tự angiotensin II và kém mạnh hơn. Rồi đầu N tận bị cắt, giải phóng angiotensin IV. Cuối cùng, các *proteinase* khác lại thoái hóa các peptid này.

### 5.3.3c. Thụ thể của angiotensin

Có 4 loại thụ thể:  $AT_1$ ,  $AT_{1b}$ ,  $AT_2$ ,  $AT_3$ . Trong tế bào cơ trơn,  $AT_1$  tác động đến Protein G<sub>i</sub>. Trong tế bào gan,  $AT_1$  gắn với Protein G<sub>s</sub>. Thụ thể  $AT_2$  không gắn với Protein G. Angiotensin II cố định trên các thụ thể  $AT_1$ ,  $AT_2$ ; angiotensin III cố định trên  $AT_1$ ,  $AT_{1b}$ ,  $AT_3$ . Angiotensin IV gắn với  $AT_4$ .

Angiotensin II hoạt hóa một số tiền - gen ung thư, có vai trò trong sự tăng trưởng của mô: tăng khối lượng và phân chia tế bào đích, đặc biệt là tế bào cơ trơn, làm tăng sự co thành mạch kéo dài, gây cao huyết áp.

### 5.3.4. Endothelin

#### 5.3.4a. Cấu trúc

Endothelin là hormon peptid, được tạo ra trong tế bào nội mô, đặc biệt ở các mạch thận, ở thành của cấu và ống thận, trong tế bào ruột non và một số neuron. Có 3 isoform:  $ET_1$ ,  $ET_2$ ,  $ET_3$ . Trong máu có rất ít Endothelin (chứng 10 pmol/l), không đủ để có tác dụng sinh học.

#### 5.3.4b. Thụ thể của Endothelin

Chưa rõ số lượng chính xác thụ thể của Endothelin. Thụ thể A có ở tế bào cơ, gắn  $ET_1$  và  $ET_2$ . Thụ thể B ở tế bào nội mô gắn cả 3 loại

ET<sub>1</sub>, ET<sub>2</sub>, ET<sub>3</sub>. Những thụ thể này gắn với protein G. Từ thụ thể Endothelin còn có một hệ thống gồm protein G và *phospholipase A<sub>2</sub>*, giải phóng trong bào tương acid arachidonic, từ đó tạo ra PGE<sub>2</sub>, PGI<sub>2</sub>, PGF<sub>2α</sub> và TXB<sub>2</sub>. Các hợp chất này làm giãn cơ, nhất là PGE<sub>2</sub> và PGI<sub>2</sub> (prostacyclin).

### 5.3.5. Các phản ứng làm giảm áp lực động mạch bằng cách giãn cơ trơn

Thông tin tới tế bào cơ trơn ra lệnh giãn mạch bằng nhiều cách: Đưa ion calci vào dự trữ trong lưới nội sinh chất, hoặc tống calci ra khỏi tế bào qua kênh calci ở màng, để làm giảm hoặc loại bỏ trạng thái co. Vận dụng các cơ chế này tùy thuộc vào việc thông tin được trực tiếp tới thụ thể ở tế bào cơ, hoặc được tiếp nối ở tế bào nội mô lân cận. Peptid tâm nhĩ thuộc nhóm thứ nhất, prostacyclin và acid nitric thuộc nhóm sau. Prostacyclin hoạt hóa hệ AMP vòng, còn hai loại kia kích thích hệ guanosyl - monophosphat vòng (GMPc). Tất cả đều sử dụng các *protein - kinase* đặc hiệu, làm giảm nồng độ calci bào tương bằng cách đưa nó vào trữ ở các nang của lưới nội sinh chất, hoặc hoạt hóa một bơm ở màng bào tương để tống calci ra.

Dòng máu tác động tại chỗ ở tế bào nội mô: tăng áp, giãn mạch, chảy rối, tác động trực tiếp trên mặt tế bào để kích thích giải phóng các yếu tố giãn cơ nói trên qua trung gian của calci. Điều lạ là ion này đóng vai trò thông tin thứ hai của sự co cơ khi được giải phóng trong bào tương của tế bào cơ, nhưng chính nó lại là thông tin của sự giãn cơ khi làm trung gian ở tế bào nội mô.

Các yếu tố khác tác động đến tế bào nội mô: heparin, thrombin, histamin. Chúng đều có thụ thể màng và khởi phát sự giải phóng calci trong bào tương của các tế bào này. Ngoài ra, cũng các tế bào nội mô đó có các thụ thể màng của tít P<sub>1</sub> của adenosin và ADP vốn đều giải phóng thông tin thứ hai Ca<sup>2+</sup>. Serotonin có tác dụng co mạch khi tác động trên một mạch có trương lực giảm. Trái lại, nó làm giãn mạch nếu mạch đó đã co rồi. Các thụ thể HT<sub>1</sub> của nó trên tế bào nội mô có thể kích thích hệ thống ion calci và *adenylat - cyclase*, cả hai đều làm thư giãn. Ngược lại, các thụ thể HT<sub>2</sub> ở tế bào cơ trơn lại hoạt hóa sự co bằng cách giải phóng ion calci trong bào tương.

Ở cấp trung gian, có các yếu tố phân bố khu vực hoạt động. Một trong các yếu tố đó do tế bào tâm nhĩ, có cấu tạo nội tiết, tạo ra, không chỉ tác động trên cơ trơn mà còn tác động trên thận. Do đó nó được gọi là yếu tố bài niệu - natri của tâm nhĩ. Nó phân tán trong thành mạch để trực tiếp tới thụ thể ở cơ trơn (xem phần dưới). Chúng ta chỉ nói đến ở đây tác dụng thụ đoãi của bradykinin, chất này có thụ thể cơ, đóng vai trò hoạt hóa hệ *adenylat - cyclase*.

Ở cấp cao, hệ đối giao cảm, đặc biệt là đại diện của hệ này: thần kinh phế vị, giải phóng ra acetyl - cholin ở đầu tận của tế bào nội mô, hoạt hóa thụ thể  $M_2$  và mở kênh calci. Calci tràn vào, tạo ra oxyd nitric NO từ các gốc arginin và prostacyclin từ acid arachidonic, trong bào tương của tế bào nội mô. Các chất này tới tế bào cơ trơn ở rốn gần đó, gây giãn cơ.

Chúng ta sẽ mô tả ba hệ thống góp phần làm giảm áp: các yếu tố bài niệu - natri của tâm nhĩ, oxyd nitric và GMP - vòng.

### 5.3.6. Peptid bài niệu *natriuretic peptide*

#### 5.3.6a. Cấu trúc và sự tiết

Một số tế bào ở vách tâm nhĩ trái có tính chất nội tiết. Chúng tiết ra các peptid hoạt hóa sự bài xuất natri ra nước tiểu, được gọi là peptid bài niệu - natri của tâm nhĩ. Các peptid này còn có tác dụng làm giãn cơ trơn động mạch, nên chúng ta nghiên cứu trong mục này. Đó là một họ các peptid tạo ra từ sự phiên mã ba gen rất giống nhau: đều có hai intron và ba exon, mã hóa ba yếu tố bài niệu - natri A, B, C: ANP; BNP; CNP. Cả ba peptid có cấu trúc tương tự, có một quai gồm 17 gốc với một cầu disulfur, cũng một chuỗi C tận với 3 gốc cần thiết cho tác dụng sinh học. Chúng được tổng hợp dưới dạng tiền chất protein có kích thước dài hơn nhiều.

Các gen của peptid bài niệu - natri không chỉ có trong tế bào tâm nhĩ và tế bào cơ trơn của mạch, mà còn có ở tế bào tuỷ thượng thận, não, buồng trứng, tinh hoàn, và một số tế bào ưa crôm của ruột non. Tác nhân kích thích sản xuất các peptid này: tăng nhịp đập của

tâm, giãn vách tâm nhĩ (do tăng thể tích và áp lực sống tâm thu), khử cực của các tế bào cơ tim. Ion calci là thông tin thứ hai được vận dụng để hoạt hóa sự sản xuất này. Các peptid đó tuần hoàn trong máu, tới khi gắn vào thụ thể hoặc bị tiêu đi.

### 5.3.6b. Thụ thể của peptid bài niệu - natri

Các thụ thể của peptid bài niệu - natri thuộc họ *guanylat - cyclase*, giải phóng thông tin thứ hai GMP - vòng trong bào tương. Có sáu kiểu thụ thể khác nhau, ba loại có ở màng sinh chất của tế bào đích, hai loại nhận dạng các peptid bài niệu natri, cố định chúng và chuyển thông tin vào trong tế bào. Loại thứ ba cố định được peptid, nhưng hình như không chuyển được thông tin, vì không có hoạt động *guanylat - cyclase*; vùng bào tương của nó ngắn hơn nhiều so với các loại khác, không có enzym. Người ta gọi nó là thụ thể thanh lọc của yếu tố bài niệu natri của tâm nhĩ, vì nó ngăn không cho một lượng quá lớn peptid bài niệu - natri tới và bão hoà các thụ thể.

Các tế bào - đích của peptid tâm nhĩ là: tế bào cơ trơn của thành mạch nhất là các động mạch não, tế bào nội mô của nội tâm mạc, tế bào thận, tế bào xương vô thượng thân và xương thân của tiền yên, tế bào tủy thượng thân, tế bào của lớp hạt vô thượng thân, tế bào tuyến giáp, tế bào leydig của tinh hoàn, tế bào của nang buồng trứng, một số tế bào thần kinh như tế bào của tuyến dưới đồi. Tất cả đều có các thụ thể peptid tâm nhĩ các glycoprotein 130 KDa, với hai vùng bào tương khác nhau. Vùng gần màng nhất có cấu trúc tương tự enzym của nhóm *protein - kinase*; vùng đầu C tận có hoạt tính của *guanylat - cyclase*, tạo thành như thông tin thứ hai GMPc. Phân tử thụ thể không hoạt động đơn độc, nó phải liên kết với một hoặc nhiều phân tử thụ thể khác để thực hiện phản ứng phosphoryl - hóa, trước khi xuất hiện hoạt tính của *guanylat - cyclase*.

Tác dụng của các peptid này khác nhau và liên quan đến nhiều cơ quan. Trong trường hợp tế bào cơ trơn, chúng gây giãn cơ kéo dài. Trong trường hợp tế bào thận, chúng làm giãn mạch để tăng độ lọc, tăng lưu lượng nước tiểu ban đầu và tăng bài xuất natri, do đó các peptid này được gọi là các yếu tố bài niệu - natri.



### 5.3.7. Oxyd nitric

#### 5.3.7a. Cấu trúc

Tế bào nội mô của mạch gửi tới tế bào cơ trơn ở dưới các yếu tố thư giãn mạch gọi là yếu tố giãn mạch từ nội mô (EDRF). Yếu tố được phân lập đầu tiên là prostacyclin PGI<sub>2</sub>. Một yếu tố mới được xác định: oxyd nitric, NO, nhỏ và đơn giản nhất trong các yếu tố nội tiết đã biết. Đó là một phân tử không bền, một gốc tự do vì có một điện tử không ghép cặp. Người ta đã sử dụng từ lâu các thuốc giãn mạch có gốc NO hoặc có thể giải phóng NO, ví dụ: trinitrin (trinitro - glycerol), nitroprusiat và nhiều chất khác. Thật ngạc nhiên khi thấy hoạt tính của các chất này tương ứng với các phân tử tự nhiên. Thuốc chứa NO tác động trực tiếp lên sợi trơn ở tế bào nội mô. Tác dụng của NO đã được chứng minh trên các động mạch lớn và nhỏ, tĩnh mạch, mao mạch, tác dụng này ngắn vì NO không bền, dễ bị oxy hóa hoặc bị khử.

#### 5.3.7b. Tế bào nội mô tạo thành NO

<http://www.nhds.vn>

Các chất giãn mạch nói trên: acetylcholin, bradykinin, histamin, serotonin, ADP, ATP, thrombin, qua trung gian các thụ thể ở màng tế bào nội mô, khởi động một hệ thống tải nạp sử dụng ion calci như một thông tin thứ hai. Cũng vậy, sự thiếu oxy hoặc các lực căng trên các tế bào này, cũng phóng thích thông tin thứ hai đó trong bào tương. Trong cả hai trường hợp, các enzym phụ thuộc calmodulin được hoạt hoá qua trung gian ion calci. Một trong các enzym này là oxyd - nitric - synthase, nó có các isoenzym khác nhau trong tế bào nội mô, tế bào thần kinh, đại thực bào. Sự khác nhau này nói lên oxyd - nitric có nhiều vai trò thông tin liên tế bào và trong tế bào. Enzym nói trên thuộc nhóm cytochrom P450. Nó chứa một nhóm hem kết hợp với ion ferric, một dinucleotid có flavin, một tetrahydro - biotin và sử dụng NADPH. Cơ chất của nó là arginin có nhóm guanidyl bị oxy - hóa, tách NO ra và tạo thành citrullin. Citrullin là một chất trung gian của chu trình ure và có thể dễ dàng chuyển thành arginin trong tế bào gan. Enzym này bị ức chế bằng một chất có cấu trúc tương tự arginin, N - methyl - arginin. Oxyd nitric tạo thành không thể khuếch

tân quá xa trong máu vì nó rất không bền. Trái lại, vì tan trong mỡ nên nó qua màng sinh chất dễ dàng. Như vậy, nó ra khỏi tế bào nội mô, đi vào tế bào cơ trơn lân cận.

### 5.3.7c. Thụ thể của oxyd nitric

Thụ thể của oxyd nitric không ở màng. Đó là *guanylat - cyclase*, enzym hoà tan trong bào tương của tế bào - đích, enzym này cũng có một số cấu trúc tương tự *guanylat - cyclase* của màng, và cũng tạo thông tin thứ hai: *guanosyl - monophotaphat - vòng (GMPc)*. Nó có một phân tử hem mà NO gắn vào đó. Khi gắn vào sẽ làm hem di động đối với protein, tạo ra hình thái protein hoạt động.

### 5.3.8. GMP vòng

GMP vòng cố định trên một *protein - kinase* bào tương gọi là *protein - kinase G*, nó phosphoryl - hóa các protein đặc hiệu trên các gốc serin và threonin, nhất là của các bơm calci ở màng nằm ở màng sinh chất hoặc ở các màng của lưới nội sinh chất trơn, giải phóng nhanh chóng calci khỏi bào tương. Ion calci bào tương giảm đi, gây giãn cơ. Tác dụng của GMPc ngắn vì nó không tồn đọng trong bào tương, do bị *phosphodiesterase* thủy phân.

## 5.4. TÁC ĐỘNG ĐẾN KHỐI LƯỢNG MÁU ĐỂ KIỂM SOÁT ÁP LỰC ĐỘNG MẠCH

Cơ chế thứ hai kiểm soát áp lực máu nhằm vào khối lượng dịch chứa trong toàn bộ các mạch. Để giữ cho thể tích máu thích ứng với một áp lực ở mức sinh lý, cần điều hoà lượng dịch vào qua đường uống, sự trao đổi dịch qua thành mạch, nhất là chức năng thận, nhằm điều chỉnh khối lượng nước tiểu và lượng muối khoáng bài xuất.

### 5.4.1. Kiểm soát ngoài thận

Cảm giác khát xuất hiện bởi cơ chế phản xạ xuất phát từ các thụ thể cảm áp và hóa học, và vận dụng một trung tâm dưới đồi, Angiotensin II

cũng tác động đến trung tâm này, gây cảm giác khát. Người khát sẽ uống, làm tăng thể tích máu, tức là tăng áp lực, trong chừng mực mà ruột non có thể cho lượng dịch này vào.

### 5.4.2. Kiểm soát ở thận

Sự kiểm soát khối lượng máu ở thận dựa trên khả năng thận làm thay đổi thể tích nước tiểu bài xuất, thay đổi nồng độ muối khoáng nhất là natri clorur trong nước tiểu.

Ống thận lúc đầu tái hấp thụ natri một cách ở ạt, sau đó tái hấp thụ từng bước theo nhu cầu. Natri được tái hấp thụ ở xa, trong phần quai henle đi lên, qua thành ống thận theo hai kỳ. Đầu tiên, ion  $\text{Na}^+$  khuếch tán qua một kênh ở màng đỉnh. Trong điều kiện sinh lý bình thường, aldosteron sẽ mở kênh này. Natri đi vào bào tương và tiếp tục di chuyển khi gặp bơm  $\text{Na}^+ - \text{K}^+ \text{ATPase}$  ở màng đáy - bên. Khi ion qua bơm thì tiêu năng lượng còn đi qua kênh thì tự động, không cần năng lượng. Ion kali theo đường ngược lại nhờ bơm trao đổi nó với natri. Kênh kali ở [http://www.ck12.org/](#) ra lòng ống thận. Ít nhất có hai yếu tố tác động trên bơm  $\text{Na}^+$  và  $\text{K}^+$  để điều hoà: aldosteron và một yếu tố dưới đối có bản chất steroid. Hormon thứ nhất hoạt hóa sự di chuyển natri vào máu, kali ra nước tiểu, hormon thứ hai tác dụng ngược lại.

Đoạn vỏ của quai henle tái hấp thụ  $\text{Na}^+$  và  $\text{Mg}^{2+}$  và  $\text{Ca}^{2+}$ , do nhiều hormon kích thích: calcitonin, hormon cận giáp, vasopressin, glucagon, adrenalin. Đoạn tuỷ cũng tái hấp thụ các ion trên, nhờ vasopressin, glucagon và adrenalin. Ống góp tái hấp thụ nước, do vasopressin kiểm soát.

### 5.4.3. Aldosteron và mineralocorticoid

#### 5.4.3a. Tiết hormon mineralocorticoid.

Vỏ thượng thận sản xuất mỗi ngày 600 nmol aldosteron, đồng thời sản xuất các mineralocorticoid. Aldosteron gắn với albumin huyết và di chuyển trong máu. Với chế độ ăn muối bình thường, thời gian bán huỷ của nó là 36 phút. Lượng aldosteron trong máu ít hơn cortisol 1000 lần.

Angiotensin II và angiotensin III kích thích tế bào vùng cuộn tiểu cầu thận chiếm lấy cholesterol, kích thích các enzym sinh tổng hợp corticosteron và aldosteron. ACTH làm tăng nhẹ sự tiết aldosteron. Ion kali trong máu tác động trực tiếp lên tế bào vùng cuộn tiểu cầu thận. Khi nồng độ kali tăng thêm 0,2 mmol/l cũng đủ để tiết aldosteron, khi kali giảm thì ngừng. Ở mức độ thấp hơn, ion natri trong máu giảm cũng gây tiết aldosteron, có lẽ qua trung gian angiotensin II. Các yếu tố bài niệu - natri của tâm nhĩ ức chế sự tiết aldosteron.

#### 5.4.3b. Thu thể của aldosteron

Tác dụng của aldosteron rất đa dạng, nó có nhiều tốp thụ thể, mỗi loại chịu trách nhiệm về một hệ thống tải nạp thông tin hormon khác nhau. Có hai nhóm thụ thể:

- Thụ thể nội bào, gắn với tốp thụ thể nhóm "steroid"
- Thụ thể màng, giống với các thụ thể của hormon polypeptid.

Nhóm thụ thể thứ nhất điều khiển các hoạt động chậm, xảy ra sau 2 đến 8 giờ, kéo dài hàng chục giờ đến 2 ngày, còn nhóm thứ hai có tác dụng nhanh (một đến vài phút). Nhóm đầu kích thích sự phiên mã các gen đặc hiệu và tổng hợp những enzym tương ứng, nhóm sau hoạt hóa các enzym này. Các thụ thể steroid cổ điển đều có mặt trong bào tương và nhân của tế bào - đích.

Có ba tốp thụ thể aldosteron nội bào, trên thực tế, cũng có thể cố định cả cortisol và corticosteron: đó là các thụ thể I, II và III. Cả ba đều là protein không bền với nhiệt cấu tạo bởi các tiểu đơn vị. Thụ thể I có ái lực cao với aldosteron, có trong nhiều loại tế bào: ống thận, lympho bào, thành đại tràng, tuyến mang tai, cơ tim, tuyến mồ hôi, và hồi hải mã. Thụ thể II có ái lực với cortisol cao hơn với aldosteron, trên thực tế chính là thụ thể của cortisol. Nó có mặt trong tế bào ống thận và tế bào hồi mã. Thụ thể III có trong tế bào ống thận, có ái lực với corticosteron cao hơn với aldosteron hoặc cortisol.

Cortisol và corticosteron trong các dịch sinh học và mô nhiều hơn rõ rệt so với aldosteron. Aldosteron cố định đặc hiệu và hoạt hóa các thụ thể của chính nó ra sao? Một cơ chế kép hoạt động và làm

xuất hiện tác động đặc hiệu của hormon này. Trong các tế bào mà aldosteron hoạt động, loại trừ cortisol và corticosteron, có enzym  $11\beta$ -hydroxysteroid - dehydrogenase đóng vai trò oxy - hóa chức năng alcohol ở vị trí 11 của corticosteroid và chuyển cortisol thành cortison. Chức năng oxo ở vị trí 11 ngăn không cho steroid cố định trên thụ thể protein của aldosteron. Trái lại, chức năng hydroxyl ở vị trí 11 khiến cho nó không trở thành cơ chất của enzym dehydrogenase vì enzym này đã phản ứng với chức năng aldehyd ở C18: nó đã được che đậy đối với dehydrogenase, nhưng không bị che đậy với thụ thể. Kết quả: chỉ aldosteron có thể cố định trên thụ thể I ở những mô liên quan đến vùng hoạt động của nó, tức là những mô có enzym  $11\beta$ -hydroxylase.

Các thụ thể màng có ái lực với aldosteron cao gấp 10.000 lần so với gắn cortisol, ở cùng một nồng độ. Trong một vài giây, các thụ thể đó chuyển đi thông tin hoạt hóa tới chất trao đổi natri và kali, khiến  $\text{Na}^+$  ra khỏi tế bào vào huyết tương, làm tăng sự tái hấp thu natri ở ống thận từ nước tiểu ban đầu, và làm kali đi ra nước tiểu.

<http://www.nhantriviet.com>

#### 5.4.3c. Tác dụng của aldosteron

Còn chưa biết hết tất cả các tác dụng này. Các tác dụng nhanh và chậm do hai hệ tải nạp mà ta vừa nghiên cứu chuyển đi, đều có cùng các cơ chế như nhau. Những cơ chế đầu phụ thuộc vào sự hoạt hóa trực tiếp các kênh, bơm hoặc enzym liên quan đến tái hấp thu natri; những cơ chế sau phụ thuộc vào sự tổng hợp các phân tử protein tương ứng mới, do hoạt hóa quá trình phiên mã nhiều protein ở màng, nhất là các protein của chất trao đổi natri và kali.

#### 5.4.4. Chất thuộc tít digitalin nội sinh

Một chất nội sinh có lẽ có bản chất steroid, gắn với một protein vận chuyển, cố định trên một vùng ở phần ngoại bào của bơm natri và kali và ức chế bơm này, giống hệt ouabain tác động. Phân tử này được tiết ra từ tuyến dưới đồi, vô thương thân và từ rau thai khi có thai. Khi chất đó tiết ra mạnh sẽ gây tăng huyết áp ác tính, đôi khi xảy ra ở phụ nữ có thai. Ở ống gần, chất này ức chế bơm natri mạnh gấp 10-

30 lần ouabain, làm tăng tiết natri. Trong tế bào cơ và huyết cầu, nó làm tăng natri ở bào tương. Do đó sẽ hoạt hóa trao đổi  $\text{Na}^+ / \text{Ca}^{2+}$ , vì tế bào muốn dừng sự trao đổi này để thoát khỏi hiệu tượng tăng natri, nhưng khi calci vào sẽ kích thích sự co cơ trơn của mạch, nên làm tăng huyết áp động mạch.

### 5.4.5. Vasopressin

#### 5.4.5a. Cấu trúc và sự tạo thành

Vasopressin, hay hormon chống bài niệu (ADH) là một peptid có 9 gốc. Ở người, có một gốc arginin ở vị trí 8. Ở lợn, có một gốc lysin ở vị trí 8, cũng hoạt động ở người. Hormon được tạo ra ở tuyến dưới đồi, và trong tuỷ thượng thận với lượng ít hơn, dưới dạng tiền - chất, được các *protease* tách thành 3 phần: hormon, một protein có 95 gốc acid amin gọi là neurophysin, và một glycopeptid ở đầu C tận có vai trò chưa rõ.

Tuyến dưới đồi tiết trực tiếp một phần hormon, đi tới các trung tâm thần kinh lân cận một phần khác đi vào khoảng của dưới đồi - tuyến yên, tới thùy trung gian của tuyến yên. Phần còn lại di chuyển dọc các axon của các neuron nối tuyến dưới đồi với thùy sau tuyến yên, ở đó tập chung đa số các hormon này.

#### 5.4.5b. Kích thích tiết vasopressin

Vasopressin được tiết ra sau khi tuyến dưới đồi nhận các thông tin phản xạ thần kinh từ các thụ thể cảm áp của tâm nhĩ tới, phát hiện huyết áp cao làm tăng tâm nhĩ. Các thụ thể thẩm thấu ở tuyến dưới đồi và thùy sau tuyến yên phản ứng với sự tăng kali huyết hoặc giảm natri, gây tiết vasopressin qua đường thần kinh. Thông tin thứ hai được giải phóng từ các luồng này vào tế bào tiết, chính là ion  $\text{Ca}^{2+}$ .

Vasopressin đi tới các thụ thể trên màng sinh chất của tế bào đích:  $\text{V}_1$  và  $\text{V}_2$ . Loại đầu ở tế bào cơ trơn, tế bào gan, tim, thùy trước tuyến yên. Chúng gắn với một protein G, làm chuyển động hệ thống *phospholipase C* và calci, gây co cơ trơn của mạch. Tế bào tim có thụ thể

$V_1$ , ảnh hưởng đến nhịp tim đập. Thu thể  $V_1$  có ở màng sinh chất của tế bào thuộc phần cuối của quai Henle, nhất là tế bào ống góp của thận. Chúng giải phóng AMPc trong bào tương, hoạt hoá *protein - kinase A* và phosphoryl - hóa một kênh cation đưa natri vào qua cực. Tiếp theo là nước đi vào. Bơm natri và kali loại bỏ natri và nước thừa qua cực, vào mạch máu. Không có Vasopressin sẽ bị đại tháo nhạt. Trái lại, một số u tiết vasopressin gây tái hấp thu nhiều nước bất thường.

## 5.5. CÁC THỂ TĂNG HUYẾT ÁP ĐỘNG MẠCH VÀ CÁC HỘI CHỨNG LIÊN QUAN ĐẾN NHỮNG HORMON ĐÃ NÊU TRÊN.

### 5.5.1. Định nghĩa tăng huyết áp động mạch

Một người trưởng thành bị tăng huyết áp, khi áp lực tâm thu tăng trên 21 kPa và áp lực tâm trương trên 12,6 kPa. Đó là một hội chứng có nhiều nguyên nhân và khó đủ chứng cứ, và không dễ nghiên cứu thực nghiệm.

<http://www.nhietrofi.com>

Tăng huyết áp gây ra những biến đổi giải phẫu của thành động mạch, chủ yếu là động mạch nhỏ và trung bình. Nhiều yếu tố tăng áp dẫn đến gây tăng huyết áp mạn tính. Thành mạch dày lên, cứng hơn, kém đàn hồi hơn, xơ hơn. Lòng mạch nhỏ lại. Tế bào cơ trơn biến đổi, trở nên đa bội, nghĩa là có nhiều nhân giống tế bào cơ vân. Như vậy, thành mạch đủ điều kiện để sinh ra xơ vữa động mạch, một tổn thương nặng của hệ động mạch. Tăng huyết áp tạo thuận lợi cho xơ vữa động mạch và xơ vữa động mạch lại tạo nên cho tăng huyết áp.

### 5.5.2. Mô hình thực nghiệm

Nghiên cứu ở người không đủ để hiểu sinh lý bệnh học của bệnh này, nên người ta quay sang thực nghiệm ở động vật. Những mô hình gần với thực tế nhất là chuột cống tăng huyết áp từ dòng di truyền, nhờ lựa chọn chuột có áp lực động mạch cao hơn trung bình và lai ghép chúng nhiều lần. Các vật này vừa có yếu tố di truyền gặp ở đa số bệnh nhân vừa có triệu chứng xuất hiện từ từ. Mặc dù thế, điểm khởi đầu của bệnh còn chưa rõ. Những kết quả nghiên cứu sơ bộ cho thấy:

trong một số trường hợp có tăng tiết catecholamin hoặc tăng nhạy cảm với hormon này, hoặc lại thấy màng sinh chất tăng thẩm ion calci, không chỉ trong tế bào cơ trơn mà ngay cả trong các tế bào khác như hồng cầu. Đó là do các đột biến liên kết với nhau, có đặc điểm di truyền, nhưng khó chỉ rõ một gen xác định. Ở người, có thể điểm xuất phát là khỏe, và các điều kiện sống đặc biệt là dùng quá nhiều clorur natri, sẽ làm các tổn thương xuất hiện dần. Đó là một bệnh do nhiều yếu tố gây ra.

### 5.5.3. Nguyên nhân gây tăng huyết áp

Trong gần 90% trường hợp tăng huyết áp ở người, không tìm thấy nguyên nhân chính xác. Nhóm này gọi là tăng huyết áp "vô căn". Đánh giá lượng hormon hoặc các yếu tố tăng áp trong máu không đủ thông tin chắc chắn về bệnh sinh. Thí dụ: nồng độ renin tuần hoàn cao trong 1/3 trường hợp, bình thường trong 1/3 và giảm trong 1/3 trường hợp khác. Một nửa số này nhạy với lượng clorur natri ăn vào, nên chế độ ăn không muối đã cải thiện được tình trạng. Trong trường hợp này, tăng huyết áp *phụ thuộc sử dụng muối* điều kiện sống của đương sự đã gây ra bệnh. Tuy nhiên, có một tỷ lệ cao tăng huyết áp không phụ thuộc sử dụng muối mà liên quan đến gia đình, nếu lên nguyên nhân do di truyền.

Trong chừng 10% trường hợp, đã chứng minh được nguyên nhân ở thận, xác nhận tầm quan trọng của thận trong việc duy trì áp lực động mạch. Các tổn thương thận gây bệnh là: viêm thận, thận đa nang, hẹp động mạch thận gây tăng huyết áp. Có một số trường hợp tăng huyết áp thứ phát sau một nguyên nhân nội tiết như: tăng aldosteron tiên phát (u vùng cầu của vỏ thượng thận tiết ra aldosteron tạo thành bệnh Conn), u tế bào ưa chrom (u tuỷ thượng thận tiết adrenalin), cường giáp, hẹp động mạch chủ.

Hiện nay, còn tranh cãi về bệnh sinh các thể vô căn. Các tiến bộ lớn về điều trị những năm gần đây, kết hợp kinh nghiệm với sinh lý bệnh học, đều dựa trên việc dùng các chất ức chế một số chất tăng áp và việc hoạt hóa các hệ thống gây giãn mạch, thí dụ: những chất can thiệp vào hệ renin - angiotensin (hoặc bằng cách ức chế enzym



chuyển, hoặc có khuynh hướng trung hoà chính *renin*); tác động đến sự giải phóng ion calci trong cơ bằng cách dùng chất ức chế chọn lọc thụ thể hoặc kênh ion, các chất ức chế  $\alpha$  hoặc  $\beta$  trong trường hợp của catecholamin, chất đối kháng với aldosteron; hoặc ngược lại, dùng chất giúp tăng giải phóng NO bên cạnh tế bào cơ trơn, nhằm che giấu ion calci.

## 5.6. XƠ VỮA ĐỘNG MẠCH

Bệnh này phối hợp nhiều tổn thương khu trú ở thành động mạch với sự xuất hiện một chỗ xơ cứng: thành động mạch cứng lên, mất cấu trúc cơ, không căng lên khi có sóng tâm thu, trở nên giòn và dễ vỡ. Tổn thương vừa động mạch chính gốc thường nhỏ, lan toả toàn bộ động mạch nhất là mạch lớn. Kích thước chỉ sợi kính hiển vi mới rõ. Chúng có thể xuất hiện rất sớm trong cuộc đời, và thoái lui trong một số trường hợp. Giống như tăng huyết áp, xơ vừa động mạch phát triển âm ỉ chậm chạp, nên nhiều cứu thực nghiệm không dễ.

### 5.6.1. Bất thường về hóa sinh tại chỗ

Đầu tiên, tổn thương vừa động mạch tại chỗ chỉ là một "vết lipid", nơi lắng đọng triglycerid và cholesterol trong một số tế bào cơ trơn và mô bao quanh tế bào, dưới dạng một đường trắng dài vài mm. Điều này làm người ta chú ý đến vai trò của lipid, nhưng không thể khẳng định rằng lipid đã tồn đầu tiên và là điểm xuất phát của sự bất thường. Khó biết được chính xác tổn thương bắt đầu ra sao.

Giai đoạn sau, xuất hiện các sợi ở nơi đọng lipid. Đó là các "màng sợi" lỏng lẻo, dày, bắt đầu nổi lên trong lòng động mạch. Sợi có bản chất collagen. Quanh tế bào cơ đang phân chia mạnh, luôn có lipid đọng lại, ngoài ra lại còn xuất hiện một đệm liên kết. Điều đáng chú ý là các bản đàn hồi ở trong bị thoái hóa hoặc mất đi. Do đó tế bào cơ trơn bắt đầu xâm nhập vào vùng ngay phía dưới tế bào nội mô.

Ở giai đoạn cuối cùng, màng sợi dày hơn, lan ra lấn sâu vào lòng mạch, đôi khi lẫn cả muối calci, lại thêm có vùng bị hoại tử hoặc chảy

máu. Diện tích tiếp xúc với máu mất tế bào nội mô, các tế bào này chết đi hoặc co rút lại. Diện tích đó bị máu xói mòn, tạo ra một điểm lý tưởng để tạo thành huyết khối, tăng cường khả năng tắc mạch, và có thể giải phóng các cục đông (nguyên mạch). Thời gian kéo dài mỗi giai đoạn khác nhau tùy vị trí và mức độ nặng của bệnh cảnh chung.

### 5.6.2. Các yếu tố hóa sinh chung

Xơ vữa động mạch phụ thuộc rất nhiều yếu tố khởi phát khiến cho việc hiểu sinh lý bệnh của nó khá khó khăn. Bệnh thường gặp hơn ở giới nam, tần suất tăng theo tuổi, tăng huyết áp động mạch càng tạo thêm điều kiện (bệnh này cũng gây tăng huyết áp). Bệnh được khởi động bởi chế độ ăn uống gây xơ vữa, trong những điều kiện thực nghiệm ở động vật, khi mắc sai lầm kéo dài về dinh dưỡng ở người. Hút hay gặp bệnh ở người tăng cholesterol huyết nhất là khi phần cholesterol liên kết với lipoprotein LDL (LDL - cholesterol) tăng, như nhiều công trình nghiên cứu thống kê ở nhiều nhóm dân lớn đã chứng minh. Phần cholesterol do lipoprotein HDL (HDL - cholesterol) vận chuyển thì không ảnh hưởng tới xơ vữa. Những người bị tăng cholesterol huyết gia đình sẽ phát bệnh sớm hơn rất nhiều, trong thập niên thứ nhất hoặc thứ hai của cuộc đời.

Tác dụng gây xơ vữa của các chất độc lên tế bào nội mô khiến người ta thấy các tế bào này không bền. Tăng vitamin D làm tế bào bị co rút, rồi xuất hiện tổn thương xơ vữa. Yếu tố gây viêm serotonin ở nồng độ cao cũng gây hiện tượng này; chứng tỏ mối liên quan giữa viêm và xơ vữa động mạch. Homocystein nồng độ cao cũng gây độc với tế bào nội mô. Trong bệnh homocystein - niệu bẩm sinh, do đột biến bất hoạt của enzym *cystathionase*, sinh ra xơ vữa động mạch sớm. Nghiện thuốc lá cũng tạo thuận lợi cho bệnh, vì hắc ín của thuốc có thể gây đột biến. Đái tháo đường cũng góp phần gây xơ vữa.

### 5.6.3. Các lý thuyết giải thích

Tất cả đều là một phần của sự thật, nhưng không đủ để giải thích toàn bộ. Thường hay gặp các mảng xơ ở các chỗ mạch rẽ đôi, và ở những nơi mà dòng máu tâm thu đập vào. Tổn thương này sẽ gây

một hội chứng viêm, lúc đầu thì khu trú, rồi lan ra do các yếu tố hoạt hóa (interleukin, eicosanoid) tác động. Mô tổn thương sẽ hoạt hóa các yếu tố của hệ thống tiếp xúc, các yếu tố đông máu, nhất là tiểu cầu. Tiểu cầu sẽ dính kết vào phần dưới - nội mạc. Bạch cầu đơn nhân hoặc đại thực bào cũng dính gần vào đấy. Tiểu cầu hoạt hóa cũng giải phóng nhiều yếu tố mà nó mang như EGF, PDGF, TGF $\beta$ . Các yếu tố này đi tới các thụ thể trên màng tế bào cơ trơn, làm cho các tế bào đó phân chia nhiều lần, gây tăng sản mô, gọi là "màng xơ vữa". Tiểu cầu còn tiết ra một enzym thuộc nhóm *elastase* có thể tiêu hủy được bản thân ở trong. Tế bào đơn nhân mới gắn vào tổn thương cũng tiết ra một *elastase*. Hoạt động của *elastase* tiểu cầu và động mạch tăng theo tuổi song song với tần suất của bệnh, và càng mạnh ở người đã có vữa động mạch rồi.

Tổn thương nội mô càng lan rộng và nặng ở người có quá nhiều cholesterol trong máu, nhất là LDL - cholesterol và giảm HDL - cholesterol. Chưa rõ liên quan giữa cholesterol với tổn thương của thành động mạch. Có lẽ các dẫn xuất oxy hóa của cholesterol độc với tế bào nội mô. Còn phải thêm rằng: khi cholesterol huyết cao, đại thực bào sẽ giữ rất nhiều hạt lipid, bào tương đầy hạt này và các hốc chứa cholesterol, thành hình ảnh các tế bào "có bọt" (khi nhìn dưới kính hiển vi thấy hình các bọt). Các tế bào này làm cho lipid xâm nhập động mạch. Lipoprotein LDL bị oxy hóa làm cho bạch cầu đơn nhân xâm nhập thành mạch. Một bệnh di truyền nhằm sắc thể lặn, hiếm, gọi là **phytosterol - huyết**, do rối loạn chuyển hóa và bài xuất các sterol thực phẩm nguồn gốc thực vật, thể hiện ở các căn lipid đông ở thành động mạch và ở vầng ở gân, và bị xơ vữa động mạch nặng ngay những năm đầu đời.

Có một lý thuyết hấp dẫn cho rằng tất cả tế bào cơ trơn trong một mảng vữa đều xuất phát từ một tế bào ban đầu duy nhất, phân chia nhiều lần tạo thành một dòng tế bào. Đó là một clon tế bào, có thể so sánh với một dòng tế bào ung thư trong cùng một khối u. Đặc điểm đơn clon này được xác định qua thực nghiệm. Sự phân bố giống nhau của các *isoenzym glucose - 6 - phosphat - deshydrogenase* trong tất cả các tế bào của một mảng vữa. Tế bào bình thường cũng chứa

các isoenzym A và B, còn tế bào cơ trơn trong một mảng xơ vữa chỉ chứa một trong hai isoenzym, hoặc A hoặc B. Tác dụng gây xơ vữa của khối thuốc lá cung cấp những chất gây đột biến, thể hiện ở đặc điểm đơn clon của tế bào bị tổn thương, chứng tỏ rằng từ một tế bào ban đầu đã xảy ra hàng loạt gián phân, như trong u ác tính.

#### 5.6.4. Vai trò ưu thế của lipoprotein và cholesterol - huyết trong sự nảy sinh vữa động mạch

Chính các nghiên cứu dịch tễ học trên nhiều quần thể người rộng lớn đã chứng tỏ mối liên quan rất rõ rệt giữa rối loạn lipoprotein - huyết với xơ vữa động mạch. Những công trình đó mang tên nơi đã tiến hành: Framingham, Helsinki, Munich, Asakikawa, Nancy v.v... Tất cả đều nêu rõ: những người có bất thường về vận chuyển cholesterol trong máu (tăng cholesterol - huyết, cấu trúc bất thường của các protein vận chuyển hoặc của các thụ thể tế bào, không có hoạt động của các enzym thoái hóa cholesterol, tăng triglycerid - huyết) đều gặp rất nhiều nguy cơ xơ vữa động mạch, còn những người khác ít bị hơn nhiều (trừ trường hợp bệnh Wilson và bệnh homocystin - niệu đã nêu trên). Những đột biến của thụ thể LDL gây tăng cholesterol - huyết gia đình.

Yếu tố di truyền, một trong các đặc điểm của xơ vữa động mạch, đã được tìm hiểu qua vấn đề: liệu có mối liên quan giữa đặc điểm di truyền của các apolipoprotein - huyết đóng vai trò vận chuyển lipid, nhất là cholesterol, với xơ vữa động mạch hay không? Nồng độ nhiều loại apolipoprotein huyết thường khác nhau theo đối tượng: Vậy những khác nhau này có bản chất di truyền và có thể giải thích sự lắng đọng cholesterol không? Một số apolipoprotein có biểu hiện đa dạng, một số biến thể di truyền của chúng phải chăng có giảm hoạt động, khiến cho lipid xâm nhập thành động mạch?

Lipoprotein(a) hay gặp trong máu những người bệnh tim mạch, và trong các mảng vữa động mạch. Nó có cấu trúc rất gần với LDL, và còn có ở đó một apolipoprotein riêng, apolipoprotein (a), cấu trúc tương tự plasminogen, tiền chất của plasmin. Nó gây xơ vữa do khả năng gắn vào các proteoglycan của thành động mạch, thu hút đại thực

bào, các tế bào này lại biến thành tế bào có bọt tại chỗ. Apolipoprotein (a) tương tự plasminogen nên ức chế cạnh tranh không cho plasmin gắn vào fibrin, ngăn hiện tượng đông máu trong lòng mạch tạo thuận lợi hình thành huyết khối tại chỗ.

Lại có biểu hiện đa dạng của gen apolipoprotein E (3 allele: E<sub>2</sub>, E<sub>3</sub>, E<sub>4</sub>). Người thuộc nhóm E<sub>4</sub> rất hay tăng cholesterol - huyết. Apolipoprotein E có vai trò cố định LDL lên thụ thể màng của nó. Apolipoprotein E<sub>4</sub> cố định kém hơn. Có thể apolipoprotein A<sub>1</sub> lại bảo vệ con người khỏi bị tăng cholesterol - huyết.

### 5.8.5. Sinh học về biến chứng của xơ vữa động mạch

Có hai loại biến chứng: loại 1 là tổn thương động mạch, ở đó không có tế bào nội mô hoặc tế bào này hư hỏng nặng, khiến cho huyết khối tại chỗ lan rộng, càng nặng ở nơi không có các nhánh mạch bên có thể thay thế đường tuần hoàn chính bị tắc, tức là động mạch vành tim và mạch não. Loại thứ 2 là biến chứng do thành động mạch mất tính đàn hồi trở nên giòn yếu dần dần, lòng mạch nhỏ lại và huyết khối. Tất cả tạo điều kiện tăng huyết áp. Thành mạch cứng, yếu đi, dễ vỡ, có thể đột ngột mở ra: đó là phình động mạch chủ. Nó cũng có thể chậm chạp rạn nứt, làm máu thoát vào mô lân cận: đó là trường hợp "nhũn não".

Điều trị làm giảm vữa động mạch hoặc ngăn nó xuất hiện, ngăn ngừa biến chứng, bao gồm chế độ dinh dưỡng tránh quá nhiều cholesterol, glucid (glucid có thể biến thành lipid). Một số acid béo không bão hoà được tiếng là làm giảm tạo cholesterol. Cũng đề nghị dùng thuốc cải thiện sức đề kháng của mao mạch, tiểu động mạch, tĩnh mạch: flavonoid, terpen gốc thảo mộc. Chúng có hai tác dụng: là chất bảo vệ cơ học của thành mạch bằng cách cố định trực tiếp, lại là chất chống oxy - hóa, phá các gốc tự do có oxy độc với mô liên kết. Tác dụng chống oxy - hóa này cũng dùng trong điều trị để giảm lượng lipid oxyd - hóa do các lipoprotein vận chuyển, nhất là các oxyd dẫn xuất của cholesterol. Đó là cách hiện đang thử điều trị ít nhiều có hiệu quả bằng cách dùng lâu dài vitamin C hoặc E,  $\beta$  caroten, probucol vốn là chất ức chế tổng hợp cholesterol vừa là một chất chống oxy - hóa.

## Chương 6

# BỆNH CỦA TIM: BỆNH DI TRUYỀN VÀ MẮC PHẢI, SUY TIM, PHỤ

*Hoàng Văn Sơn*

Bệnh tim phụ thuộc rất nhiều vào bệnh lý của mạch máu, như tác động của tăng huyết áp đến chức năng tim hoặc ảnh hưởng của xơ vữa động mạch lên tính thấm của động mạch vành tim. Trong chương này sẽ mô tả sinh bệnh học của nhồi máu, sinh bệnh học của suy tim, xem xét một số bệnh tim: bệnh bẩm sinh, bệnh van tim, màng ngoài tim.

<http://www.stsharif.com>

### 6.1. NHỒI MÁU CƠ TIM

#### 6.1.1. Hoạt động của cơ tim

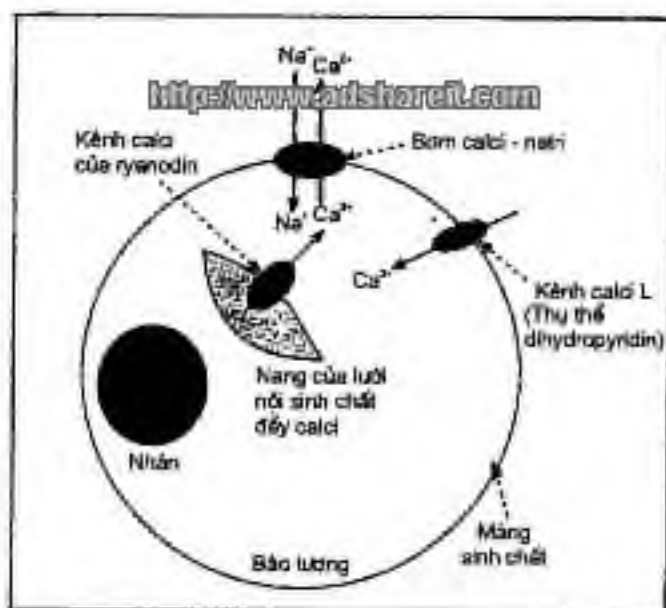
Tim là một cái bơm mạnh bằng cơ rỗng, thành tim từ trong ra ngoài gồm: một lớp tế bào nội mô (màng trong tim), một lớp dày tế bào cơ có bản chất trung gian giữa cơ trơn và cơ vân (cơ tim) và một lớp mô liên kết (lá tạng màng ngoài tim). Tế bào tim hình trụ, có một nhân, giàu ty thể. Chúng có một màng sợi cơ dày và một hệ hình ống ngang khá phát triển, giúp các chất chuyển hóa, nhất là ion calci đi qua nhanh. Tế bào cơ tim hoạt động tự động, nhịp nhàng, không hạn định. Chúng co lại một cách đồng bộ dưới ảnh hưởng của hệ thần kinh nội tại, và được hệ thần kinh ngoại lai (giao cảm, phó giao cảm) cũng một số hormon kiểm soát để thích nghi với stress hoặc gắng sức. Giữa những tế bào cơ tim có các kết nối hết sức phát triển khiến các tế bào này có thể cùng đập. Đập một cách tự động nhờ một cơ chế hóa học dựa trên sự hiện diện của ion calci trong bào tương tế bào cơ tim.

### 6.1.2. Trao đổi ion ở màng tế bào cơ tim

Khi tế bào cơ tim bị kích thích, các ion sẽ trao đổi cực kỳ nhanh qua màng sinh chất, gây sự kích thích nhịp nhông và hoạt động điện tổng thể của tim. Màng tế bào cơ tim là lưỡng cực: một bề mặt tích điện dương, mặt kia tích điện âm, do sự phân bố các ion kim loại tạo ra. Sự phân bố này thay đổi khi ion đi qua các protein đặc hiệu xuyên màng. Có ba cách sắp xếp protein để ion đi qua màng tế bào cơ tim. Đầu tiên là các kênh: đó là những ống sắp xếp bên trong một protein xuyên màng. Khi kênh mở, các ion đi qua theo chiều gradient nồng độ: natri từ ngoài vào trong tế bào, kali từ trong tế bào ra ngoài, calci từ ngoài vào trong, clorur từ ngoài vào trong. Mỗi kiểu kênh chỉ nhận biết ion đặc hiệu với kênh và chỉ cho ion này qua. Các kênh "đơn giản" này thuộc hai tít: kênh phụ thuộc thế hiệu mở ra khi thế của màng khác nhau một trị số nhất định; kênh có cửa chỉ cho ion qua khi cửa mở. Các bơm là những protein xuyên màng cho phép ion đặc hiệu đi qua thành tế bào theo chiều ngược với gradient nồng độ và tiêu thụ năng lượng. "Bơm"  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$  sử dụng ATP bào tương và chuyển nó thành ADP. Khi ATP cố định vào sẽ làm thay đổi cấu hình của protein - bơm, giống khi ta đẩy thì cửa quay ở lối vào sẽ quay. Bơm đẩy một ion ra và cho một ion khác vào thay. Thí dụ: bơm natri và kali đẩy ba ion natri ra và cho hai ion kali vào trong tế bào, tiêu thụ một phân tử ATP, chiếm 1/3 năng lượng tiêu thụ của một tế bào bình thường. Tế bào tim cũng có một bơm khác trao đổi giữa calci và ion  $\text{H}^+$ . Các chất trao đổi hai chức năng cũng giống các bơm, trao đổi ít nhất hai ion, nhưng không tiêu thụ năng lượng: ion nhiều nhất đi qua màng tế bào theo chiều gradient giảm bớt, tạo ra năng lượng đủ để ion kia đi chuyển theo chiều ngược lại. "Bơm"  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$  cho ra một ion calci và cho vào ba ion natri.

Mỗi cách: bơm, kênh hoặc chất trao đổi được hoạt hóa (mở hoặc ức chế (đóng) bởi các chất tự nhiên hoặc nhân tạo đặc hiệu, có thể dùng làm thuốc điều trị, như digitalin ức chế bơm  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ , ouabain chọn các chất trao đổi  $\text{Na}^+/\text{H}^+$ ,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+/\text{Cl}^-$  và các kênh natri phụ thuộc thế hiệu của ống thận.

Một hệ thần kinh tự chủ điều khiển sự co bóp của tim, đi từ một “nút” tế bào thần kinh ở vách tâm nhĩ phải. Ion calci là chất kích thích các sợi cơ co bóp. Khi bắt đầu tâm thu, calci đi qua các ống ngang rất nhanh chóng, rồi lại bị tổng ra ngoài trong thì tâm trương. Lúc nghỉ, lượng ion natri trong bào tương ít hơn 30 lần, ion calci ít hơn 10.000 lần so với bên ngoài tế bào. Điện thế khác nhau ở bên này so với bên kia màng là  $-90\text{mv}$ , phía trong là âm. Hiện tượng khởi đầu là mở các kênh natri nhanh, kèm theo mở các kênh calci nhanh, gây khử cực của màng tới  $-60\text{mv}$  và xuất hiện thế đầu tiên, nhanh, mở kênh calci thứ hai L nhạy với thế hiệu. Kênh L còn gọi là thụ thể của **dihydropyridin** vì được chất này cố định vào nó và chặn nó ở tư thế đóng. Kênh L tạo ra một lần sóng khử cực thứ hai mạnh hơn lần đầu. Ion calci vào bào tương sẽ mở các kênh calci của ryanodin nằm ở màng các nang của lưới nội sinh chất trơn vốn là nơi dự trữ calci nội bào (hình 6-1).



Hình 6.1. Các kênh và bơm calci



Calci trong các nang này đi vào bào tương rất nhiều, làm thay đổi cấu hình của troponin C, tách actin và myosin ra và cố định ATP trong khe hốc ở đầu phân tử myosin. Sự cố định này mở đầu việc actin di chuyển khỏi myosin gây ra co bóp, còn ATP được enzym ATPase của myosin thủy phân thành ADP và phosphate, cung cấp năng lượng cần thiết. Ngoài ra, trong tế bào cơ tim, ion calci cũng hoạt hóa enzym *MLC-kinase* phụ thuộc calmodulin, như trong cơ trơn. Enzym *kinase* này phosphoryl - hóa chuỗi nhẹ của myosin khiến cho nó có cấu hình mở để có thể cố định ATP. Như vậy, có hai quá trình hoạt hóa đồng thời khi tế bào cơ tim co, để chắc chắn hơn.

Cơ chế kích thích tự động sự co bóp như sau: các kênh phụ thuộc ryanodin không chỉ cho qua calci mà còn cho qua cả ADP-ribose vòng được tạo ra từ coenzym NADH trong tế bào tim. Lượng calci giảm đi trong bào tương sẽ hoạt hóa enzym *ADP-ribose-cyclase* có trách nhiệm tổng hợp nó. Dưới ảnh hưởng này, các kênh phụ thuộc ryanodin mở ra, ion calci xâm nhập bào tương, tế bào co lại. Nhưng calci quá nhiều sẽ cắt đứt việc tổng hợp ADP-ribose vòng, còn các phân tử đã được tổng hợp thì bị *phosphodiesterase* tiêu hủy. Thế là các kênh phụ thuộc ryanodin đóng lại. Ion calci bào tương hoạt hóa một *protein-kinase* phụ thuộc calmodulin khác, enzym này phosphoryl hóa để hoạt hóa phospholamban, một protein nhỏ 22 KDa có ở màng các nang của lưới cơ tương. Phospholamban được phosphoryl hóa lại hoạt hóa các bơm calci mạnh, làm cho calci đi vào các nang, thế là ngừng co. Calci bào tương giảm đi lại khởi động enzym *ADP-ribose-cyclase*, và cả quá trình lại tái diễn.

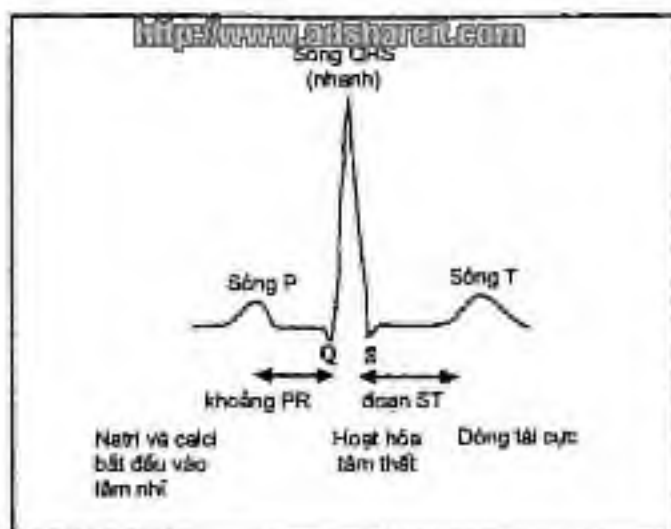
Để cho quá trình đi theo chu kỳ thì calci phải rời bào tương, không chỉ vào các nang mà còn đi qua màng tế bào nhờ chất vận chuyển  $Na^+/Ca^{2+}$ . Kết quả là natri lại đi vào. Bơm natri và kali sẽ tổng tất cả ion natri ra. Một kênh quan trọng khác kiểm soát kali đi vào, và tổng nó ra và gây hiện tượng tái cực màng.

### 6.1.3. Điện trường của tim và điện tâm đồ

Với tế bào tim, hoạt động điện hình như tự nó không có ảnh hưởng gì nhưng cũng đủ để tạo một điện trường lan đến lồng ngực.

Những biến đổi của điện trường này do những điện cực ở da thu được, và một điện kế ghi lại: đó là nguyên tắc của **điện tâm đồ**. Hoạt động điện phụ thuộc sự co bóp tế bào cơ tim, hình thái và cấu tạo của vách tim. Tế bào chết, vùng đầy chất vô định hình như mỡ liên kết sẹo hoặc mảng dạng tinh bột đều không phát điện. Vách tim biến dạng, phì đại tâm thất sẽ làm thay đổi cường độ và hướng của dòng điện. Điện tâm đồ ghi lại trung thực các rối loạn nhịp, nhất là khi do bệnh của hệ thần kinh nội tạng gây ra.

Hình 6.2 giải thích đường biểu diễn điện tâm đồ, dùng các chữ P, Q, R, S, T để gọi tên các biến đổi điện thế dương hoặc âm, tức là các "sóng". Sóng đầu tiên tương ứng với dòng natri và calci vào bào tương tế bào cơ tim nhĩ đầu tiên, khoảng PR tương ứng với sự truyền điện dọc bó His, phức hợp QRS tương ứng với sự hoạt hóa tâm thất và hoạt động của kênh L. Trong thời gian tâm trương, điện thế ổn định; đoạn ST bị xê dịch khi có bất thường về khử cực. Việc đặt điện cực có ảnh hưởng đến hình thái và các biến đổi của điện tâm đồ.



Hình 6.2. Điện tâm đồ đơn giản hóa

### 8.1.4. Cơ chế xuất hiện nhồi máu

Giảm cung cấp oxy sẽ gây thiếu oxy, ngừng cấp oxy dẫn đến không có oxy, còn thiếu máu cục bộ thì do ngừng cấp oxy và ngừng loại bỏ các phần tử độc hại do chuyển hóa yếm khí gây ra. Các chất này làm tổn hại mô, điển hình của thiếu máu. Triệu chứng bên ngoài của thiếu máu cục bộ: đau ngực, đoạn ST chênh trên điện tâm đồ, chụp điện quang thấy thallium 201 giảm cố định trong cơ tim, khám thấy các triệu chứng tổn thương chức năng tâm thất, khó thở, tim to, tiếng tim biến đổi. Thiếu máu cục bộ do tắc toàn bộ hoặc gần hết một động mạch vành gây ra, nhưng có nhiều dạng khác nhau về thời gian, về tuần hoàn bàng hệ, về vị trí. Vị trí này tùy thuộc nơi có mảng (hoặc nhiều mảng) vữa xơ gây bệnh.

Thử nghiệm gây tắc mạch vành ở chó đã cung cấp những thông tin quan trọng về cơ chế thiếu máu cục bộ, dữ liệu này có thể sử dụng cho người. Lượng oxy đi tới cơ tim quyết định lưu lượng mạch vành. Oxy đóng vai trò cố định các điện tử xuất xứ từ sự oxy hóa các cơ chất đặc biệt là glucose và acid béo, còn quá trình vận chuyển điện tử lại gắn với sự tạo thành năng lượng hóa học, nghĩa là tạo ra ATP từ ADP. Khi cơ thiếu oxy thì chuyển hóa ái khí chuyển sang yếm khí, cung cấp ít năng lượng hơn nhiều: cơ tim nghỉ ngơi gây ra suy tâm thất, nhưng còn phục hồi được. Tế bào cơ tim chống lại hiện tượng không có oxy tốt hơn tế bào thần kinh. Trong tế bào cơ tim không xảy ra phản ứng nào, nhưng nó không hoại tử. Chuyển hóa yếm khí dẫn đến việc  $Ca^{2+}$  đi vào tế thể. Ion này sẽ phức hợp với ATP vốn đã ít, và ngăn sử dụng ATP. Kết quả là tế bào bị tổn thương, ngày càng nhiều khi kéo dài không có oxy. Các chất chuyển hóa của glucid không được sử dụng vì không có oxy sẽ ứ đọng, đặc biệt là lactat vốn bình thường được thải qua gan. Do đó mô sẽ tiến tới bị toan hóa.

Vào thời điểm đó, enzym *xanthin - dehydrogenase* sẽ can thiệp. Enzym này chủ yếu ở trong tế bào nội mô mạch, bình thường có nhiệm vụ thoái hóa các base purin thành acid uric, bằng cách sử dụng coenzym  $NAD^+$ . Khi enzym ở trong tình trạng không có oxy, nó sẽ thay đổi cấu trúc và tính đặc hiệu enzym: nó sẽ tiếp tục oxyd hóa purin thành acid uric, nhưng không dùng  $NAD^+$  mà dùng trực tiếp

oxy phân tử, và nó trở thành enzym *xanthin - oxydase*. Phản ứng vẫn sinh ra acid uric, nhưng lại còn tạo thêm gốc tự do *superoxyd*. Trong rất nhiều trường hợp, sau trạng thái không có oxy là thời gian tái cấp oxy hoặc do cơ thất được loại bỏ, hoặc do tuần hoàn bàng hệ được thiết lập, trong khi đó, enzym *xanthin - oxydase* sản xuất nhiều *superoxyd*. Chất này vừa mới gặp các ion sắt 2 (*fero*) trong các mô, đã chuyển thành gốc hydroxyl, có tính chất phá huỷ mạnh các mô lân cận nơi nó tạo ra. Như vậy, chính trong thời kỳ tái cấp oxy mà các biến tượng hoại tử lại nặng nhất. Mô tim tự bảo vệ kèm để chống lại các gốc tự do, vì nó chỉ có một lượng hạn chế enzym *superoxyd - dismutase* hoặc *catalase*. Thử nghiệm trên động vật, đưa vào máu mạch vành các chất chống oxy hóa hoặc enzym *superoxyd - dismutase* khi đã loại được trở ngại, sẽ bảo vệ được vật. Hiện nay, đang có những thử nghiệm điều trị bằng chất chống oxy hóa đồng thời với điều trị loại bỏ tắc nghẽn.

Các gốc tự do oxy - hóa đặc biệt độc với các phospholipid màng. Hoại tử kèm theo phá huỷ màng sinh chất sẽ làm biến đổi tính thấm của tế bào. Các thành phần của màng sinh chất cũng như các cơ hoại tử đi vào máu. Trong nhiều năm, độc điểm này được sử dụng để phát hiện nhồi máu bằng cách định lượng các enzym ít nhiều đặc hiệu của cơ tim, như các isoenzym 1 và 2 của *lactat - dehydrogenase* hoặc enzym *creatin - kinase*: đo các enzym này trong máu bằng các kỹ thuật định lượng enzym. Còn các thành phần khác của cơ, miễn là hoà tan tức là của bào tương, cũng đi và máu tuần hoàn, nhưng không phát hiện được vì chưa có kỹ thuật nhạy để định lượng. Khuyết điểm của định lượng enzym ở chỗ cần thời gian từ khi bắt đầu nhồi máu đến khi hoạt độ enzym tăng đủ để đo được trong máu tuần hoàn.

Hiện nay, các kỹ thuật định lượng miễn dịch cho phép phát hiện sớm hơn một số thành phần của tim rất đặc hiệu như *troponin I*. Để có thể áp dụng các phương pháp hiện đại loại bỏ tắc mạch vành, cần phải chẩn đoán được trong vòng sáu giờ sau khi bắt đầu nhồi máu. Kỹ thuật miễn dịch có thể giúp cho chẩn đoán như vậy trong nhiều trường hợp: cũng có thể định lượng myoglobin trong máu. Tuy nó ít đặc hiệu hơn *troponin I* nhưng lại xuất hiện sớm, trung bình ba giờ sau khi bắt đầu nhồi máu.

Tuy người ta đã phát hiện thấy khả năng tái tạo một phần các tế bào cơ tim, nhưng đa số tế bào hoại tử và tự phân hủy sẽ được mô sợi thay thế. Lúc đầu vùng hoại tử là một ổ viêm, tạo ra mô sẹo liên kết. Tế bào đa nhân, tiểu cầu, đại thực bào xâm nhập vùng bệnh lý. Các nguyên bào sợi, bị hấp dẫn bởi peptid từ vùng nhồi máu và bởi các cytokin do tế bào viêm tiết ra, sẽ xâm nhập vùng này. **Angiotensin II** (hoạt hóa sự tạo thành TGF $\beta$ ), **endothelin** và **TGF $\beta$** , hoạt hóa sự tăng sinh của tế bào cơ tim, của nguyên bào sợi, của nguyên bào sợi cơ tim, collagen, fibronectin, proteoglycan, sẽ tạo thành sẹo. Sự tưới máu cơ tim trở lại sẽ kích thích tạo ra collagen gian bào (týp I) ở quanh tổn thương. Mô sợi nếu chiếm cả chiều dày của vách tim, có thể tạo thành phình mạch. Nếu nó rắn chắc, sẽ không co được, và không truyền được xung điện, thế là xuất hiện suy tim. Truyền dẫn điện của các tế bào lân cận sẽ kém, gây ra các bất thường trên điện tâm đồ. Điều trị bằng hydrocortison hoặc các dẫn xuất của nó có thể ức chế việc tổng hợp collagen của sẹo, làm cho sẹo nhồi máu mềm đi và có thể giãn ra được.

### 6.1.5. Hậu quả của nhồi máu, suy tim, loạn nhịp

#### 6.1.5a. Vị trí

Tùy theo vị trí, triệu chứng có khác nhau một ít. Khi liên quan đến những đường dẫn truyền thần kinh trong tim như bó His, sẽ xuất hiện loạn nhịp, bất thường về nhịp đập đồng bộ của toàn bộ cơ tim (Bloc nhánh).

Trong 1/4 trường hợp, bị viêm màng ngoài tim, khởi phát từ vùng bị nhồi máu. Ở một số bệnh nhân, có hiện tượng viêm mạnh. Viêm màng ngoài tim có thể chảy máu. Xuất hiện hội chứng Dressler: viêm màng ngoài tim mạnh, bạch cầu đa nhân xâm nhập nhiều, gây thoái hóa lan rộng. Có thể đó là do các gốc tự do tiết ra, ứ đọng fibrin gây sẹo. Xuất hiện hiện tượng tự miễn, chứng tỏ bị nặng.

#### 6.1.5b. Sinh bệnh học của suy tim

Khi tim không thể bơm máu với một lực đủ để tưới các mô, nhất là khi gắng sức, đó là suy tim. Trong đa số trường hợp, do bị suy cơ

tim. Nhưng có những trường hợp suy tim mà không tổn thương cơ tim, như động mạch chủ trào ngược trong viêm màng trong tim nhiễm khuẩn, suy chức năng do hẹp van ba lá, viêm màng ngoài tim cơ thất (bảng 6-1).

Khi máu ở trong tâm thất bị suy, áp lực tăng lên, tâm nhĩ và hệ tĩnh mạch phía trên đầy máu. Ngược lại, máu chảy kém trong hệ động mạch phía dưới, không tưới đủ các vùng ngoại biên, nhất là não, gây các rối loạn ở não (li bì, lú lẫn tinh thần), cơ (yếu cơ), thận (tưới máu không đủ làm giảm độ lọc natri và nước). Tổn thương tim trái đầu tiên ảnh hưởng đến phổi (khó thở, phù phổi), rồi lan ra cả hệ tĩnh mạch, với gan to, phù, tràn dịch màng phổi, cổ trướng. Suy tâm thất phải, ít hơn, cũng gây ứ đọng dịch trong toàn cơ thể, với khó thở, tím tái, gan to. Suy tim có thể liên quan đến sự khởi phát dòng máu tâm thu hoặc hiện tượng đẩy máu tâm thất ở tâm tương. Trường hợp đầu hay gặp nhất. Trường hợp sau phụ thuộc việc giãn tâm thất không hoàn toàn, nhất thời khi thiếu máu cục bộ, thường xuyên trong bệnh cơ tim phì đại hoặc trong viêm màng ngoài tim cơ thất.

<http://www.yhoc.vn>

#### 6.1.5c. Sinh bệnh học của bệnh phổi - tim

Mức độ khó thở phụ thuộc vào sự tăng huyết áp trong mao mạch phổi. Trao đổi khí trở nên khó vì ứ trệ và huyết áp. Tĩnh mạch phổi cũng ra có thể ép các phế quản nhỏ, làm thông khí khó khăn. Bệnh nhân cố tăng nhịp thở để bù vào việc trao đổi khí suy yếu. Da tím tái do không đủ oxy.

#### 6.1.5d. Sinh bệnh học của phù và tràn

Giảm tưới máu thận sẽ gây giảm lọc ở cầu thận, giảm tái hấp thu ở ống thận. Thu thể cầm áp của cầu thận nhận biết hiện tượng giảm áp, và giải phóng renin. Renin cũng tiết ra do ảnh hưởng của hệ giải phóng adrenalin. Renin khởi động sự can thiệp của hệ angiotensin. Angiotensin II làm co mạch ngoại biên, khiến bơm tim càng khó hoạt động, tạo vòng luẩn quẩn. Nó lại kích thích vỏ thượng thận tiết aldosteron. Aldosteron giữ natri và nước. Áp lực thẩm thấu của huyết tương tăng, phối hợp với ứ trệ, gây phù hoặc tràn.

Nồng độ arginin - vasopressin trong máu tăng ở người suy tim. Khi suy tim, peptid lợi niệu-natri của tâm nhĩ được tăng tiết, nhưng thụ thể của chúng lại kém hoạt động hơn, nên không thể hiện tác dụng bài xuất natri và nước có lợi. Người ta đã đề nghị định lượng các peptid này để tiên lượng suy tim, coi như một chỉ thị của sự kháng lại của cơ thể, khi peptid này tăng lên.

#### 6.1.5e. Suy tim sau nhồi máu

Di chứng của nhồi máu nặng hoặc không được điều trị là nguyên nhân chủ yếu gây suy tim. Nhồi máu ảnh hưởng đến tâm thất trái nhiều hơn tâm thất phải, nên hay gặp suy thất trái hơn. Nếu vùng nhồi máu lan rộng, sẽ ảnh hưởng tiêu cực đến công việc của tim.

### 6.1.6. Điều trị nhồi máu trên cơ sở hóa sinh

#### 6.1.6a. Làm tan cục huyết khối cấp cứu

Trong sáu giờ đầu nhồi máu, nếu có đông máu trong mạch vành, thì cục máu đông chủ yếu tạo bởi fibrin. Trong đa số trường hợp, tiêm *streptokinase* và chất hoạt hóa mô của plasminogen có thể làm tan cục máu, tái lập tuần hoàn. Hai chất này biến plasminogen thành *plasmin*, là một enzym tiêu protein thuộc nhóm *serin-protease*, có thể tiêu được, ngoài fibrin, cả các protein khác như fibrinogen lưu chuyển, các yếu tố đông máu, thrombospondin, fibronectin, laminin, một số collagen. *Streptokinase* cắt phân tử collagen typ III tương đối nhiều ở thành mạch. Kiểu thoái hóa này có thể tác động tai hại: nếu nội mô để enzym tiêu phân dưới - nội mô, dù yếu, thì có thể tạo một điểm chuẩn bị huyết khối mới. Do đó người ta khuyến khích dùng chất hoạt hóa mô của plasminogen, hơn là dùng *streptokinase*.

Bảng 6.1. Nguyên nhân chủ yếu của suy tim

SUY TIM TOÀN BỘ
Các bệnh van tim Hẹp van hai lá Viêm cơ tim lâu suy, nhiễm độc, nhiễm khuẩn (thấp khớp) Rò động-tĩnh mạch Tăng huyết áp động mạch Cường giáp trạng Beri - beri
SUY TÂM THẤT TRÁI
Viêm động mạch chủ Suy động mạch chủ Hẹp động mạch chủ Tăng huyết áp động mạch Nhồi máu cơ tim
SUY TÂM THẤT PHẢI
Hen kết chéo Các bệnh phổi mạn tính Tràn khí, xơ cứng <a href="http://www.adshoreit.com">http://www.adshoreit.com</a> Nghẽn mạch phổi khối đặc hoặc đông tụ trong động mạch phổi Các bệnh tim bẩm sinh (hẹp động mạch phổi) Phình động - tĩnh mạch Viêm màng ngoài tim cơ thất

### 6.1.6b. Các chất giãn mạch

Các chất ức chế enzym chuyển của angiotensin cho phép cải thiện tuần hoàn, giảm lực kháng với tim, tăng lực tim tổng máu tâm thu, đồng thời đưa việc tiết aldosteron về giới hạn bình thường, như vậy sẽ giảm được phù, đôi khi còn thêm tác dụng lợi niệu nữa. Dùng chất ức chế đặc hiệu (diphenyl- imidazol) để chặn thụ thể của angiotensin cũng là một hướng điều trị, vì nó ức chế sự tăng sinh tế bào và tổng hợp mô sợi do angiotensin II gây ra. Các chất giãn mạch nitro giải phóng NO vào cơ thể. Chúng có tác dụng điều trị giống như NO. Các chất đối kháng kênh calci làm hạ huyết áp, nhưng lại làm các hiện tượng nặng lên do tác dụng co sợi cơ âm tính hoặc do



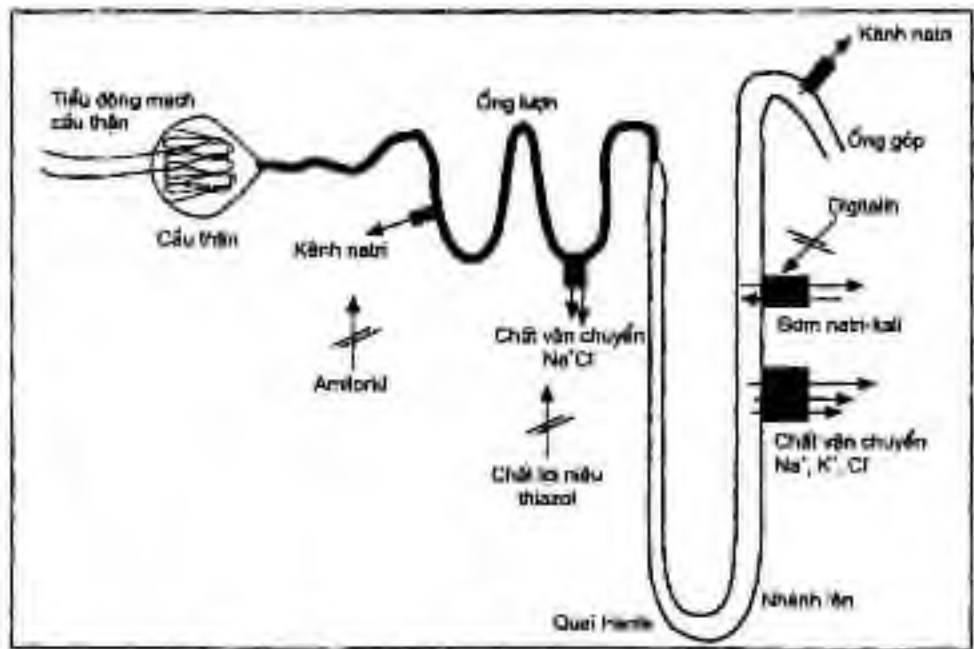
các kênh bổ sung mở ra để bù trừ cho việc đóng các kênh bị ức chế. Các chất hoạt hóa kênh kali khởi đầu cho sự tái cực (minoxidil, nicorandil), cũng có tác dụng hạ áp.

### 6.1.8c. Các chất lợi niệu

Các chất lợi niệu thẩm thấu như mannitol bị chống chỉ định, vì làm tăng khối lượng máu, tức là làm tăng hoạt động của tim. Các chất ức chế chất vận chuyển  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Cl}^-$  của tế bào biểu mô nhánh lên của quai Henle (furosemid) làm tăng bài xuất  $\text{Na}^+$  và  $\text{Cl}^-$ , làm cho nước tiểu đẳng trương như huyết tương. Chúng làm giảm sự tăng áp lực trong mao mạch phổi. Các chất ức chế chất vận chuyển  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Cl}^-$  của ống lượn (lợi niệu thiazid) làm tăng nồng độ  $\text{Na}^+$  và clorur của nước tiểu, nhưng lại gây bài xuất thứ phát  $\text{K}^+$  và ion  $\text{H}^+$  nên có thể làm giảm kali huyết. Amilorid ức chế kênh natri của ống lượn và ống góp, nên giảm sự tái hấp thu natri ở đó (hình 6-3). Spironolacton, ức chế việc gắn aldosteron vào thụ thể cytosol (xem ở 4.2), nên làm giảm sự tạo thành và đưa vào màng đích của kênh natri và các bơm natri-kali, do đó ức chế không cho kali mất đi.

### 6.1.8d. Phương thức tác dụng của các thuốc loại digital

Các thuốc này có phần steroid gắn với sao dưới hình thái glucosid. Chúng được tổng hợp và trữ trong lá một số thực vật sản xuất ra digitalin, digoxin hoặc ouabain, tùy từng loại. Người ta đã biết từ lâu tác dụng trợ tim, cơ sợi cơ dương tính của các thuốc đó. Chúng ức chế sự hoạt động của bơm  $\text{Na}^+$ - $\text{K}^+$ , tác động đặc biệt đến các bơm của tế bào cơ tim, cố định vào bơm này ở mọi nơi trong tế bào, nhất là ở cơ trơn của mạch. Sự cố định này có thể đảo ngược được. Sự ức chế đó kéo dài thời gian khử cực của tế bào cơ tim, như vậy kéo dài thời gian tăng nồng độ ion calci của bào tương, mà calci lại kích thích cơ. Vậy là hiệu quả cơ cơ dương tính, nhịp tim nhanh, năng lượng tâm thu được tăng cường. Tác dụng trực tiếp lên cơ trơn của mạch và trên thụ thể cảm áp góp phần cải thiện sự tuần hoàn.



Hình 6.3. Các vị trí tác động của chất lợi niệu trên thận ( / tác dụng ức chế)

**6.1.6e. Thuốc tác động đến các hệ giải phóng adrenalin và giải phóng dopamin cũng như các chất truyền tin thứ hai của chúng**

Ở bên trong tế bào, tác dụng của hormon trên việc tuần hoàn máu được thay thế bởi hai typ chất truyền tin thứ hai: AMPc và ion calci, vốn là các hormon bào tương thực thụ. Chất L (-) dobutamin, một amin giống thần kinh giao cảm, kích thích thụ thể giải phóng adrenalin  $\beta_1$  và  $\beta_2$ , tức là hệ AMPc, là một chất giãn mạch, có tác dụng co sợi cơ dương tính. Nó không kích thích thụ thể giải phóng adrenalin  $\alpha$  và thụ thể giải phóng dopamin. Cũng có thể tác động trực tiếp lên AMPc bằng cách đưa vào tế bào một chất ức chế đặc hiệu các enzym *phosphodiesterase* giữ vai trò thủy phân chất truyền tin thứ hai này, như vậy sẽ kéo dài và tăng tác dụng. Theophyllin là tổ tiên của loại chất này. Người ta đã dùng những chất ức chế tổng hợp hiện đại hơn, nhờ những hiểu biết khá nhiều về các *phosphodiesterase*, đó là các bipyridin: amrinon và milrinon. Các chất chủ vận của thụ thể

$\beta_1$  như các chất ức chế *phosphodiesterase*, chỉ có thể sử dụng trong thời gian ngắn để gây giãn mạch. Trái lại, các thuốc phong bế  $\beta$ , gắn đặc hiệu lên các thụ thể giải phóng  $\beta_1$ , có ở tim để ức chế chúng, có vẻ có tác dụng tốt khi dùng lâu dài hơn.

Người ta cũng dùng dopamin để giãn mạch, do nó cố định trên các thụ thể  $D_1$  và  $D_2$  sau synap hoặc  $D_2$  trước synap.

## 6.2. CÁC BỆNH TIM DI TRUYỀN KHÔNG PHẢI BỆNH VAN TIM

### 6.2.1. Bệnh cơ tim

Các bệnh đơn gen, di truyền mendel, tác động đặc hiệu đến cơ tim, gồm ba thể lâm sàng: phì đại, giãn, co thắt, đều được gọi là các bệnh cơ tim.

#### 6.2.1a. Bệnh cơ tim phì đại

Đây là một bệnh nhiễm sắc thể trội, gây ra do những bất thường của sarcomer (đơn vị sợi cơ vân), do các đột biến của protein cấu tạo sarcomer, nhất là của *myosin*. Có trên 30 đột biến vô nghĩa của gen chuỗi nặng  $\beta$  của *myosin* gây ra bệnh. Các đột biến của *troponin T* (nhiễm sắc thể 1), của *tropomyosin -  $\alpha$*  (nhiễm sắc thể 16) hoặc protein C (nhiễm sắc thể 11) cố định trên *myosin* đều có triệu chứng lâm sàng như nhau. Bất thường của sarcomer làm giảm tốc độ co tim, gây phì đại cơ để bù trừ. Có trên 40 typ đột biến tạo một kiểu hình chung, thể hiện ở một đứa bé hoặc một người trẻ có tim phì đại không rõ nguyên nhân, có thể phát triển thành suy tim. Bệnh có thể làm người trẻ chết đột ngột mà không có triệu chứng báo hiệu.

#### 6.2.2b. Bệnh cơ tim giãn

Hay gặp gấp hai lần bệnh trên, tần suất chừng 5 trường hợp trên 100.000 lần sinh. Đặc điểm: tởm thất giãn kèm theo suy chức năng, tiến tới suy tim xung huyết. Xét nghiệm mô học thấy có xơ cơ tim gian kẽ, lượng collagen tăng gấp đôi tạo thành các thớ khổng lồ. Ở

vách tim, lượng collagen typ I và III tăng gấp bốn, hoạt độ collagenase tăng gấp 30 lần bình thường. Tổng hợp collagen của cơ tim tăng rất mạnh, cơ chế còn chưa rõ, hoạt động collagenase tăng mạnh cũng không đủ để bù. Tế bào bị chèn ép phản ứng lại bằng cách phù lên, nhưng không có viêm. Bệnh do một gen ở nhiễm sắc thể 1, protein gây bệnh còn chưa rõ.

### 6.2.1c. Bệnh cơ tim cơ thất

Trong bệnh này, triệu chứng suy thất phải nổi trội, với phù, không khó thở. Thể hay gặp nhất: tăng sinh sợi đàn hồi màng trong tim hoặc viêm màng trong tim phổi thai. Đó là bệnh gia đình, phương thức truyền chưa rõ. Có những trường hợp không phải gia đình, có lẽ là nhiễm khuẩn. Thể tích thất trái tăng, ảnh hưởng đến van hai lá và van động mạch chủ. Triệu chứng xuất hiện ngay trong tử cung hoặc ít lâu sau đẻ ra. Xét nghiệm tổ chức học thấy đọng nhiều sợi collagen và elastin. Đó là yếu tố phân biệt quan trọng với thể bệnh trước. Chưa giải thích được sự tăng elastin.

<http://www.nhantriviet.com>

### 6.2.2. Bệnh tích glycogen và các bệnh do vách tim quá tải các phân tử bất thường

Bệnh tích glycogen gây các rối loạn tim do glycogen sẫm nhập, giống như trong tích glycogen ở cơ, tức là tích glycogen typ II và IV. Các bệnh do thoái hóa glycosaminoglycan, sphingolipid hoặc glycoprotein cũng có thể gây rối loạn chức năng tim, gây phì đại tim, vách tim dày lên do những phân tử vô định hình lắng đọng. Sự xâm nhập này cản trở sự dẫn truyền và cơ bóp tim.

## 6.3. CÁC BỆNH MẮC PHẢI CỦA CƠ TIM, VIÊM CƠ TIM

Viêm cơ tim đa số do nhiễm khuẩn. Các bệnh do một số chất hoặc hội chứng tác động đến cơ tim cũng gọi là viêm cơ tim. Triệu chứng gắn với triệu chứng các bệnh cơ tim tả ở trên.

### 6.3.1. Bệnh mắc phải khi thai nghén

Khi phát triển bào thai, có giai đoạn dễ nhạy cảm với nhiễm khuẩn, nhiễm độc. Rõ nhất là bệnh rubeon gây đục thủy tinh thể, điếc, cơn ồng động mạch, vẹo tâm nhĩ không liền, van tim bất thường. Nhiễm độc thalidomid gây bất thường ở chi, ở tim. Sử dụng lithi gây bất thường ở van ba lá. Mẹ bị lupus ban đỏ khi có thai sẽ gây bất thường của bố His ở đứa trẻ.

### 6.3.2. Viêm cơ tim nhiễm khuẩn

Nhiều tác nhân nhiễm khuẩn hoặc ký sinh vật có thể gây viêm cơ tim. Phản ứng miễn dịch chống các tác nhân này, khi đưa vào tế bào thì không chỉ ảnh hưởng đến ký sinh vật mà còn ảnh hưởng đến các thành phần tế bào. Đôi khi sẽ gây xơ, làm suy tim. Thí dụ: bệnh Chagas, hay gặp ở Nam Mỹ, là viêm cơ tim do trypanosoma cruzi gây ra.

### 6.3.3. Viêm cơ tim nhiễm độc

Ngộ độc cocain khiến cho sự kích thích của catecholamin kéo dài, gây quá tải ion calci ở tế bào, tạo ra tổn thương phổi và cơ thất tại chỗ sinh ra thiếu máu cục bộ. Một số thuốc có thể gây ra viêm cơ tim, hoặc trực tiếp hoặc do cơ chế cảm ứng tự miễn.

Tim lão hóa, giống như các mô khác, thể hiện ở sự giảm số tế bào hoạt động (tế bào cơ tim) và tăng dần các vùng xơ. Các kênh ion và thụ thể, nhất là thụ thể giải phóng adrenalin  $\beta$ , giảm số lượng và hoạt động. Ion calci vào tế bào cơ tim chậm lại. Giảm thích ứng với gắng sức, do các mạch lớn bị xơ, giảm giải phóng adrenalin.

### 6.3.4. Các viêm cơ tim khác

Bệnh cơ tim không rõ nguyên nhân ở trẻ em, dẫn tới suy tim, tiên lượng xấu. Triệu chứng giống bệnh tăng sinh sợi đàn hồi, không thấy các trường hợp bệnh gia đình.

**Bảng 6.2.** Các nguyên nhân chính gây viêm cơ tim nhiễm khuẩn hoặc nhiễm độc

<b>NHIỄM KHUẨN</b>	
Virus	Adenovirus, arbovirus, coxsackie, cytomegalovirus, viêm gan do virus, v.v...
Rickettsia	Sốt Q, sốt nổi mụn núi Rocheluses
Vi khuẩn	Tụ cầu, liên cầu, phế cầu, não mô cầu, brucella, bạch hầu, salmonella, v.v...
Mycobacterium	Lao
Xoắn khuẩn	Leptospira, bệnh Lyme, giang mai
Nấm	Candida, aspergillus, actinomyces
Ký sinh vật	Schistosomia, ấu trùng sán lợn, toxoplasma, histoplasma
<b>NHIỄM ĐỘC</b>	
Cocain, bleomycin, adriamycin, cồn ethylic, phenothiazin	
Antimon, chì, lithi, thủy ngân	
Glucocorticosteroid hay mineralocorticosteroid, catecholamin, methyl dopa	
Penicillin, sulfonamid, tetracylin, phenyl - butazon	
Carbon monoxyd	
<b>XÂM NHẬP</b> <a href="http://www.123doc.com">http://www.123doc.com</a>	
Thoái hóa dạng tinh bột (amyloidose)	
Tích glycogen (bệnh) (glycogenosa)	
Bệnh sarcoid (sarcoidose)	
Bệnh Gaucher	
Bệnh Fabry	
<b>NGUYÊN BẢO SỢI</b>	
Xơ hóa màng trong tim	
Tăng mô xơ dần hồi màng trong tim	
Viêm màng trong tim nguyên bào sợi Loeffler	
U carcinoid	
<b>BỆNH DO RỐI LOẠN VITAMIN</b>	
Berl - berl	
Thiếu vitamin PP	
Kwashiorkor	
Thiếu vitamin C	
Tăng vitamin D	

Tổn thương tim của bệnh sarcoid thường nặng. Nguyên nhân bệnh không rõ. Có các u hạt viêm trong tất cả mọi mô nhất là ở phổi. U hạt dẫn tới xơ. Ở tim, xơ sẽ làm giảm sức co của tâm thất. Hệ thần kinh nội tạng của tim cũng có thể bị xơ, gây loạn nhịp. Xơ phổi ảnh hưởng tới hoạt động của tim, tạo ra suy thất phải.

**Bệnh xơ màng trong tim** là một bệnh nhiệt đới ở Phi Châu, vách một hoặc hai tâm thất bị dày, mất sức co bóp gây suy tim, thường kết hợp viêm màng ngoài tim. Có thể có huyết khối trong tim. Màng trong tim bị xơ, nhiều collagen.

**Bệnh Kawasaki** được mô tả đầu tiên ở Nhật, là một bệnh viêm mạch toàn thể, bệnh căn không rõ, có thể có yếu tố tự miễn, gặp cả ở trẻ em và người trưởng thành. Biểu hiện sốt, ban da, rối loạn thị giác, một số trường hợp có viêm cơ tim, viêm màng ngoài tim hoặc cả hai. Phát triển phình động mạch vành, chứng tỏ việc tạo mô liên kết của mạch bị rối loạn sâu sắc. Tiên lượng dè dặt.

---

## 6.4. CÁC BỆNH CỦA MÀNG TRONG TIM VÀ VAN TIM

### 6.4.1. Hóa sinh về van và tiếng tim

Các van tim có nhiệm vụ ngăn không cho máu trở lại các khoang tim mà nó vừa rời. Van tim là mô liên kết không có mạch, chứa 70% collagen (typ I, III, và V), proteoglycan và glycoprotein. Thành phần hóa học của van đã được nghiên cứu rất nhiều vì trong bệnh thấp, van hay bị ảnh hưởng. Tế bào cơ tạo thành một vòng ở chỗ van gắn vào cơ tim, điều khiển một phần vận động của van, phần còn lại thì thụ động. Trên mặt tâm thất có một lớp sợi, trên mặt tâm nhĩ là một lớp mô liên kết thưa, xốp. Các mặt này do tế bào nội mô bao bọc. Các "dây" kiểu gân gắn các mặt tự do của van vào cơ, để đóng chặt van lại nhằm ngăn dòng máu trào ngược. Trong thời gian phôi thai, mặt trong van chứa một lượng nhỏ collagen của sụn.

### 6.4.2. Bệnh thấp

Bệnh thấp do nhiễm liên cầu nhóm A gây ra. Nó khởi phát chừng ba tuần sau khi bị viêm họng, có thể không biết được. Bệnh có

các triệu chứng cổ điển: sốt, hội chứng nhiễm khuẩn, viêm cấp các khớp lớn. Thực tế nó luôn luôn ảnh hưởng đến tim, ở mức độ khác nhau, có khi không phát hiện được bệnh tim trên lâm sàng, có khi các tiếng van tim làm lệch hướng, có khi lại là một suy tim nặng. Liên cầu trùng A có những glycoprotein màng (protein M) phát sinh miễn dịch. Các glycoprotein này có họ với một loạt protein của mô liên kết hoặc mô cơ, nhất là của tim, đặc biệt là với myosin và các protein của màng sợi cơ. Các kháng thể sinh ra chống lại glycoprotein vi khuẩn sẽ nhận biết các protein này của chủ thể, cố định vào đó, tạo ra phản ứng mô làm bạch cầu đơn nhân xâm nhập, khiến mô bị thoái hóa.

Trong thể điển hình nhất, thể Aschoff là u hạt được tạo ra như vậy. Nó xuất hiện ở cơ tim và tồn tại nhiều tháng. Ở van tim cũng xảy ra các phản ứng miễn dịch, đầu tiên là thoái hóa hyalin khiến cho bờ của van không đều (khi nghe, thấy tiếng thổi do máu quay trở lại) rồi sinh ra mô liên kết gây xơ, đôi khi còn bị calci hóa làm cho van hoạt động không ổn định. Kối loạn ở van có thể xuất hiện nhiều năm sau khi bị thấp. Bệnh cũng có thể lan đến màng ngoài tim, gây viêm màng ngoài tim. Như vậy ~~thấp khớp cấp~~ viêm đa khớp do thấp và bệnh mô liên kết cũng gây biến chứng tim giống như biến chứng của thấp khớp cấp. Biến chứng của thấp hay gặp nhất là hẹp van hai lá, thể hiện ra khó thở, khi nghe có tiếng thổi thổi điển hình ở tâm trương. Lâu dài, sẽ bị tăng huyết áp phổi. Lại có những trường hợp bị suy van hai lá do van không đóng được vì có các sợi, các tổn thương của dây chằng, hoặc do cơ như bị thiếu máu cục bộ. Suy van hai lá do nhiều nguyên nhân: viêm màng trong tim, nhồi máu, khối u, một số bệnh thoái hóa. Hẹp van động mạch chủ do bệnh cơ tim tắc nghẽn, do thoái hóa lão suy, do các mảng vữa xơ thường gặp hơn là do thấp khớp cấp gây ra. Nguyên nhân thường thấy nhất của suy động mạch chủ là bệnh thấp, ngoài ra còn có các nguyên nhân khác như: viêm màng trong tim, các bệnh làm yếu động mạch chủ ngực (phình mạch, tách động mạch chủ, viêm động mạch chủ do giang mai, Hội chứng Marfan). Hẹp lỗ van ba lá, hiếm hơn nhiều, có thể do bệnh thấp gây ra.



### 6.4.3. Bệnh di truyền của van tim

Hẹp van hai lá, hẹp động mạch chủ bẩm sinh có thể gặp hạn hữu ở trẻ nhỏ.

### 6.4.4. Bệnh của màng trong tim

Các tác động bệnh lý qua lại giữa tim và phổi (bệnh tâm phế tiếp theo nghẽn mạch phổi) sẽ được nghiên cứu ở chương 7. Viêm màng trong tim nhiễm khuẩn gây ra do nhiều loại vi khuẩn khác nhau mọc ở tế bào nội mô, khu trú ở các khoang tim khác nhau. Chúng làm lumen của tế bào bị nhiễm biến đổi, tế bào trở nên ướt át, khiến cho tiểu cầu cố định vào, gây ứ đọng fibrin, tạo các "sỏi", những ổ cục đông viêm nhiễm, trở thành nơi đầy vi khuẩn ẩn nấp. Bệnh hay gặp ở những người bị tăng đông sau khi nhiễm nhiều vi khuẩn. Hai nguyên nhân hiện nay thường thấy nhất là: người nghiện ma túy dùng bơm tiêm nhiễm khuẩn, hẹp van tim mà không loại bỏ được nguy cơ nhiễm khuẩn. Các chủng gây bệnh hay gặp nhất là liên cầu, cầu khuẩn ruột, tụ cầu (*Staphylococcus aureus*), *Streptococcus aeruginosa* hoặc *candida*. Bệnh dễ gặp ở van tim nhất là van hai lá, gây suy tim. Trong một số trường hợp, có thể thấy cục huyết khối khu trú gắn vào tế bào nội mô của tim mà không có bằng chứng bị nhiễm khuẩn, xảy ra ở hội chứng đông máu rải rác trong lòng mạch, trong một bệnh ác tính, hoặc ở một người có tuổi.

---

## 6.5. CÁC BỆNH CỦA MÀNG NGOÀI TIM

---

### 6.5.1. Viêm màng ngoài tim

Màng ngoài tim có hai lớp: màng liên kết ở ngoài, chứa nhiều sợi collagen, mô đàn hồi, proteoglycan, và nguyên bào sợi có nhiệm vụ tổng hợp các phân tử này; màng thanh dịch ở trong, do tế bào trung biểu mô tiếp xúc với cơ tim tạo thành. Các tế bào này tiết ra một dịch trong thường rất loãng, có lượng ion kim loại tương đương với huyết tương, nồng độ protein chừng 1/3 của huyết thanh, chủ yếu là albumin. Chúng

cũng tiết cả prostaglandin. Dịch này giúp bôi trơn hai màng, bảo vệ tim tránh tiếp xúc với các cơ quan khác trong lồng ngực.

Dù nguyên nhân nào cũng vậy đều gây viêm màng ngoài tim cấp. Trong đa số trường hợp, dịch màng tim tăng tiết ra. Nếu viêm do nhiễm khuẩn, thành phần của dịch là dịch tiết. Áp lực trên cơ tim có thể gây chèn ép. Trong một số trường hợp, dịch rất giàu fibrin và dính vào vách của khoang ngoài tim, đông lại và thành điểm xơ hóa. Hai lá màng có thể hợp nhất với nhau, bị vôi hóa và ép toàn bộ tim, không thể chịu được. Viêm màng ngoài tim do lao thường là cơ thất. Viêm màng ngoài tim do virus rất hay do virus coxsacki gây ra.

### 6.5.2. U của tim

U niêm (myxome) là u tiên phát của tim hay gặp nhất. Là các u lành, hầu hết đơn độc, thường ở vùng nhĩ trái. Chúng gây ra các triệu chứng chèn ép, có thể làm suy tim. 10% số u này thuộc gia đình, di truyền nhiễm sắc thể trội. Các u đó cũng có thể liên quan với các u niêm ở nơi khác, do những bất thường về chuyển hóa của tế bào trung mô gây ra. Các khối u chứa tế bào có vùi lipid và giàu chất cơ bản chứa glycosaminoglycan là chính. Người ta đã mô tả rất nhiều tỳ u tim khác, lành hoặc ác tính. Có thể có di căn từ ung thư của cơ quan khác vào tim.

<http://www.adshareit.com>

## Chương 7

# BỆNH PHẾ QUẢN - PHỔI: TRÀN KHÍ, BỆNH MÀNG PHỔI, U TRUNG BIỂU MÔ

*Trịnh Văn Minh*

Trong chương này, trước hết chúng ta hãy nghiên cứu về cấu trúc, chuyển hóa, rồi sinh lý bệnh của từng hệ thống tham gia vào sự hô hấp: lần lượt các đường dẫn khí vào phổi, các phế nang là nơi thực hiện trao đổi khí, và cuối cùng bộ máy tuần hoàn của phổi.

Sau đó chúng ta sẽ hình dung đến các bệnh của màng phổi.

---

### 7.1. BỆNH CỦA PHẾ QUẢN

---

#### 7.1.1. Cấu trúc của phế quản

Không khí được dẫn từ mũi đến các phế nang, là nơi xảy ra sự trao đổi khí với máu, bởi một hệ thống các ống dẫn có đường kính thay đổi: hầu, khí quản, các phế quản, các tiểu phế quản. Mặt trong các ống dẫn đó được lót bởi một biểu bì đơn liên tục, lõm vào thành nhiều tuyến nhầy. Các tế bào biểu mô luôn luôn đổi mới rất nhanh. Trong đó người ta phân biệt chủ yếu các tế bào có lông và các tế bào hình cốc. Các tế bào thứ nhất có nhiệm vụ giữ lại và tổng khử bụi hoặc các vật lạ có thể chui vào đường thở. Chuyển động của các lông rung của chúng hướng lên trên. Các tế bào thứ hai tiết ra chất nhầy, mà thành phần cấu tạo sẽ được nêu rõ dưới đây. Chất nhầy đó dùng để bôi trơn bề mặt, làm cho không khí dễ qua và bảo vệ các tế bào. Dưới tác dụng của các lông, nó thường xuyên di chuyển về phía các

đường hô hấp trên. Các tuyến đặc biệt rải, giấu các tế bào ngoại tiết (mục 7.1.5a). Tất cả nằm trên một màng đáy. Ở ngoài màng này là một lớp mô liên kết, gọi là **mô kẽ** (interstitium), có chứa các nguyên bào sợi, các sợi tạo keo và chất chun. Lớp này ít nhiều dày tuý theo các tầng khác nhau của cây khí phế quản. Ngoài lớp đó là một lớp cơ trơn. Các cơ đóng một vai trò đặc biệt quan trọng trong việc điều hoà lượng khí vào các phế nang tuý theo nhu cầu. Trong thành khí quản có các mảnh sụn hình móng ngựa, và trong thành các phế quản lớn có các sụn hình nhẫn, để giữ cho các ống này luôn luôn mở. Các sụn đó, thuộc loại sụn trong, được chế tiết bởi các tế bào sụn (chondrocyte) và có khả năng tái sinh một phần khi bị tổn thương. Cuối cùng, ở ngoài khí quản hay các phế quản, có một lớp mô liên kết xo với các nguyên bào sợi. Cũng phải kể thêm là ở trong thành hay sát thành các ống thở còn có các tế bào có vai trò phòng vệ, là các đại thực bào, các bạch cầu đa nhân và các dưỡng bào (mastocyte).

### 7.1.2. Cơ chế kiểm soát các cơ phế quản

Ở đây chúng ta sẽ không đi vào các cơ ở ngực tham gia vào việc thở, bởi vì hoạt động của chúng phụ thuộc vào các quy luật của Sinh lý hơn là của Sinh hóa. Bệnh lý chung của chúng cũng không khác của các cơ nói chung.

Sự thắt hẹp đường kính của một phế quản sẽ loại khỏi cuộc các phế nang mà nó chi phối. Tình trạng đó phụ thuộc vào nhiều hiện tượng, sự co các cơ phế quản, sự kích thích cơ bởi hệ thần kinh tự chủ và bởi nhiều nhân tố tác động trực tiếp, đến từ tuần hoàn chung, do không khí hít vào, hay được hình thành trong phổi (các cytokin, các eicosanoid, các nội tiết tố). Những tế bào đặc biệt, các tế bào Feyrier, có mặt chủ yếu ở trong các phế quản nhỏ, chứa đầy các hạt nhỏ (granulations) như mọi tế bào tiết : chúng có chức năng thụ cảm hóa học và phản ứng bằng cách tiết nhiều peptid hoạt động, serotonin, bombésin, calcitonin, leucin-encéphalin. Phải kể thêm sự có mặt của các tế bào phòng vệ, ít nhiều di động (các đại thực bào, các bạch cầu đa nhân). Tất cả các tế bào của các hệ thống khác nhau đó tác động lên lẫn nhau. Mỗi tế bào có thể được kích thích bởi những nhân tố

thay đổi và đáp ứng bằng cách tiết các nhân tố khác nhau. Các nhân tố này có khả năng chuyển dịch, đi qua các màng và tác động lên các loại tế bào khác. Một kích thích lên các tế bào biểu bì mạch dễ dàng tác động trở lại lên các tế bào biểu bì phế quản. Những nhân tố làm co các tế bào này có thể làm thả lỏng các tế bào khác. Sự phức tạp của những tác động lẫn nhau đó đã giải thích sinh lý bệnh của hen, cũng như của nhiều hội chứng khác, vẫn còn chưa rõ.

**Hệ thần kinh đối giao cảm** có tác dụng làm co phế quản. Điểm xuất phát của những phản xạ đó nằm ở niêm mạc đường hô hấp trên. Hệ giao cảm tác động lên hệ mạch hơn là lên các phế quản: kích thích nó chỉ dẫn đến một sự giãn nhẹ các phế quản khi các phế quản này đã chịu một kích thích gây co. **Hệ thống giải phóng purin** (le système purinergique), phụ thuộc vào sự có mặt của adenosin ngoài tế bào, là hệ thống chính làm thư giãn phế quản. Các nhân tố viêm tổng hợp bởi các tế bào thượng bì, các đại thực bào, các tiểu cầu và các dưỡng bào có mặt ở trong các phế quản có một vai trò quan trọng, nhất là trong những trường hợp bệnh lý. Người ta nghĩ rằng các nhân tố đó có thể khuếch tán từ các mạch máu ở gần các phế quản hoặc ở trong thành của chúng.

Histamin có hiệu quả làm co phế quản. Các prostaglandin PGE<sub>2</sub> và PGF<sub>2a</sub>, điều trị bằng đường chung, có tác dụng co phế quản, còn prostacyclin lại giãn phế quản. Các chất leucotrien C<sub>4</sub> và D<sub>4</sub>, PAF-acether, điều trị bằng đường toàn thân hoặc bằng khí dung là những thuốc co phế quản.

### 7.1.3. Bệnh hen

#### 7.1.3a. Hoan cảnh xuất hiện

Hen ở trẻ em là một hội chứng phức tạp, đặc trưng bởi sự lặp đi lặp lại của những cơn khó thở ra kịch phát. Nó phụ thuộc đồng thời vào nhiều nhân tố di truyền và môi trường, và có thể dẫn đến một tình trạng cơn liên tục đe dọa tính mạng. Nó được cảm ứng bởi các nhân tố nhiễm trùng gây nên những rối loạn dị ứng và sử dụng một cơ địa phế quản quá mẫn. Ở nước Anh cứ 7 trẻ thì một trẻ bị hen, và 95% những

trường hợp đó có liên quan đến một hội chứng cơ địa gia đình phối hợp hen dị ứng, chàm (eczema), và viêm mũi phụ thuộc vào IgE. Vào lúc này, các nghiên cứu *sinh học phân tử* đang ở giai đoạn khu trú vào các nhiễm sắc thể ở những điểm có liên quan đến bệnh. Người ta đã xác định được 6 vùng của hệ gen (genome) có tiềm năng liên quan đến hen, trong đó 5 là những tính di truyền về số lượng (traits quantitative). Những vị trí mang bởi các nhiễm sắc thể 11 và 16 có tiềm năng liên quan với nồng độ máu hay với hoạt động của IgE. Đặc biệt, gen của thụ thể IgE được mang bởi nhiễm sắc thể 11. Nhiễm sắc thể 13 có liên quan đến hội chứng cơ địa (syndrome atopique). Các nhiễm sắc thể 4, 6, 7 cũng có liên quan với bệnh. Sự đa dạng của các gen có liên quan đã chứng minh rõ sự phức tạp của nguyên nhân sinh bệnh. Người ta đã tìm xem có hay không những đột biến của thụ thể adrenergic  $\beta 2$  ở một số bệnh nhân bị hen. Một hiện tượng đa hình (polymorphisme) trải rộng trên khắp quần thể rơi vào acid amin arginin ở vị trí 16 của thụ thể đó, thường được thay thế bởi glycocol. Sự đa hình đó thường gặp hơn ở những bệnh nhân bị hen. Vậy đã có một mối liên quan với thụ thể adrenergic  $\beta 2$ .

Hen nội tại của bệnh nhân nhiều tuổi hơn không phụ thuộc vào các nhân tố bên ngoài hay các phản ứng miễn dịch. Nguyên nhân của nó vẫn chưa được biết.

### 7.1.3b. Sinh lý bệnh các triệu chứng hen

Cơn hen kết hợp sự co thắt lan tỏa của các cơ phế quản, những tổn thương biểu mô, phù nề niêm mạc phế quản, và quá tiết chất nhầy dẫn đến ứ tắc một số phế quản. Bệnh càng khó nghiên cứu hơn, vì mẫu súc vật thông thường là chuột lang được đặt vào tình trạng sốc phản vệ chỉ sinh ra các triệu chứng phổi của bệnh một cách không đầy đủ. Những phổi chuột lang mắc cảm bởi PAF-acether, acid arachidonic hoặc leucotrien D<sub>4</sub>, tiết ra thromboxan và histamin, gây nên những hiệu quả viêm và dị ứng.

Ở người, sự tiếp xúc với một dị ứng nguyên (allergen) hay với một chất khởi phát thường gây nên một co thắt phế quản tức thời.

Thâm nhiễm các bạch cầu đa nhân ưa eosin sẽ xảy ra rất nhanh. Ở một số người, dị ứng nguyên chỉ gây nên một tác phế quản tăng dần trong 4-8 giờ. Tăng phản ứng phế quản có thể kéo dài hàng tuần. Các nhân tố miễn cảm rất thay đổi tùy người và thường khó xác định. Đặc biệt các bụi nhà thường là các dị ứng nguyên, nhất là khi chúng bị nhiễm bởi các nấm *Aspergillus*. Các **bạch cầu ái toan được hoạt hóa** tiết ra các chất trung gian lipid (mediator lipidique) như PAF-acether, các leucotrien C4 và D4. Các chất này bám vào các thụ thể của các tế bào biểu mô và kích thích sự giải phóng các protein cationic gây nên những tổn thương nghiêm trọng cho các mô. Chúng cũng bám vào thụ thể của các tế bào cơ trơn nằm ở dưới và gây cảm ứng co cho chúng. Điều trị bằng các chất đối kháng của PAF-acether (théophylline) sẽ phòng ngừa sự giải phóng đó. Các **đại thực bào**, các **đường bào**, và các **bạch cầu đa nhân ái kiềm**, được kích thích bằng gắn IgE, cũng giải phóng PAF-acether, cung cấp một mối liên kết giữa hội chứng dị ứng của hen với sự co thắt phế quản điển hình. Chúng giải phóng các nhân tố viêm khác (TNF $\alpha$ ) làm hoạt hóa các các tế bào gây một **nhân tố viêm khác trung gian** **bạch cầu đa nhân trung tính**; Từ đó phóng ra những số lượng khổng lồ tăng lên các leucotrien và PAF-acether, làm tăng thêm sự co thắt phế quản. Ngoài tính kích thích sự co thắt phế quản, nhân tố này còn có tác dụng gây sốt. Chất histamin, leucotrien D4, và acetyl-cholelin song song tác động lên các tế bào nội mô mạch để khởi động tiết oxyd nitric, gây nên giãn mạch. Các tế bào biểu mô và các nguyên bào sợi của mô liên kết nằm dưới đều có thể tiết ra một lượng lớn các nhân tố tăng trưởng và các cytokin, như EGF, TGF $\alpha$  và TGF $\beta$ . Các tế bào tuyến phản ứng với một số các nhân tố đó, khởi động hệ thống dẫn truyền bởi thông tin thứ hai AMPc làm hoạt hóa tiết nhầy.

Các đường bào tiết ra các *proteinase* hoạt động ở pH trung tính, trong số đó có một *endopeptidase trung tính* ức chế các nhân tố peptidic như bradykinin, chất P, peptid ruột vận mạch, endothelin, và như vậy hạn chế tác dụng của chúng. Chất endopeptidase này còn ức chế cả sự phân chia của các tế bào phế quản.



Giữa các cơn, những biến đổi thường xuyên của mô phổi vẫn diễn ra: sự thâm nhiễm bởi các bạch cầu ái toan, sự dày lên của màng đáy phế quản và của mô liên kết nằm dưới đó, sự phì đại của lớp cơ trơn, sự tróc vẩy của biểu mô, sự phù nề của niêm mạc, và sự lắng đọng của những nút nhầy trong phế quản. PAF-acether và leucotrien D<sub>4</sub> có những hiệu quả dị hóa lên các chất tạo keo kẽ. Ngược lại chúng có vẻ hoạt hóa sự tổng hợp chất tạo keo màng đáy.

Về mặt điều trị, người ta sử dụng các chất làm giãn phế quản như các chất gây tiết adrenalin- $\beta_2$  (catecholamin), các chất methylxanthin (theophyllin, aminophyllin), các chất ức chế PAF-acether, các chất chống tiết cholin (anticholinergic). Có điều người ta vẫn còn chưa thật chắc chắn về cơ chế hoạt động của các chất đó. Các thụ thể gây tiết adrenalin  $\beta_2$  không những chỉ có mặt ở các tế bào cơ phế quản, mà còn ở các tế bào nhầy của các tuyến khí phế quản và các tế bào biểu mô. Chúng có thể có khả năng làm chậm lại sự tiến triển bất thường quá nhiều trong bệnh hen. Các chất glucocorticoid kháng viêm đã được sử dụng từ lâu trong điều trị hen. Các thụ thể của các chất glucocorticoid ở trong phổi được khu trú ở nhân các tế bào của biểu mô phế quản và của nội mô mạch. Thông điệp mà chúng dẫn truyền là ức chế sự phiên mã của các cytokin như TNF $\alpha$ , IL-1, IL-5, IL-6 và tạo thành các leucotrien do sự can thiệp của lipocortin 1, là chất ức chế *phospholipase A2*. Người ta thử nghiệm các chất corticosteroid tổng hợp hoạt tính dưới dạng khí dung, như các 21-aminosteroid hoặc lazaroid, là những thuốc, ngoài tác dụng sinh corticosteroid, còn có những tác dụng chống oxy hóa đáng quan tâm về mặt chống viêm.

#### 7.1.4. Các bệnh nghẽn phế quản mạn tính

Người ta gọi như vậy một nhóm bệnh đặc trưng bởi các rối loạn thờ ra tiến triển chậm, trong đó có một số ở ranh giới giữa các bệnh phế quản và phế nang: viêm phế quản mạn tính, khí thũng (emphysème), giãn phế quản (bronchiectasie). Sự khác biệt với các bệnh bụi phổi (pneumoconiose) (Mục 7.3.5c) thường khó xác định về mặt lâm sàng.

## 7.1.4a. Viêm phế quản mạn tính

Bệnh này bao gồm ho dai dẳng và tăng tiết chất nhầy, với tăng khối lượng và số lượng các tế bào nhầy của các tuyến khí phế quản, tích tụ các nút chất nhầy, có thể bội nhiễm vi khuẩn. Tình trạng viêm nhiễm kéo dài các tiểu phế quản (viêm tiểu phế quản) dẫn tới những chỗ thắt hẹp và những chỗ giãn nở. Ngược lại các tế bào thanh mạc không thay đổi.

## 7.1.4b. Khí thũng

Người ta gọi là khí thũng trung tâm chùm phế nang (emphyseme centro-acineux) khi bệnh phá hoại các tiểu phế quản tận nằm ở trung tâm chùm phế nang. Trong khí thũng toàn chùm phế nang (emphyseme pan-acineux), sự phá huỷ ăn vào cả các tiểu phế quản tận lẫn các phế nang tương ứng. Về phương diện mô học, bệnh được đặc trưng bởi sự tiêu phế nang nhiều hơn là bởi một sự xơ hóa. Điều đó làm thành những "bọt bóng" có đường kính độ hơn 1cm, rỗng hoặc bội nhiễm. Nguyên nhân của bệnh này là do thuốc lá. Người ta cũng nhận thấy bệnh phối hợp với các bệnh khác như bệnh da nhão (cutis laxa), hội chứng Marfan, bệnh Langdon Down (mongolieme), một số viêm mạch. Việc hít vào khói thuốc lá gây nên một lượng tăng bạch cầu đa nhân trung tính, tiết ra các hạt ưa xanh (granules azurophiles) chứa một dạng *elastase* đặc biệt, có khả năng làm thoái biến không những chất chun, mà còn cả các chất tạo keo sợi tơ (collagènes fibrillaires), các chất proteoglycan, fibronectin, fibrillin. Chất *elastase* đó là một glycoprotein mang nhiều isoenzym, khác nhau bởi cấu trúc phần glucid của chúng. Phun *elastase* bằng khí dung vào phổi cũng gây cùng những rối loạn như khí thũng, khẳng định vai trò bệnh sinh của *elastase* của các bạch cầu đa nhân. *Elastase* thực nghiệm đưa vào đường toàn thân bằng tiêm tĩnh mạch cũng lan tới các phế quản và gây cùng những rối loạn. Người ta nhận thấy nó được hoạt hóa bởi sự có mặt của nhân 1-4-tiểu cầu.

Chất nhầy bình thường có chứa đựng một chất ức chế *elastase*, song chất này biến mất ở những người hút thuốc. Huyết tương có chứa

đựng nhiều protein gọi là "kháng protease" (antiproteasique) bởi vì chúng có đặc tính ức chế các *proteinase*, đặc biệt *élastase* bạch cầu. Người ta có thể kể chất  $\alpha$ 1-antiprotease hay  $\alpha$ 1-antitrypsin,  $\alpha$ 1-antichymotrypsin,  $\alpha$ 2-macroglobulin, là chất ức chế các protease bạch cầu. Protein đầu tiên là chất có hiệu lực nhất trong việc bảo vệ phổi, song nó bị làm hỏng bởi các chất oxy hóa đến từ khói thuốc lá. Các chất này oxy hóa một methionin ở vị trí 358. Phân tử bị thay đổi hình thể cấu tạo trong không gian và không thể bám vào elastase nữa để có thể ức chế nó. Dưới đây, ta sẽ thấy rằng các bất thường do di truyền về cấu trúc của protein đó cũng dẫn tới cùng kết quả. Các rối loạn do nghiện thuốc lá có thể phục hồi được một phần sau một thời gian nhất định, trong trường hợp ngưng hút thuốc. Những nghiên cứu rất sâu đã cho phép tìm ra được những chất ức chế elastin tổng hợp có thể sử dụng trong lâm sàng. Theo cổ truyền người ta thường dùng các thuốc giảm phế quản, mà chúng tôi đã mô tả khi nói về bệnh hen, hoặc còn dùng các glucocorticosteroid.

#### 7.1.4c. Những bất thường di truyền của $\alpha$ 1-antitrypsin

Người ta biết sự tồn tại của nhóm kháng trypsin  $\alpha$ 1 ( $\alpha$ 1-anti(trypsin) phụ thuộc vào khoảng 80 biến thể di truyền (các gen alen đồng trội trên nhiễm sắc thể 14, xác định các nhóm huyết thanh). Một số alen đi đôi với một sự giảm mạnh hay vắng mặt của protein. Người thuộc nhóm ZZ (đồng hợp tử, homozygote) chỉ còn không quá 20% tỷ lệ protein bình thường trong máu.

$\alpha$ 1-antitrypsin ức chế một số lớn proteinase, trong tuần hoàn (*élastase* của các bạch cầu trung tính, plasmin, thrombin, kalikrein), trong mô (cathypsin, collagenase của mô liên kết) hoặc cả trong tụy (trypsin, chymotrypsin). Thiếu nó sẽ gây nên những hiện tượng thoái biến khó kiểm soát, đặc biệt ở phổi, bởi vì enzym chống protein đó lan toả qua các màng, trong khi enzym chống protein khác của máu, là  $\alpha$ 2-macroglobulin không lan toả qua được do kích cỡ quá lớn. Những thoái biến đó làm mau chóng xuất hiện một khí thũng phổi hay một xơ gan.

#### 7.1.4d. Các bệnh giãn phế quản

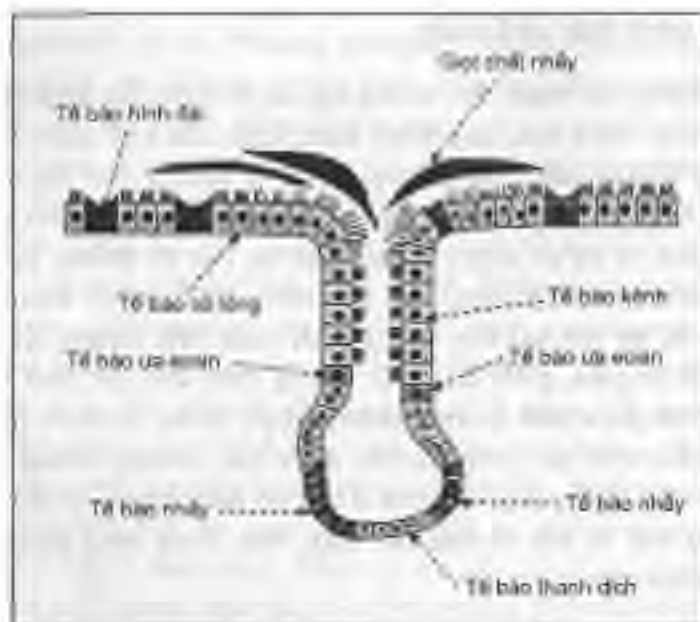
Hội chứng này được đặc trưng bởi sự có mặt của những giãn phế quản hình trụ, hình túi, hay hình chai, khu trú hay toàn bộ. Những khái huyết, những bội nhiễm, một bệnh lý xương phì đại do phổi là những dấu hiệu tiến triển của bệnh. Những nguyên nhân chính của giãn phế quản là sự có mặt của các vật lạ, các di chứng viêm nhiễm như bệnh nấm (*aspergillose*), ho gà, viêm phổi do vi khuẩn hay do cúm, lao phổi, sự tổn tại của các u lành tính. Hội chứng Kartagener, nguồn gốc di truyền, phối hợp một trạng thái đảo lộn phủ tạng, một viêm xương và giãn phế quản. Những bệnh nhân bị bệnh này có một dị dạng về cấu trúc các lông chuyển ngăn cản chúng không đập được, không chỉ ở các phế quản, mà còn ở các bộ máy khác, do đó nó còn có một tên thứ hai là hội chứng rối loạn vận động lông (*syndrome de dyskinesie ciliaire*).

#### 7.1.5. Chất nhầy phế quản

<http://www.studocu.com>

##### 7.1.5a. Các tuyến nhầy và chất tiết của chúng

Hình 7-1 là sơ đồ giới thiệu thiết đồ của một tuyến khí phế quản, với 2 loại tế bào nhầy và thanh dịch của nó. Các tế bào thanh dịch có nhiều hơn ở các đường dẫn khí lớn. Chúng tiết ra các glycoprotein trung tính, các glycoprotein toan tính, và một lysozym có tính năng kháng sinh (loại enzym *polyosidae* này làm thoái biến các polyosid của màng vi khuẩn). Chất tiết lưu thông ở bề mặt các lông và góp phần vào việc tổng khử các phần tử lạ ra ngoài. Các tế bào thanh dịch tiếp xúc một thời gian nhất định với các tác nhân kích thích sẽ chuyển thành các tế bào tiết nhầy. Phải nói thêm rằng các tế bào hình cốc (*cellules-gobelet*) chế tạo và tiết ra chất nhầy riêng của chúng, và chất này vẫn bám vào bề mặt của chúng. Nó chứa đựng chủ yếu một glycoprotein toan tính. Việc điều khiển những sự tiết dịch đó, vừa do thần kinh vừa phụ thuộc vào các nhân tố như các prostaglandin, sử dụng hệ thống AMPc làm trung gian nội tế bào.



Hình 7.1. Sơ đồ một tuyến khí-phế quản

<http://www.stshareit.com>

Các tuyến dưới niêm mạc hay tuyến phế quản là nguồn chính tiết chất nhầy, do các tế bào nhầy của chúng. Chất nhầy này chứa đựng một loại glycoprotein có cấu trúc rất đặc biệt, mà người ta gọi là các mucin, bởi vì người ta đã thấy chúng chủ yếu ở trong mọi loại chất nhầy đã biết. Khác với đa số các glycoprotein, các mucin có một phần protein rất nhỏ về số lượng bao phủ bởi rất nhiều các chuỗi glucid ngắn. Cấu trúc đó cho phép chúng kháng cự lại với các enzym làm tiêu protein. Các gen của chúng có rất nhiều. Người ta đã phát hiện chúng ở trên các nhiễm sắc thể 1, 3, 7, 11 và 13. Các protein tương ứng còn được làm thành phức tạp hơn bởi các hiện tượng ghép các exon (épissage) và đa trùng hợp hóa (multimérisation) do trao đổi các cầu disulfur. Chất nhầy của phổi chứa đựng một hỗn hợp phức tạp các mucin khác nhau. Sự biến thể đó giúp cho chúng gắn được một cách đặc hiệu tất cả các loại vi sinh vật (mỗi loài sẽ gắn đặc hiệu hơn vào một kiểu glycan) và kéo theo chúng ra ngoài dưới dạng các đờm. Vậy chúng sẽ bảo vệ niêm mạc không chỉ chống lại các enzym làm tan protein mà còn chống lại các mầm gây bệnh.

## 7.1.5b. Bệnh nhầy nhớt (mucoviscidose)

Còn gọi là bệnh xơ nang tụy (fibrose kystique du pancreas), căn bệnh di truyền này xảy ra ở trẻ nhỏ, ảnh hưởng đồng thời đến các chất tiết nhầy của cả tụy, phổi và da. Nó là nguyên nhân tử vong chính của trẻ em trong 10 năm đầu của cuộc sống. Một trên 20 người dân xứ Caucase mang tính nhiễm sắc thể thường lặn. Bệnh phụ thuộc vào những đột biến khác nhau của một gen, mang bởi nhiễm sắc thể 7 và mã hóa một kênh màng các chlorur gọi là CFTR. Sự bất thường hay gặp nhất của protein đó là một khuyết đoạn của một acid amin duy nhất, là phenylalanin 508, bình thường có mặt ở phần qua màng của kênh. Protein bị đột biến không đến được vị trí trong màng. Vai trò của kênh đó vẫn còn chưa rõ, mặc dù cấu trúc protein của nó đã hoàn toàn được xác lập. Đó không phải là kênh chính các chlorur ở trong các tế bào biểu mô, song nó đóng một vai trò kiểm soát sự mở của các kênh chlorur khác (kênh điều chỉnh). Bản thân nó cũng mở dưới ảnh hưởng của AMPc. Vắng mặt nó, không chỉ ở trong các tuyến khí phế quản, mà còn ở trong các chùm nang tụy ngoại tiết và các tuyến mồ hôi da, các cation và nước thoát ra ở ạt ở trong chất nhầy phế quản, ở trong dịch tiết của tụy và ở trong mồ hôi, làm chúng trở thành dày đặc và quánh bất thường. Ngoài ra calci trong tế bào sẽ tăng lên và tích tụ trong các ty lạp thể. Sự thoát ra của nó bị ngăn cản. Các triệu chứng chính của bệnh là ở phổi: tắc phế quản gây nên khó thở và ho, kèm theo nhiễm trùng. Thêm vào đó là kém hấp thu tiêu hóa do thiếu nang tụy, và loạn chức năng các hệ thống ngoại tiết da: mồ hôi quá mặn (hơn 60 mmol muối trong 1 lít). Đo độ tăng nồng độ muối NaCl của mồ hôi cung cấp một bằng chứng chẩn đoán rất tốt. Sau một thời gian tiến triển nhất định, bệnh sẽ biến chứng do bội nhiễm và hình thành những chỗ giãn ở thành các phế quản. Những chỗ giãn đó được phát hiện bằng các kỹ thuật thăm khám X quang khác nhau. Chúng hình thành là do sự thoái biến của các thành khí quản bởi các enzym làm tiêu, xuất phát từ những hội nhiễm vi khuẩn và từ những chất tiết của các bạch cầu đa nhân.

Những thử nghiệm điều trị gen cho bệnh xơ nang tụy đang được tiến hành hiện nay. Người ta điều trị những bất thường của chất

nhảy bằng khi dùng amiloride. Thuốc đó ức chế hoạt động của các kênh Na phụ thuộc vào điện thế (voltage-dependants). Bằng cách giảm lượng ra của Na, nó dẫn đến giữ nước và các chlorur, và làm giảm khối lượng chất nhầy tiết ra.

### 7.1.6. Bệnh ho gà

Bệnh ho gà là một nhiễm trùng các phế quản bởi *Bordetella pertussis*, đánh vào trẻ sơ sinh hoặc trẻ nhỏ, và đáng sợ bởi những biến chứng nặng của nó; do đó nên sớm được tiêm chủng một cách rộng rãi. *Bordetella pertussis* tiết ra một độc tố, là một protein gồm 2 tiểu đơn vị, trong đó tiểu đơn vị thứ nhất bám vào màng các tế bào tiết nhầy và tiểu đơn vị thứ hai đi vào bào tương. Tiểu đơn vị này có một hoạt tính enzym: nó mượn các gốc ADP-riboosyl của coenzym vitamin NAD<sup>+</sup> (nicotamid-adenin-dinucleotid) và gắn chúng vào một protein G lớn có mặt ở mặt trong của màng tế bào. Cái tên protein G nhắc rằng loại protein đó có tính năng cố định coenzym GTP và thủy phân coenzym này thành GDP và phosphate. Nó có một hoạt tính enzym GTPase. Có 2 loại protein G ở trong các tế bào, loại lớn bám vào mặt trong màng tế bào và loại nhỏ hoà tan trong bào tương. Hai loại tham gia vào các hiện tượng dẫn truyền thông tin trong tế bào. Các protein G là những bộ phận ngắt dòng, cắt sự dẫn truyền một thông tin trong một giai đoạn trí hoãn. Chúng nào mà phân tử GDP được gắn vào lãnh địa đặc hiệu của nó ở tiểu đơn vị  $\alpha$  của protein là, thì sẽ có dẫn truyền. Hoạt tính GTPase gây nên sự thay thế GTP bằng GDP có điện tích yếu hơn; và điều này ảnh hưởng đến toàn thể protein G, làm nó mang một hình thái bất hoạt. Độc tố pertussis cố định một nhóm ADP-riboosyl thay vì GTP ở trong tiểu đơn vị  $\alpha$  của một loại độc biệt protein G gọi là protein Gi, và bất hoạt nó vĩnh viễn. Cơ chế kích thích bình thường việc tiết chất nhầy làm hoạt động các thụ thể màng đối với histamin, leucotrien C<sub>4</sub> hay acetyl-cholin. Bằng cách cố định phân tử gắn (ligand) của chúng, các thụ thể đó đổi dạng và sự thay đổi đó được chuyển tới một protein Gi màng; protein này dẫn lượt nó lại chuyển các thay đổi dạng đồng thời đến một *adenylate-cyclase* và một *phospholipase C*, nghĩa là tới các hệ thống

AMPe và ion calci. Các nhân tố viêm đã kích thích sự tiết dịch phế quản như vậy. Khi protein Gi trở thành bất hoạt dưới tác dụng của độc tố pertussis, sự tiết dịch phế quản bị ức chế. Dòng sống bình thường chất nhầy không còn được chảy trong các phế quản. Cái ho thiết lập để cố gắng thay thế sự cọ rửa thiếu hụt đó.

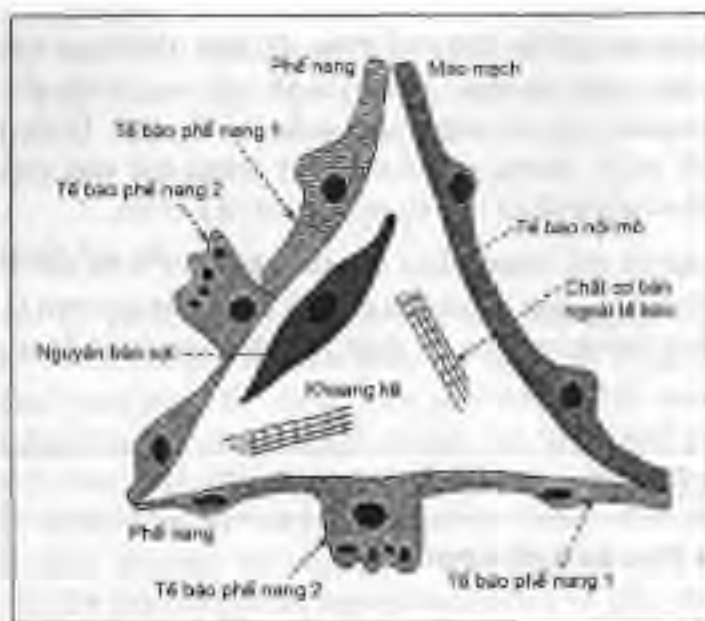
Bạn đọc có thể tham khảo các tác phẩm về sinh hóa cơ bản gần đây để có thêm tài liệu về các cơ chế sử dụng các protein G. Một loạt các phản ứng tương tự cũng đã được nói tới trong hoạt động của độc tố bệnh tả.

## 7.2. BỆNH CỦA PHẾ NANG VÀ MÔ LIÊN KẾT KÉ

### 7.2.1. Cấu trúc của phế nang

Thành phế nang mỏng (chỉ 200nm). Nó được cấu tạo bởi một lớp tế bào biểu mô rất dẹt, gọi là các **tế bào phế nang I** (*pneumocytes I*) nâng đỡ bởi một màng đáy. Các mao quản phổi, ở rất gần, được tạo bởi một lá mỏng các tế bào nội mô mạch. Giữa các thành phế nang và các mao mạch là một khoang liên kết, hay khoang kẽ, trong đó có các nguyên bào sợi (H 7-2). Ở nhiều điểm, các tế bào nội mô và tế bào phổi pneumocytes thực tế đã dính vào nhau. Chính đó là nơi các trao đổi khí được dễ dàng nhất. Thành phế nang còn có các **tế bào phế nang II** (*pneumocytes II*), dày hơn, chịu trách nhiệm sản sinh ra chất điện hoạt (surfactant), là chất lipoprotein có mặt thường xuyên ở bề mặt thành phế nang và cần thiết cho hoạt động chức năng hô hấp. Các bệnh mạn tính của phế nang ảnh hưởng đến vùng liên kết và vùng này có xu hướng thay thế các tế bào biểu mô.





Hình 7.2. Giới thiệu các khoang phế nang-mao mạch

<https://www.studshareit.com>

## 7.2.2. Các trao đổi khí

### 7.2.2a. Không khí

Không khí là một hỗn hợp khí bao gồm 20,9% oxy, 79% nitơ, 0,03%  $\text{CO}_2$  và các vết hơi nước. Trong một hỗn hợp khí, mỗi khí tạo nên cùng một áp suất như nó được chứa đựng riêng lẻ một mình trong tổng khối lượng. Áp suất đó gọi là áp suất từng phần hay riêng phần của khí. Áp suất riêng phần của oxy trong khí trời là 23 kilopascals (kPa). Không khí đi qua hầu, ở đó nó được thấm ẩm mạnh bởi hơi nước thoát ra từ các diện tiếp xúc chứa nước khá nhiều. Sự thấm ẩm đó làm dễ dàng cho sự lưu thông của khí và các trao đổi khí ở phế nang. Oxy theo các phế quản, vào tới tận các phế nang, và tới đó với một áp suất riêng phần là 20kPa. Nó đi qua màng phế nang, được cấu tạo để cho các khí khuếch tán về phía các mao mạch máu, song lại chống đối với một sức cản nhất định không cho không khí chui qua: oxy chỉ còn ở áp suất riêng phần 12kPa trong huyết tương của các mao mạch phổi.

## 7.2.2b. Sự vận chuyển của oxy trong máu

Một phần oxy, trung bình là 3ml trong một lít, hoà tan trong huyết tương. Phần chủ yếu của oxy đi qua huyết tương để trở về các hồng cầu, thẩm qua màng hồng cầu. Sự gắn của oxy lên các ion sắt nằm ở trung tâm các nhóm hêm của huyết cầu tố (hémoglobine) xảy ra rất nhanh: việc định vị của một phân tử oxy đầu tiên sẽ làm tăng tốc gắn lần lượt 3 phân tử khác, bằng một cơ chế dị lập (allostérie) (cái nọ kéo theo cái kia).

Khi số lượng các hồng cầu, hay lượng chứa huyết cầu tố của chúng bị giảm, thì khả năng vận chuyển oxy sẽ giảm sút: đó là **thiếu oxy do thiếu máu (hypoxie anémique)**. Trong những trường hợp khác, tuần hoàn máu bị chệch lại do suy tim hoặc do thu hẹp kích cỡ một mạch máu (viêm động mạch): sẽ gây tình trạng **thiếu oxy do ứ đọng (hypoxie par stagnation)**. Những dị dạng về cấu trúc của huyết sắc tố, do nguyên nhân di truyền hay nhiễm độc, cản trở sự vận chuyển của oxy, chống lại sự gắn của nó lên các hêm, hoặc làm cho sự giải phóng của nó ở ~~hồng cầu~~ **thiếu oxy do ái lực (hypoxie d'affinité)**, ví dụ trong trường hợp nhiễm độc do khí than (monoxyde de carbone); chất này gắn vào sắt của hêm với ái lực lớn hơn oxy gấp 20 lần. Cuối cùng, khi các trao đổi khí ở phổi bị rối loạn, thì xuất hiện một **thiếu oxy do giảm thông khí phổi (hypoxie par hypoventilation)**.

## 7.2.2c. Sự khuếch tán của oxy trong các mô

Ở các mô, các hồng cầu là tâm điểm của sự chuyển động nội tại của các phân tử acid 2,3-bisphospho-glyceric. Các phân tử này đi vào ổ trung tâm của các phân tử huyết cầu tố và cố định ở đó gây thay đổi sự phân phối điện tích của protein, làm cho nó trở lại hình thái đặc và tống các phân tử oxy ra khỏi hồng cầu. Các phân tử này khuếch tán qua các tế bào nội mô mạch, rồi qua các mô, tới tận các tế bào ở xa nhất. Áp suất năng phần của oxy ở trong các mao mạch tĩnh mạch, sau khi oxy đã đi khỏi, chỉ còn là 5kPa, điều đó chứng tỏ rõ là các điều kiện sinh lý thuận lợi cho một sự trao đổi rất nhanh và rất hoàn chỉnh.

Khi áp xuất riêng phần của say hạ thấp một cách bệnh lý trong các mao mạch động mạch, oxy không còn khuếch tán được trong các mô và sự "rút oxy" bởi các mô này bị suy giảm. Điều này xảy ra trong các tình trạng suy hô hấp ở người trưởng thành hoặc nhiễm trùng toàn thân. Trong trường hợp thứ nhất, xuất hiện những dị dạng ở đầu các ngón tay ngón chân. Xương thiếu oxy nhường chỗ cho một chất cơ bản (*matrice*) mềm và xơ, khối lượng tăng lên, trong khi các mông mọc không đều. Bệnh cảnh bệnh xương phi đại do phổi (*ostéopathie hypertrophiante pneumique*) đã hình thành. Trong trường hợp thứ hai, các độc tố vi khuẩn, như nội độc tố của *E. coli*, tấn công các tế bào nội mô mao mạch, làm thay đổi màng của chúng và làm giảm độ thấm của màng với các khí, do đó xuất hiện một tình trạng thiếu oxy nặng (**hội chứng suy sụp hô hấp của trẻ em hay bệnh của các màng trong**) (*syndrome de détresse respiratoire de l'enfant ou maladie des membranes hyalines*).

#### 7.2.2d. Sự vận chuyển của thân khí ( $CO_2$ )

<http://www.nidhan02.com>

Khí  $CO_2$  thoát ra từ các phản ứng khử carboxyl không được tái sử dụng tại chỗ trong tế bào cho các phản ứng tạo carboxyl, và do chỉ là một đồng sử dụng tối thiểu, nó sẽ thoát khỏi các tế bào về phía các mao mạch tĩnh mạch. Ở trong máu, nó được chuyển thành acid carbonic, acid này được ion hóa thành các bicarbonat (là các muối được tạo nên do trung tính hóa một phần acid carbonic). Các phản ứng đó là tự phát. Chúng được tăng tốc mạnh bởi một enzym có một chủ yếu ở trong các hồng cầu, là *anhydrase carbonic*, mà đồng yếu tố là ion kẽm. Các bicarbonat tạo nên một trong những hệ thống đệm quan trọng cho cơ thể. Sự hình thành acid carbonic góp phần làm giảm pH của các mao mạch ở giới hạn giữa vùng động mạch và vùng tĩnh mạch; điều này tạo điều kiện cho sự phân ly của oxy và của huyết cầu tố, do đó hoạt hóa sự thâm nhập của oxy vào các mô (hiệu ứng Bohr) và sự tách rời của 2,3-biphospho-glycerat ra khỏi globin.

Đại đa số (gần 90%)  $CO_2$  lưu thông trong máu dưới dạng các bicarbonat. Phản ứng khử nước ngược lại xảy ra ở các mao mạch phổi, bởi vì  $CO_2$  được tái tạo có khả năng thoát ra rất nhanh qua thành phổi

nang (sự khuếch tán của nó nhanh hơn của oxy gấp 20 lần). Một lượng nhỏ  $\text{CO}_2$  (khoảng 10%) chui vào trong các hồng cầu và phản ứng với các nhóm lysyl của globin. Huyết cầu tố nhiễm than đó là "carbohemoglobin". Khi tới các mao mạch phổi, than khí của các hồng cầu và than khí hoà tan trong huyết tương được giải phóng, và chui vào phế nang, từ đó chúng được tổng khử ra ngoài khi thở ra.

### 7.2.3. Các rối loạn trao đổi khí: nhiễm acid và nhiễm kiềm hô hấp

Các trao đổi khí về than khí có một ảnh hưởng tác động đến pH máu bởi vì hệ thống đệm carbonat/bicarbonat do  $\text{CO}_2$  cung cấp là một trong những hệ thống đệm chính của máu. Các khả năng thích nghi của việc đào thải bằng đường tiểu tiện các carbonat hay các phân tử khác thuộc các chất đệm, như amoniac, chậm hơn là các trao đổi khí. Vậy các trao đổi khí này có thể ảnh hưởng một cách hệt lý khá nhanh lên thăng bằng acid-kiềm trước khi thận có thể kịp sửa chữa những bất thường.

Có **nhiễm acid hô hấp** khi  $\text{pH}$  máu giảm xuống dưới 7,36. Nhiễm acid hô hấp sinh ra từ một giảm thông khí phổi. Bằng cách thuỷ hợp và phân ly,  $\text{CO}_2$  tích tụ trong cơ thể sẽ cung cấp các bicarbonat và các ion  $\text{H}^+$  chịu trách nhiệm về tình trạng nhiễm acid. Bệnh ít xảy ra ở trẻ em, vì nó được bù trừ tốt ở đối tượng này. Song bệnh có thể mạn tính ở người già mắc các chứng rối loạn về thông khí, và thường kèm theo tim tái. Nguyên nhân có thể là do bệnh thần kinh trung ương (chấn thương sọ não, u não, tác động độc hại của các thuốc barbituric hay các thuốc gây mê), bệnh thần kinh-cơ (bệnh viêm tuỷ xám, bệnh ngộ độc clostridium botulinum, bệnh giảm trương lực cơ do thiếu kali máu hay do nguyên nhân khác), và bệnh phế quản - phổi (bệnh nhày nhớt, bệnh hen, thũng khí, các rối loạn khuếch tán khí phế nang-mao mạch). Sự điều chỉnh bằng chuyển hóa tốt nhất phụ thuộc vào sự thải loại các ion  $\text{H}^+$  do thận. Nó xảy ra chậm. Điều trị bằng hô hấp hỗ trợ cho phép trở lại thăng bằng nhanh hơn. Các **nhiễm acid chuyển hóa** phản ứng lớn sự thở của phổi bằng cách gây nên một kích thích ở trung tâm hô hấp, làm tăng tốc nhịp thở, đổi khí gây nên một khó thở Kussmaul.

Có **nhễm kiềm** khi pH máu tăng lên trên 7,40. **Nhiễm kiềm hô hấp** sinh ra do tăng thông khí phổi hay do hạ áp suất không khí (say núi).  $\text{CO}_2$  bị thải loại quá mức nó được sản sinh. Các bicarbonat trong máu chuyển thành dioxyd carbon và chất này bị thở ra. Một số người có một thiếu hụt sinh lý chịu đựng một cơn nhiễm kiềm, đặc biệt trong trường hợp giảm calci huyết và thiếu năng tuyến cận giáp: như vậy đã sinh ra những trường hợp co cứng cơ (spasmophilie, tetanie). Ở một người bình thường, chỉ cần thở nhanh trong vài phút, bằng cách nhấn mạnh thì thở ra, để các triệu chứng co cứng cơ xuất hiện (dấu hiệu Chvostek). Những chấn thương của trung tâm hô hấp, sự nhiễm độc bởi các dẫn xuất salicylat, sự điều chỉnh không đúng máy thở nhân tạo, cũng có thể gây nên một hiện tượng tăng thông khí (hyperventilation). **Nhiễm kiềm chuyển hóa** sinh ra sau các nôn mửa nhiều (mất acid chlorhydric), tỷ dụ trong trường hợp hẹp môn vị. Sự kiềm hóa làm suy giảm trung tâm hô hấp và làm chậm nhịp thở.

## 7.2.4. Bệnh phổi cấp tính

### 7.2.4a. Bệnh viêm phổi

Các bệnh viêm phổi nhiễm trùng là một nguyên nhân quan trọng của tỷ lệ bệnh tật và tỷ lệ tử vong của người già. Cơ chế xuất hiện của chúng phụ thuộc vào các quy luật của Vi khuẩn học hay của Virut học nhiều hơn là của Sinh hóa học. Tuy vậy, chúng ta cũng nên hiểu bằng những cơ chế phân tử nào khuẩn lạc có thể dẫn đến sự huỷ hoại hay sự biến đổi hoàn toàn mô phổi. Bụi thương, các lông, chất nhầy và các tế bào miễn dịch có mặt trong các đường hô hấp làm cho các phế quản và các phế nang trở thành vô trùng. Sự khu trú của một khuẩn lạc ở các phế quản làm phát sinh một viêm phế quản hay viêm tiểu phế quản. Người ta đã thấy rằng những dị tật sẵn có, như giãn phế quản, thường là điểm gọi cho các bội nhiễm. Song giải thích tại sao trẻ em có thể mắc các bệnh viêm phế quản cấp mà không có tổn thương giải phẫu sẵn có. Đó thường là những biến chứng của một nhiễm trùng các đường hô hấp trên (các viêm mũi-hầu). Người ta có thể nghĩ tới một kiểu lan toả đi còn đi xuống dọc theo các đường dẫn khí.

Cũng một tình trạng như vậy cũng xảy ra, đối với bệnh viêm phổi. Bệnh có thể mắc phải ở trẻ em, người trưởng thành và nhất là người già. Trong trường hợp này, sự lây nhiễm có thể đến do hít vào từ hô hấp, do lan toả từ hệ mạch, do khuếch tán từ các điểm nhiễm trùng lân cận (đường hô hấp) hoặc ngay cả từ các đường tiêu hóa (trường hợp truyền nhiễm do ống thông mũi-dạ dày). Danh sách các vi sinh vật chịu trách nhiệm khá dài và vượt khỏi giới hạn của cuốn sách này. Những thay đổi gây ra cho mô phổi bởi sự xâm lược của vi khuẩn có thể sâu, ngay cả khi đó là một bệnh chu kỳ tự tan như bệnh viêm phổi thùy do phế cầu khuẩn pneumococque. Các tế bào phế nang thay đổi hình dạng, dày lên, chứa đầy chất lỏng, tiết nhiều chất nhầy. Khoảng kẽ phù nề. Những biến đổi đó dẫn đến một kiểu cô đặc thùy phổi bị bệnh, được gọi theo cổ truyền là "gan hóa" ("hepatization") (dung mạo vi thể đặc như mô gan). Nếu bệnh viêm phổi nặng lên hay chuyển sang mạn tính, thì sự cô đặc hóa tăng lên do xơ hóa: đó là "gan hóa xám" ("hepatization grise") (cô mỡ), có tiên lượng xấu.

#### 7.2.4b. Hội chứng suy giảm miễn dịch mắc phải

Hội chứng nặng này xuất hiện để đáp ứng với các sự kiện lớn mà cơ thể phải đối phó, như bỏng rộng, gãy xương, đông máu nội mạch rải rác, viêm phổi, nhiễm khuẩn huyết, truyền máu liên tiếp, đặc tuần hoàn ngoài cơ thể. Trong khá nhiều trường hợp, xảy ra một hiện tượng hoạt hóa các vi khuẩn Gram âm có mặt trong cây phế quản; chúng tiết ra một **nội độc tố**, còn gọi là lipopolysaccharid vi khuẩn, bình thường có mặt với một lượng nhỏ ở bề mặt các vi khuẩn đó. Chỉ cần sự có mặt của những lượng rất nhỏ chất đó ở trong phổi để kích thích các tế bào nội mô mạch, làm chúng tiết ra các prostenoid như thromboxan A<sub>2</sub>, PAF-acether và các interleukin như IL-8, và đặt lên màng của chúng chất protein hạt p140, thu hút các bạch cầu đa nhân trung tính. Các bạch cầu này được tuyển dụng và kích thích; các bạch cầu đơn nhân và các đại thực bào cũng vậy. Hồ thể được hoạt hóa. Các bạch cầu đa nhân bám vào các tế bào nội mô và tiết ra các nhân tố hoạt tính của chúng, đặc biệt các *proteinase* và các gốc tự do mang oxy. Những thoái biến và những đông tắc vi thể xảy ra ở trong các

mao mạch phổi. Các vách liên kết là địa điểm của phù nề. Các nhân tố kích thích vào tới phế nang. Các đại thực bào ở đó đến lượt chúng được hoạt hóa, và tiết ra các cytokin như TNF $\alpha$ , IL-1, IL-8, leucotrien B4. Chúng hoạt hóa các bạch cầu đa nhân. Chu kỳ thoái biến chuyển từ các mao mạch đến các phế nang.

Các hiện tượng phòng vệ phát sinh. Các tế bào phế nang phi đại và tiết các nhân tố sinh sợi như TGF $\beta$  và PDGF; các nhân tố này thu hút các nguyên bào sợi hay các nguyên bào cơ sợi (myofibroblastes) và kích thích chúng. Do đó gây nên sự tổng hợp tăng tốc các sợi tạo keo. Người ta cũng phải nhấn mạnh vai trò ổn định hóa của các antiproteinase tạo nên bởi các tế bào đó, và bằng chính điều đó chứng minh vai trò sinh bệnh của các *proteinase* tiết ra bởi các tế bào viêm. Sự tăng sinh của mô liên kết xảy ra theo 3 điểm khởi phát: trong các vách, do tập hợp chất tiết của phế nang, ở các vùng xẹp phổi. Xơ hóa được tạo nên như vậy, ít các sợi chun, gây cho phổi một sự cứng đờ tăng dần và làm cản trở sự thông khí. Các tế bào cơ của các mạch máu nhỏ tăng sinh và làm các thành mạch dày lên, làm cho sự khuếch tán khí trở nên khó khăn.

Mặc dù tính trầm trọng của các triệu chứng đó, nhiều bệnh nhân vẫn liền sẹo và hồi phục lại được một số lượng phế nang chức năng đủ để không có những di chứng. Hiệu quả điều trị của các chất ức chế các *proteinase* và của các chất chống viêm góp phần vào việc trở lại bình thường.

## 7.2.5. Xơ hóa phổi

### 7.2.5a Khái niệm chung

Khi thành phế nang phải tiếp xúc một cách mạn tính với các tác nhân gây độc, tỷ dụ các khí gây ngạt (gaz asphyxiants), hay các chất gây viêm, như những phần tử silice rất bé nhỏ gắn chặt vào thành (bệnh bụi phổi), thì sẽ sinh ra một xơ hóa phổi, lâu dài sẽ xâm nhập vào phế nang, các mạch máu và khoang kẽ. Các bệnh đó thường là các bệnh nghề nghiệp.

Các tế bào biểu mô dày lên dần, bắt đầu tăng sinh và tiết ra các tác nhân gây viêm khác nhau. Các tế bào đến từ máu thâm nhập vào thành, đặc biệt các bạch cầu đa nhân. Một kiểu hóa sẹo vụng về hình thành, với thành phế nang dày lên. Màng đáy được thay thế bằng một mô liên kết xơ, không để cho các khí khuếch tán được nữa. Áp suất riêng phần của oxy trong máu hạ xuống, trong khi người bệnh cố gắng bù trừ sự thiếu năng cung cấp oxy của mình bằng cách thở nhanh hơn. Các mô không còn được cung cấp đủ oxy. Máu luôn ở tình trạng tình mạch, ít đỏ hơn, xanh bệch, do đó các mô tím tái.

7.2.5b. Một ví dụ gần như thực nghiệm, xơ hóa do chất paraquat (diệt cỏ)

Người ta có thể lấy làm ví dụ nhiễm độc bởi thuốc diệt cỏ paraquat (1,1'-dimethyl-4,4'-dipyridylium) để mô tả sự tiến triển chung của nhóm bệnh này.

*Nhiễm độc cấp tính ở ạt* (do tự tử) dẫn đến cái chết trong vài ngày trong các triệu chứng sốc nhiễm độc. Các triệu chứng phổi xuất hiện vào ngày thứ ~~thứ hai đến thứ ba~~ sau khi hít chất paraquat, chất này chui vào bào tương của các tế bào phế nang và do thuộc tính tự oxy hóa của nó bởi oxy, gây nên sự hình thành các gốc tự do của oxy. Các gốc này làm thoái biến các tế bào. Xét nghiệm mô học, đã thấy ngay từ những giờ đầu những bất thường của các phế nang càng ngày càng nặng lên.

*Nhiễm độc mạn tính* do hít thở lặp đi lặp lại, kéo dài hàng tháng. Xuất hiện các giãn phế nang, các xuất huyết và xẹp các phế nang bị bệnh. Tầng tổng hợp mô liên kết ở dưới hoặc giữa các tế bào biểu mô. Các tế bào liên kết di cư từ các vách kẽ tới lớp tế bào, qua màng đáy bị hỏng. Các phế nang bị hoàn toàn lấp kín bởi các khoang xơ, chiếm nhiều chỗ hơn chúng. Xuất hiện các nang vi thể (microkyste), tạo nên một hình ảnh bánh ei (gâteau de cire). Khi các tổn thương phân phối đều khắp phổi, thì tiên lượng xấu: bởi vì khả năng chức năng bị giảm sút một cách không thể sửa chữa. Ngược lại, nếu các tổn thương không đều trong phổi, thì có thể có một thời gian sống sót dài hơn, bởi vì hãy còn lại mô chức năng. Bismycin và anthracycline, là những thuốc



được dùng trong hóa liệu pháp các bệnh ung thư, sẽ tác động cùng một kiểu lên các tế bào phế nang, do hình thành các gốc tự do của oxy. Các thuốc đó có một hiệu quả kích hoạt lên sinh tổng hợp các chất tạo keo bởi các tế bào liên kết ở phổi, đặc biệt là chất tạo keo kiểu III (collagène de type III).

### 7.2.5c. Các bệnh bụi phổi (Pneumoconiose)

Người ta gọi như vậy các bệnh xơ hóa phổi gây nên do hít phải những hạt bụi khoáng chất rất nhỏ. Những bụi đó đầu tiên được bắt bởi các đại thực bào phế nang. Các đại thực bào này được hoạt hóa và tiết ra nhiều tác nhân gây viêm (IL-1, IL-8, leucotriene B<sub>4</sub>, TNF $\alpha$ , PGE<sub>2</sub>) hay các nhân tố tăng trưởng như IGF-I. Các bạch cầu đa nhân trung tính được thu hút và kích thích. Đến lượt chúng lại tiết ra các nhân tố viêm và nhất là các *enzym thủy phân protein* và các gốc tự do của oxy. Các tế bào bị tiêu diệt và được thay thế bởi mô xơ. Các bụi than, bột talc, bụi kaolin, bụi diatomées, bụi silice, mica, bauxit, bột aluminium, béryllium, graphite, nấm trong số những bụi khoáng nguy hiểm nhất. Tất cả chúng đều có khả năng gây nên các bệnh nghề nghiệp.

Nhiễm độc bởi amiant, hay bệnh bụi amiant (asbestose) chạm đến tất cả các tầng của hệ hô hấp. Nghiên cứu sinh lý bệnh của nó đã được gộp lại ở bệnh phế mạc, khi nói về hình thái nặng nhất của nó, là u trung biểu mô (mésothéliome).

### 7.2.5d. Viêm phế nang xơ hóa cán nguyên nhân

Viêm nhiễm ít nhiều khu trú là giai đoạn đầu tiên của bệnh, với đặc điểm là không có một nguyên nhân rõ rệt nào, ngoại trừ một số trường hợp, có một nhiễm vi khuẩn (mycobacteries) hoặc nấm. Bệnh được phát hiện bởi khó thở và ho, gây nên thiếu oxy huyết do giảm thông khí. Giai đoạn đầu là một viêm phế nang, với sự thâm nhiễm các lâm bu cầu (lymphocytes) hơn là các đại thực bào (macrophages). Các rối loạn tiến về phía các khoang kẽ và tiếp theo là xơ hóa. Các phế nang bị biến dạng, thay thế bằng các nang; các thành phế nang trở nên dày và xơ. Chất fibronectin được tổng hợp với số lượng lớn

trong hình thái xơ hóa này. Bệnh chỉ có thể chẩn đoán được sau khi đã loại trừ các bệnh xơ hóa khác. Hình thái tối nặng xưa kia đã được gọi là chẹn phế nang mao mạch của Hammam-Rich (bloc alvéolo-capillaire de Hammam-Rich).

### 7.2.6. Hội chứng Goodpasture

Hội chứng này liên quan đồng thời đến phổi và thận. Nó được phát hiện bởi khái huyết, tiểu tiện ra máu, thiếu máu và viêm cầu thận tiến triển nhanh. Bệnh phát sinh là do hình thành các kháng thể chống một trong các chuỗi polypeptid của chất tạo keo IV (collagène IV), chuỗi  $\alpha 3$ , có mặt chủ yếu ở trong các màng đáy của cầu thận và của phế nang. Vậy cần phải biết rằng sự cấu tạo thành chuỗi  $\alpha$  của chất tạo keo màng đáy là khác nhau tùy cơ quan. Bệnh nhiễm hemosiderin phổi tự phát (*hemosiderose pulmonaire idiopathique*) giống như hội chứng nói trên bởi các triệu chứng lâm sàng của nó, song nó không kèm theo một thiếu máu do thiếu sắt. Nó xảy ra ở trẻ em độ 10 tuổi. Nó được gây ra do bởi sự tích tụ hemosiderin chứa sắt ở trong các phế nang. Các đờm cũng chứa những lượng lớn chất hemosiderin.

### 7.2.7. Các biến chứng phổi của các bệnh toàn thân

#### 7.2.7a. Các bệnh liên kết (*connectivoses*)

Các bệnh liên kết, một số tác giả gọi nhầm là các bệnh của chất tạo keo (*maladies du collagène*), như bệnh lupus ban đỏ hệ thống, bệnh viêm đa khớp dạng thấp, bệnh cứng bì, các bệnh viêm da cơ, hội chứng Sjoren, tất cả đều có thể bị biến chứng bởi các biểu hiện ở phổi tiến triển đến xơ hóa. Các bệnh đó có thể được phát hiện bởi các triệu chứng phổi.

#### 7.2.7b. Bệnh sarcoid (*sarcoidose*)

Bệnh này không hiếm, có triệu chứng học như những u hạt với cường độ rất thay đổi. Nó thường nhiễm vào phổi, song đó là một chẩn đoán loại trừ, được đặt ra sau khi đã loại trừ các nguyên nhân đã biết về u hạt (*granulome*), u hạch huyết (*lymphome*), ung thư biểu mô

(carcinome), một số bệnh bụi phổi như nhiễm độc bởi beryllium, bệnh lao và bệnh nấm *coccidioides immitis* (coccidiomycose). Các hạch bạch huyết ở rốn phổi và ở trung thất bị thâm nhiễm bởi các lymphocyte T. Các tế bào này tổng hợp một lượng lớn thụ thể IL-2, mà người ta đã đề nghị đo như một yếu tố chẩn đoán. Giả thuyết về một bệnh căn tự miễn hiện nay vẫn đang được bảo lưu. Người ta nhận thấy rằng các u hạt của bệnh sarcoid là nơi tăng sản xuất ra calcitriol, có tác dụng như một chất kích thích các đại thực bào.

### 7.2.8. Bệnh viêm phế nang do dị ứng hay do thuốc

#### 7.2.8a. Các viêm phế nang nghề nghiệp

Việc hít vào một số bụi hữu cơ gây nên những bệnh viêm phổi do quá mẫn cảm. Phần lớn những người tiếp xúc với các dị ứng nguyên (allergene) đó, có phát triển các kháng thể lưu thông trong tuần hoàn, song không có triệu chứng lâm sàng. Ở những người nhạy cảm, bệnh có thể bắt đầu bằng một giai đoạn cấp tính. Nói chung, các cơn "giả hen" (pseudo-asthma) tiếp xúc với tác nhân mẫn cảm, buộc phải ngừng tiếp xúc, vậy phải thay đổi nghề nghiệp. Phổi của nông dân là do mẫn cảm với các vi khuẩn ưa nhiệt (bacteriae thermophiles). Cũng như vậy, những người làm việc với cây mía, những người làm việc ở các hầm ủ lúa mì (silos à blé), những người ủ mạch nha, những người làm kỹ nghệ pho mát có thể mẫn cảm với các vi khuẩn hay các nấm khác nhau, mà họ tiếp xúc trong khi làm việc. Phổi của những người nuôi chim phụ thuộc vào sự mẫn cảm với các protein trong phân chim. Trong các biểu hiện quá mẫn đó người ta gán một vai trò quan trọng cho IL-2 tiết ra bởi các tế bào lymphô T được kích thích bởi kháng nguyên tương ứng.

#### 7.2.8b. Bệnh u hạt Wegener

Bệnh u hạt Wegener phối hợp một viêm mạch do u hạt gây hoại tử của đường hô hấp và phổi, một viêm cầu thận và những viêm động mạch hay tĩnh mạch rải rác. Người ta đã mô tả sự có mặt ở trong máu các tự kháng thể chống lại các kháng nguyên ở trong các hạt ưa xanh

lam (granulations eosinophiles) của các bạch cầu đa nhân trung tính. Một trong số đó là myeloperoxidase, chất khác chưa được xác định là một protein nhỏ.

### 7.2.8c. Các bệnh phổi gây nên bởi một số thuốc

Một phần các thuốc có tác dụng gây độc với phổi tác động trực tiếp lên các tế bào phổi, như bleomycine đã kể ở trên. Trong trường hợp đó, chúng có tác dụng gây xơ hóa. Amiodarone có thể gây viêm phổi tiếp theo là xơ hóa. Các glucocorticoid, các thuốc gây độc tế bào, gây xơ hóa bằng cách ức chế hoặc phá hủy các tế bào phổi. Các thuốc khác có một tác dụng chưa rõ. Có thể chúng gây nên sự hình thành các tự kháng thể bằng cách bám vào các kháng nguyên sinh lý để làm biến chất chúng. Nitrofurantone, penicilline, aspirine, các muối vàng, naloxone thuộc nhóm đó.

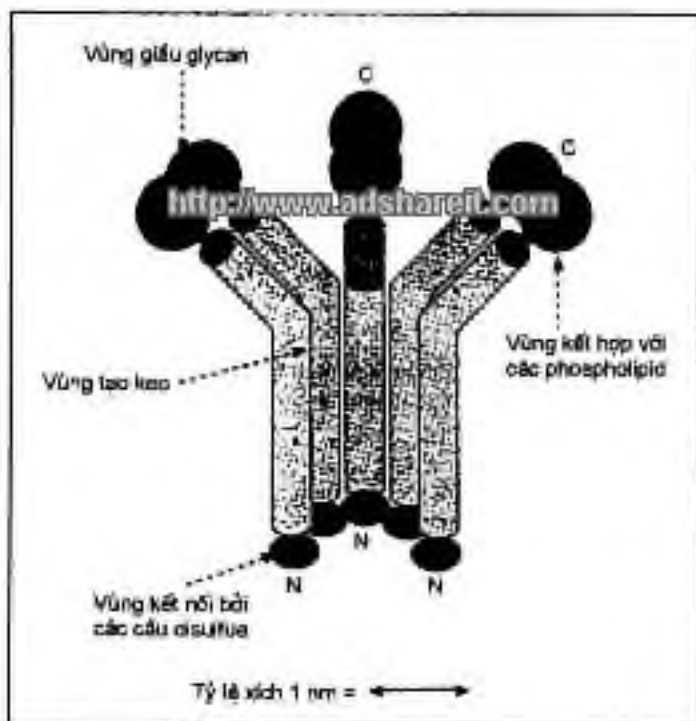
## 7.2.9. Các bệnh do các bất thường của chất điện hoạt

### 7.2.9a. Chất điện hoạt

Chất điện hoạt là một phức hợp đa phân tử gồm các phospholipid (dipalmityl-phosphatidyl-choline) và các triglycerid, mang bởi các apoprotein đặc hiệu gọi là protein điện hoạt = protein SP (surfactant proteine). Các phospholipid trội hơn nhiều. Các glycoprotein đặc hiệu SP-A và SP-D, rất đồng đẳng như nhau, mặc dù xuất phát từ các gen khác nhau, mỗi cái chiếm 1% tổng số. Protein SP-A là một protein ưa nước có cấu trúc khá phức tạp; phân tử của nó gồm một kết hợp 6 tiểu đơn vị mỗi tiểu đơn vị gồm 3 chuỗi polypeptid đồng nhất mang 4 vùng: một vùng N-tận cùng kỵ nước gắn các phospholipid, một vùng sợi tơ giống một chất tạo keo (có một các trình tự gly-pro-hyp), một vùng trung gian lưỡng cực (amphipathique) có khả năng gắn các phospholipid qua trung gian các ion calci, và một vùng C-tận cùng hình cầu tan trong nước mang các chuỗi glycan. Phân tử đó có những nét tương tự về cấu trúc với thành phần C1q của bổ thể (H. 7.3). Nó kích thích sự thực bào của các đại thực bào đối với nhiều vi khuẩn, đặc biệt các tụ cầu (staphylocoque). SP-D cũng là một protein tạo keo ưa

nước, đặc biệt gắn phosphatidyl-inositol và glucoacyl-ceramid. Nó thực hiện cùng những chức năng như protein SP-A. Nó có tác dụng ngưng kết đối với E. coli.

Các protein SP-B và SP-C mỗi loại chiếm 0,5% tổng khối chất điện hoạt, song cũng đóng những vai trò đáng quan tâm. Protein SP-B có một mặt thấm nước và một mặt kỵ nước gắn các phospholipid. SP-C là một polypeptid chỉ có 35 acid amin, giàu valin và liên kết chặt chẽ với các acid béo (palmitoylation) cho phép nó kết hợp với các triglycerid. Chất peptid này được dẫn xuất bằng thủy phân protein từ một tiền chất lớn hơn nhiều, mà gen mang bởi nhiễm sắc thể 8. Hai protein B và C không mang vùng tạo keo.



Hình 7.3. Cấu trúc phân tử protein của chất điện hoạt SP-A

Chất điện hoạt được tổng hợp bởi các tế bào phổi pneumocytes II. Nó luôn luôn được đổi mới bởi vì nó bị phá huỷ dần bởi các đại thực bào. Nó có tác dụng làm giảm áp lực bề mặt phế nang (trao đổi khí tốt hơn), ổn định các phế nang có kích thước không đều, ngăn cản sự xẹp của các phế nang này cũng như của các tiểu phế quản, cải thiện độ giãn của phổi. Không có chất điện hoạt, các phế nang xẹp lại, gây nên xẹp phổi. Còn nhiều điều cần hiểu biết về hoạt động chức năng và bệnh lý học của hỗn hợp phức tạp này, đặc biệt về những đột biến bất trắc của các protein cấu tạo có khả năng làm thay đổi nó và dẫn đến một bệnh lý phổi.

### 7.2.9b. Sinh học tiền sinh và sơ sinh của phổi

Máu phổi thai nhận oxy ở rau thai. Huyết cầu tố thai thích nghi với các áp lực riêng phần của oxy có tại cơ quan đó. Máu được oxy hóa đi theo linh mạch chủ đến tim phải và qua tim trái nhờ những liên thông trong tim và ống động mạch. Nó được tâm thất trái đẩy đến tất cả các cơ quan. Một phần máu ở tâm thất phải đi vào các động mạch phổi dưới một áp lực yếu hơn nhiều so với sau khi sinh. Các động mạch phổi bắt đầu hoạt động từ tuần thứ 19 của đời sống phổi thai, trong khi các phế quản bắt đầu hoạt động từ tuần thứ 16. Các phế nang chứa đầy chất lỏng (do thẩm dịch từ các tế bào phế nang) hay vẫn còn xẹp, bắt đầu tháo lỏng và mở ra khi sinh đẻ, đặc biệt dưới tác dụng của những cơ thất tử cung lép đi lập lại làm ảnh hưởng đến những trao đổi ở rau thai. Chúng tăng lên về số lượng và thích nghi với những trao đổi khí của đời sống ngoài tử cung sau khi đẻ. Nói vậy là những trẻ đẻ thiếu tháng sẽ gặp những khó khăn về hô hấp. Thêm vào đó là hiệu quả gây độc bất trắc của oxy nguyên chất được cung cấp để cải thiện sự trao đổi oxy máu ở phổi (hêmatoze). Thật vậy, điều này có thể vận chuyển các gốc tự do của oxy, hoặc tạo nên chúng một cách dễ dàng bằng phản ứng với các mô.

### 7.2.9c. Bệnh các màng trong

Bệnh này còn gọi là *hội chứng suy sụp hô hấp*, khởi phát từ khi mới sinh, hầu như bao giờ cũng ở trẻ đẻ non. Nguyên nhân đồng thời

là do sự phát triển chưa chín của hệ hô hấp, do lượng chất điện hoạt được tổng hợp thấp, và do các thiếu năng chuyển hóa, đặc biệt về sự thoái biến các gốc tự do của oxy. Các gốc này tham gia vào các hiện tượng thoái biến các mô, tăng nhanh thêm từ khi phổi tiếp xúc với oxy. Trẻ đẻ non càng non thì càng có nguy cơ bị mắc bệnh. Thiếu năng hô hấp cấp tính làm cho rất cần thiết phải có một biện pháp điều trị mạnh mẽ và kéo dài bằng liệu pháp oxy, hô hấp hỗ trợ; để tránh một biến chứng là sự loạn sản phế quản phổi; mà người ta định nghĩa như một bệnh cần thiết phải tiếp tục hô hấp hỗ trợ ngoài một tháng sau khi sống sót. Biến chứng này đe dọa tính mạng của đứa trẻ, do những biến đổi mô học trầm trọng của nó. Người ta đã cố thủ chế tạo những chất điện hoạt thay thế có thể đưa vào dưới dạng khí dung. Một trong số đó được chế tạo từ nước ôi người, song người ta sử dụng chủ yếu các chất điện hoạt dẫn xuất từ phổi bò hay lợn.

#### 7.2.9d. Bệnh tích protein phế nang (proteinose alvéolaire)

Những triệu chứng đầu tiên của bệnh này, ho, khó thở, mệt mỏi, thường xuất hiện ở **trẻ đẻ non (Trẻ đẻ non)** học điển hình là sự lắng đọng ở trong các phế nang những cục màu vàng, có thể tới 2-3cm đường kính, cấu tạo bởi sự tích tụ các lipoglycoprotein của chất điện hoạt, được đặc trưng về mặt mô học bởi phản ứng của các glycoprotein gọi là phản ứng với acid periodique-Schiff. Nhìn trên kính hiển vi điện tử, thấy dung mao rất đặc thù của thành phần lipid tạo thành những lá mỏng, bắt màu các phẩm nhuộm của lipid. Đờm màu vàng, rất quánh, đặc, giàu lipid và glycoprotein (nhuộm màu bởi acid periodique-Schiff). Đờm chứa đặc biệt các protein SP-A và SP-B. Khoảng một phần tư số bệnh nhân, các triệu chứng giảm dần. Một phần tư khác tiến triển tới hình thái cấp tính với suy tím nặng. Số còn lại tiến triển một cách mạn tính tới bội nhiễm hoặc xơ hóa.

### 7.3. BỆNH CỦA TUẦN HOÀN MÁU Ở PHỔI

#### 7.3.1. Các cơ chế tuần hoàn

Tuần hoàn phổi ở người trưởng thành là một tuần hoàn kép, gồm 2 thành phần: nuôi dưỡng, và chức năng:

– Các động mạch phế quản (động mạch nuôi dưỡng, nhỏ, dẫn máu đỏ) đến từ động mạch chủ và các động mạch gian sườn trên, chạy trong các thành phế quản và tận hết bởi các xoang mao mạch, ở các tuyến, các cơ và các tế bào phế nang. Chúng cung cấp oxy và các chất chuyển hóa cần thiết cho phổi, như tuần hoàn chung cung cấp cho tất cả các cơ quan khác. Các tĩnh mạch phế quản dẫn lưu máu trở về từ các mao mạch đó. Một số đổ về tĩnh mạch đơn và tâm nhĩ phải, số khác hoà lẫn với các tĩnh mạch phổi.

– Động mạch phổi (động mạch chức năng, lớn, dẫn máu đen), đi từ tâm thất phải, chia nhánh nhỏ dần ở trong phổi để tận hết bởi các đám rối mao mạch quanh phế nang. Ở đó máu nhận oxy, trở thành máu đỏ, và được dẫn lưu trở về bởi các tĩnh mạch, tập trung lớn dần, mỗi bên thành 2 tĩnh mạch phổi, đổ về tâm nhĩ trái.

Người ta gọi lưu lượng phổi (débit pulmonaire) là khối lượng máu mỗi phút đi từ động mạch phổi đến các tĩnh mạch phổi qua giường mao mạch phổi (bỏ qua lưu lượng của các động mạch phế quản). Áp suất tâm thu khi hít thở bình thường là 12 kPa. Sẽ có tăng huyết áp phổi khi các trị giá đó lên vượt quá 35 và 22 kPa. Thiếu oxy (hypoxie) thích nghi độ co mạch phổi, vậy tốc độ tuần hoàn mao mạch, với sự thông khí phế nang. Chính là do chất histamin, tiết ra bởi các tế bào nội mô phế nang, đã tác động bằng cách gắn vào các thụ thể H1 của các tế bào cơ trơn của mạch. Histamin làm giãn mạch trong tuần hoàn chung và co mạch trong tuần hoàn phổi. Các tế bào nội mô mạch, về phần chúng, sẽ gửi nội mô tiết tố (endothéline) tới các cơ trơn. Trong cả 2 trường hợp, thông tin thứ hai có liên quan là ion calci, sẽ gây nên co lớp cơ của các mạch.

### 7.3.2. Tác mạch phổi

Tuần hoàn phổi lọc các phần tử treo ở trong máu và chỉ cho qua các phần tử có kích thước phù hợp với đường kính của các mao mạch. Tác mạch do các cục máu đông được hình thành ở các cơ quan ngoại vi (viêm tĩnh mạch) và bong ra dưới tác dụng của hệ thống plasmin, thì chèn vào trong các tiểu động mạch và loại bỏ sự tưới máu của địa hạt



tương ứng. Các trao đổi khí bị cắt đứt ở trong vùng đó. Phần còn lại của phổi phản ứng bằng cách tăng các trao đổi của nó, gây nên một sự tăng tốc nhịp thở tạo thành khó thở. Ở trong vùng không thông khí, sự hạ nồng độ CO<sub>2</sub> (giảm thân huyết = hypocapnia) gây nên co mạch. Chết điện hoạt biến mất ở vùng không thông khí, gây nên xẹp các phế nang. Giường động mạch phổi bị giảm; một sức cản bất thường ngăn cản làn máu; kéo theo một sự tăng sức làm việc của tim phải. Không có nhồi máu (infarctus) bởi vì tuần hoàn phế quản không bị ảnh hưởng. Sự tiến triển thường thuận lợi trong vài tiếng đồng hồ, bởi vì các hệ thống tan rã huyết lưu thông hoặc thuốc đại thực bào và bạch cầu đa nhân sẽ can thiệp để làm tan các cục máu đông. Tuy nhiên, có một loại nghẽn mạch không tan mà ngược lại mô hóa và tạo thành u; đó là các nghẽn mạch chứa đựng các tế bào ung thư.

Trong trường hợp bệnh huyết khối tắc mạch, hay đông máu nội mạch rải rác ở phổi, các triệu chứng cũng như vậy, song không có khái niệm về một viêm tĩnh mạch ngoại biên hay một nguyên nhân chấn thương.

<http://www.nhantriviet.com>

### 7.3.3. Tăng huyết áp phổi

Tăng huyết áp phổi nguyên phát, hiếm gặp, phụ thuộc vào một bất thường di truyền của các tế bào nội mô mạch (truyền theo nhiễm sắc thể thường trội) kéo theo sự giảm tiết NO, gây nên giãn lỏng các cơ nằm dưới. Sự tiết nội mô tiết tố (endothelins) vẫn được duy trì, không còn được cân bằng bởi NO.

Trong các trường hợp tăng huyết áp phổi thứ phát, các nhân tố nguy cơ là tăng áp lực tĩnh mạch cửa, tăng huyết áp toàn thân, sử dụng kéo dài một số thuốc gây chẹn ơ, nhiễm HIV. Bệnh biểu hiện bởi một khó thở dai dẳng, các cơn ngất, rồi một suy tim phải. Các nguyên nhân tăng huyết áp phổi thứ phát được nhắc lại ở bảng 7-1.

**Bảng 7.1. Các nguyên nhân tăng huyết áp phổi**

Thứ phát	Tiền phát
<b>Thiếu năng tâm thất trái</b>	<b>Nguyên nhân ở ngược dòng mao mạch phổi</b>
Tăng huyết áp Hẹp động mạch chủ Bệnh mạch vành Viêm dính màng ngoài tim (pericarditis constrictive) Bệnh cơ tim	Các dị dạng tim (từ chứng Fallot, thông phải-trái) Tăng huyết áp phổi tiên phát, bệnh huyết khối - tắc mạch phổi, Thông khí, xơ hóa phổi, Di căn ung thư phế quản-phế nang, bệnh xơ phổi, Các biến dạng lớn ở ngực
<b>Tăng áp lực tâm nhĩ trái</b>	<b>Nguyên nhân ở xuôi dòng mao mạch phổi</b>
Hẹp van hai lá Hở van hai lá U nhầy (myxome) hay huyết khối tâm nhĩ phải	Suy tâm thất trái Bệnh van hai lá Huyết khối hay u tâm nhĩ trái Hẹp bẩm sinh gốc các nhánh mạch phổi Các u hạt hay u ác tính trung thất
<b>Các bệnh phổi</b>	<b>Các bệnh mạch phổi</b>
Bệnh nghẽn phổi mạn tính Bệnh huyết khối-tắc mạch Phổi xơ hóa kẽ tiến triển Các rối loạn hô hấp Các dị tật di truyền Giảm oxy gây nên	Các tác nhân cơ ở Xơ hóa trung thất Các rối loạn-tĩnh mạch Các bệnh tim bên thiên Các dị tật vách liên nhĩ Viêm động mạch Takayasu, bệnh sarcoidose

### 7.3.4. Phù phổi cấp

Người ta biết có hai loại nguyên nhân phù phổi : tăng áp lực máu do suy tim, biến đổi độ thấm của các mao mạch phổi. Bình thường áp lực thủy tĩnh học ở trong lá kẽ cũng mức với áp lực ở phế nang, nghĩa là với áp lực không khí. Áp lực thủy tĩnh học ở mao mạch cao hơn và, hơn thế nữa, áp lực thẩm thấu do các protein cũng ảnh hưởng tới những hiện tượng di chuyển của các chất lỏng ở trong các mô phổi. Bình thường chất lỏng lọc từ các mao mạch vào khoang kẽ song không vào các phế nang, vì sự sắp xếp giải phẫu của các tế bào biểu mô gắn rất chặt chẽ cái nọ vào cái kia, và vì sự có mặt của lớp

điện hoạt trong phế nang. Nếu áp lực thủy tĩnh học tăng lên ở các mao mạch do suy tim trái, thì tuần hoàn ở trong khoang kẽ sẽ tăng tốc, một lượng nhất định chất lỏng bị giữ lại ở trong khoang liên kết, làm khoang rộng lên (khoảng 500ml trong phổi người trưởng thành), nồng độ protein trong khoang đó giảm, làm hạ áp suất keo (pression oncotique). Nếu các phần xạ tự vệ đó bị vượt qua, áp suất trong khoang kẽ sẽ vượt qua sức cản của thành phế nang và chất lỏng sẽ tràn vào các phế nang. Những biến đổi về độ thấm của các mao mạch phụ thuộc vào các nguyên nhân độc hay chấn thương khác nhau. Loại phù phổi này đi theo hội chứng suy sụp hô hấp cấp được mô tả ở mục 7-24b.

### 7.3.5. Chứng tim phổi (coeur pulmonaire)

Các rối loạn ở phổi kéo theo một sự tăng sức làm việc của tim phải. Tâm thất phải bắt đầu phì đại rồi khi lực cản chống lại của phổi trở thành quá mạnh, nó sẽ có những triệu chứng suy. Đó là cái mà người ta gọi là chứng tim phổi.

<http://www.nhantrivj.com>

### 7.3.6. Các bệnh bẩm sinh

Có các dị dạng bẩm sinh của các động mạch hay các tĩnh mạch phổi, có vẻ do các tai biến về sự tạo hình phôi thai phổi có liên quan với các nhiễm trùng hay nhiễm độc trong các giai đoạn nhạy cảm của cuộc sống phôi thai. Có thể có những phình động mạch phổi, bằng chứng của những dị tật về sự hình thành các thành mạch.

---

## 7.4. U VÀ UNG THƯ PHẾ QUẢN PHỔI

---

Các u lành tính của phế quản được đại diện bởi các loạn sản phổi (hamartomes) hình thành ở các vùng sụn của khí quản và của các phế quản lớn. Đó là những u hình tròn, chứa đầy sụn, và có khả năng với hóa. Các u sụn (chondrome) và u xương sụn (osteochondrome), u ác tính, rất hiếm khi có thể hình thành từ các vùng sụn đó.

Ung thư phế quản-phổi là hay gặp nhất trong các ung thư ở nam giới, với một tỷ lệ bệnh là 10% so với dân số chung. Tỷ lệ thường gặp của nó ngày nay tăng lên, đặc biệt ở phụ nữ. Phần lớn các bệnh nhân thuộc lớp tuổi 50-60. Mối liên quan giữa nghiện thuốc lá và bệnh đã được xác định rõ. Người ta đang bàn cãi về vai trò của việc hít thụ động phải khói thuốc lá. Người ta đã phân lập được trong khói thuốc lá hơn 6 phân đoạn hydrocarbur, chủ yếu là các carbur polycyclic như benzo (a) pyrene; và đã biết khá rõ về các hiệu quả gây ung thư thực nghiệm của chúng lên các loại tế bào và mô khác nhau, đặc biệt lên da. Các carbur đó bị biến đổi ở trong các mô, đặc biệt trong phổi, bởi một enzym, *hydrolase của các aryl-hydrocarbur (benzo-pyrene hydrolase)*. Enzym đó được cảm ứng bởi sự thâm nhập tế bào của các hydrocarbur đó và bởi khói thuốc lá. Nó cố định nhóm OH thay vì một H của các carbur đó, làm xuất hiện chất 3-hydroxy-benzo (a) pyrene, về lý thuyết dễ hoà tan hơn, vậy dễ đào thải hơn, song không may lại khuếch tán tốt hơn là benzo-pyrene tới tận nhân và bám vào ADN. Từ đó gây nên những bất thường về sự nhân đôi ADN, những đột biến hay những khuyết tật (mutation) dẫn đến sự biến dạng tăng dần của các tế bào. Quá trình phải mất hàng năm. Ở chuột nhắt, người ta biết rằng *hydrolase của các aryl-hydrocarbur* không được biểu hiện bởi tất cả các cá thể. Một gen, Ah, cai quản sự biểu hiện của enzym sau cảm ứng bởi các carbur polycyclic hay gardenal. Các động vật đồng hợp tử (homogygote) không có gen đó không lợi hiệu quả gây ung thư của khói thuốc lá. Ở người tình cảm ứng của *hydrolase của các aryl-hydrocarbur* cũng có vẻ phụ thuộc vào những quy luật di truyền đơn giản.

Một số lớn những u tiên phát đi căn lên phổi. Nhiều cục nghẽn mạch đến hầu như cùng một lúc gây nên hình ảnh X quang cổ điển như "thả bóng" (en lâcher de ballons), chứng tỏ sự có mặt đồng thời của nhiều u đi căn.

## 7.5. BỆNH CỦA MÀNG PHỔI

Khoang phế mạc là khoang ảo và áp suất của nó âm tính, điều đó là cần thiết cho sự nở rộng của các phế nang. Khoang nằm ở giữa 2 lá của một màng thanh mạc mà các tế bào, gọi là trung biểu mô vì chúng phát sinh từ lớp trung bì, được nâng đỡ bởi một lớp mô liên kết xơ, không qua trung gian màng đáy. Bình thường khoang ảo chỉ chứa những với chất lỏng thẩm dịch, tổng cộng độ 15ml ở người trưởng thành. Chất lỏng đó lọc từ các mao mạch và thoát khỏi màng phổi bởi các mạch bạch huyết. Khi lượng hình thành lớn hơn lượng thoái biến, khối lượng chất lỏng tăng lên bất thường. Trong trường hợp đó, thành phần của nó hoặc là thành phần của một dịch thấm (*transudat*), với ít hơn 20g protein trong một lít, nếu đó là một sự khuếch tán gắn với các quy luật thẩm thấu; hoặc là thành phần của một dịch xuất tiết (*exudat*), với nhiều hơn 40g protein trong một lít và thường có mặt các glycoprotein viêm giàu ose hơn bình thường (*haptoglobine*), nếu đó là một thể viêm, nhiễm

### 7.5.1. Viêm màng phổi

Những tràn dịch màng phổi có tính chất thẩm dịch là hậu quả của các bệnh suy tim, các tắc mạch phổi, các xơ gan, hay một hội chứng thận hư. Các tràn dịch do xuất tiết được nhận thấy trong trường hợp các nhiễm khuẩn, các viêm màng phổi do lao, các ung thư di căn hay các u trung biểu mô, v.v...Người ta đã nhận thấy một số thuốc có thể gây nên một tràn dịch phế mạc: nitrofurantoin, methysergide, bromocriptine, amiodarone. Một hình thái đặc biệt của viêm màng phổi là viêm màng phổi đường thấp (*chylothorax*), trong đó dịch tràn được tạo bởi đường thấp, màu trắng bạch, rất giàu lipid. Nó sinh ra hoặc từ một chấn thương làm mở ống ngực vào màng phổi, hoặc từ các u, đặc biệt các u bạch huyết (*lymphome*) cũng đóng vai trò như vậy.

### 7.5.2. Nhiễm độc do amiant và u trung biểu mô

Amiant là một chất khoáng, tạo nên bởi các silicat magnési, phối hợp với nhau theo nhiều hình thái thực thể, trong số đó có một hình thái sơ (*chrysotile*) đặc biệt độc đối với phổi và các hình thái bột (*ferocidolite*, *amosite*, *anthophyllite* và *tremolite*). Vì tính vô hình của nó và vì tính vô cùng chịu nóng hay chịu lửa của nó, amiant đã rất được sử dụng làm vật cách điện. Trong những năm năm mươi, nó đã trở thành một sản phẩm kỹ nghệ quan trọng. Dần dần càng ngày người ta mới càng ý thức được những hiệu quả đáng sợ của các bụi amiant lớn bộ máy hô hấp. Các bụi đó mang điện dương, nên chúng thích bám vào tiên vào các protein của mô có điện tích âm nhẹ. Sau khi bám vào các mô, các sợi mảnh một phần lớn magnesi của chúng và chất silice còn lại trở thành nhiễm độc tế bào (*cytotoxique*), làm tan huyết (*hémostatique*), và gây ung thư (*carcinogène*). Các đại thực bào, thu hút bởi các chất cận phát ra, giải phóng các enzym tiêu bào (*enzyme lysosomale*) làm hỏng toàn mô. Các sợi silice vùi vào trong mô phế nang, càng ngày càng đi vào sâu hơn, và cuối cùng tời là tạng màng phổi, đi qua lớp mô liên kết để lên trung mô. Nhiễm độc bởi amiant gọi là bệnh bụi amiant (*asbestose*).

Ở khắp nơi mà các sợi amiant bám vào, các rối loạn xuất hiện. Ở các phế nang, nó gây nên các thoái biến mô do các hiện tượng viêm, tiếp theo là một sơ hóa phản ứng cũng kiểu với sơ hóa gây nên bởi bệnh bụi phổi. Amiant thu hút mạnh mẽ các bạch cầu đa nhân trung tính, hoạt hóa chúng và cảm ứng chúng tiết ra các enzym làm tan, trong số đó *elastase* đóng một vai trò đặc biệt rất mạnh (kích thích đặc biệt sự tiết và hoạt hóa trực tiếp bởi các sợi amiant). Các nguyên bào sợi bị thu hút và việc sinh tổng hợp collagen của chúng được kích thích đồng thời bởi bản thân chất amiant và bởi các yếu tố tiết ra bởi các tế bào viêm, đặc biệt các bạch cầu đa nhân. Các phế quản là điểm hình thành các u, thoát đầu lành tính, rồi có thể trở thành ác tính (ung thư hạch *adenocarcinome*). Khi amiant vào tới là trong cửa màng phổi, thoát tiên nó sẽ hình thành các đám tăng sinh, bằng chứng của sự tăng trưởng và sinh sôi thái quá của các tế bào. Nếu người ta kịp thời phát hiện bằng X quang một u ở giai đoạn đó, việc

cắt bỏ bằng phẫu thuật sẽ cho phép ngăn cản sự tiến triển sau này. Trên thực nghiệm, sự phân chia các tế bào trung mô đã được kích thích đồng thời bởi các yếu tố tăng trưởng các biểu mô, như EGF, và bởi PDGF, là một yếu tố tăng trưởng của trung mô. Các tế bào đó phản ứng tiết ra những chất interleukin khác nhau (IL-1, IL-6, IL-8), là ba loại yếu tố tăng trưởng của các tế bào hạt (granulocyte) và các đại thực bào. Các tế bào này bám vào tằm (tăng sinh) và đến lượt nó lại tiết ra các yếu tố như TNF $\alpha$ , IL-1, IGF-1, PDGF và nhất là TGF $\beta$  mà các u đó sản sinh ra rất nhiều. Từ đó, không còn lạ gì là quá trình u đã được thiết lập. Một phương thức đặc biệt của u trung mô là sự chuyển thành ác tính, mà hệ thống chống u p53 hay Rb không bị đột biến. Các lymphocyt T sẽ bị làm bất hoạt bởi nồng độ cao của TGF $\beta$  có mặt, giải thích hiện tượng giảm miễn dịch (immunosuppresseur), mà các tế bào u trung mô được thừa hưởng để tăng trưởng dễ dàng.

<http://www.pdfshareit.com>

## Chương 8

# CÁC BỆNH CỦA BẠCH CẦU: LỖXÊMI, SUY GIẢM MIỄN DỊCH

*Phan Thị Phi Phi*

Tế bào máu được tạo thành với một tốc độ rất lớn từ tế bào gốc, trong quá trình phân bào và biệt hóa tế bào có sự kiểm soát của nhiều yếu tố tăng trưởng. Các protein màng, các integrine, các receptor, các kênh có vai trò lớn trong sự nhận biết giữa các tế bào, trao đổi thông tin và bám dính với protein khuôn (nền), ít ra là trong giai đoạn tuỷ xương. Tất cả các cơ chế này phụ thuộc vào hàng chục protein mà mỗi một loại có thể bất (nó có thể là sản phẩm của các đột biến, nguồn gốc của các bệnh lý khác nhau. Chúng ta sẽ xem xét các bất thường dẫn đến sự giảm tạo thành các tủy bạch cầu khác nhau, nguyên nhân sinh ra các rối loạn phản ứng miễn dịch và chúng ta sẽ nghiên cứu các hội chứng tăng tạo các tế bào này, đặc biệt là các lỵxêmi. Chúng ta sẽ đề cập cuối cùng đến hóa sinh của tiểu cầu và của sự cầm máu.

## 8.1. BIỆT HÓA CÁC TẾ BÀO MÁU

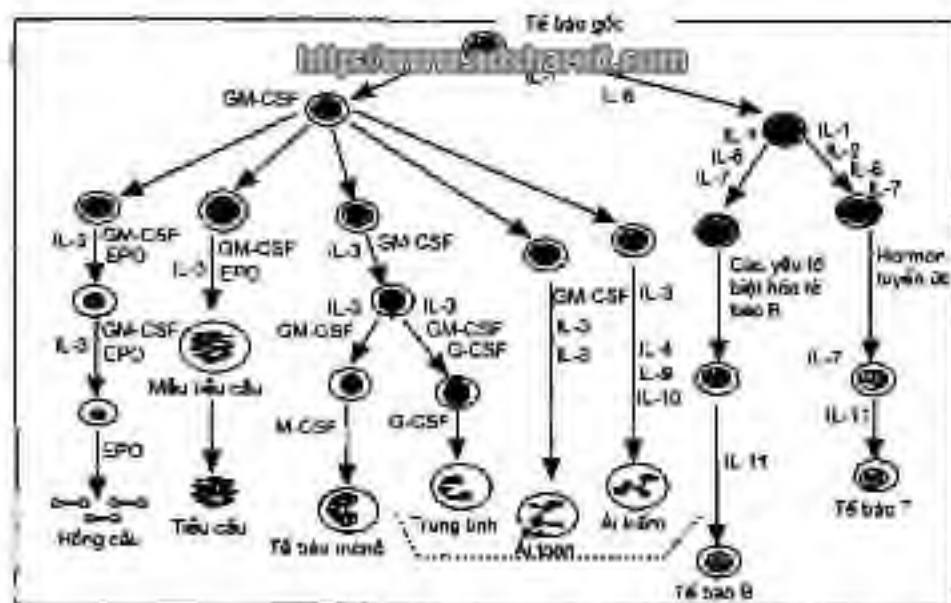
### 8.1.1. Các tế bào gốc

Tuỷ xương là cơ quan sinh sản tất cả các tế bào máu sau khi ra đời. Nó gồm các tế bào gốc ở trạng thái ngủ trong nhiều năm. Mỗi một ngày, một phần rất nhỏ của các tế bào này bị kích thích và tự phân chia. Số lượng này tăng lên trong trường hợp nhiễm khuẩn hay viêm. Các phân tử và các tế bào của tổ chức liên kết ở tuỷ xương, đặc biệt là các màng dây, các tủy khác nhau của collagen, chủ yếu tủy I, III



và VI, fibronectin, laminin đã dùng làm giá đỡ cho phân bào và biệt hóa tế bào gốc và các dòng tế bào sinh ra từ tế bào gốc. Các yếu tố tăng trưởng tham gia vào kích thích phân bào và biệt hóa các tế bào này.

Hình 8-1 biểu hiện “cây phủ hệ” của các tế bào máu, phân ra từ tế bào gốc có khả năng đổi môi trường dẫn và có nhiều tiềm năng. Mỗi một giai đoạn của sự phân bào và biệt hóa tế bào được cảm ứng bởi một hay nhiều yếu tố tăng trưởng khác nhau. Trước tiên là nhân số tế bào lên cho đủ nhu cầu, từ hàng nghìn đến hàng tỷ tế bào trong một ngày, trong đó là 200 tỷ hồng cầu và 600 tỷ bạch cầu mới trung bình. Ở giai đoạn phân bào nhanh khởi đầu này có IL-3 là yếu tố tăng trưởng tham gia. Bằng thực nghiệm khủ người ta thử tác dụng của các yếu tố tăng trưởng có hoạt động trên các tế bào máu, người ta thấy rằng các yếu tố này kích thích sự tạo thành các quần bào (colonia) nghĩa là có từng nhóm tế bào rời rạc từ sự phân bào lập đi lập lại của cùng một tế bào. Mỗi một quần bào tương ứng với một clon tế bào.



Hình 8.1. Sự chín (trưởng thành) các tế bào hệ tạo máu.

EPO: Erythropoietine

Các hiện tượng nhân lên, biệt hóa và trưởng thành tế bào đan xen nhau chặt chẽ. Các hình thái khác nhau quan sát được ở mỗi giai đoạn tương ứng riêng biệt với các biến đổi của khung tế bào ở nơi có tiếp xúc của mặt bào tương với màng bào tương và các protein màng phụ trách về hình dạng và sự dính của các tế bào này với môi trường của chúng. Các kháng nguyên màng của các tế bào máu được đặt tên là các CD (kháng nguyên biệt hóa tế bào) theo số thứ tự phụ thuộc vào ngày phát hiện protein nghiên cứu, đôi khi CD được kèm theo các chữ thường a, b hay c. Một số protein màng có mặt trên các tế bào gốc và tồn tại trong các tế bào đã biệt hóa như kháng nguyên CD-18. Một số khác xuất hiện dần dần tùy theo sự biệt hóa, được tổng hợp theo chương trình phát triển, thường là theo hàm số, sự tiếp nhận thông tin đến tế bào do các cytokin có vai trò chất truyền tin giữa các tốp tế bào khác nhau. Ví dụ, các bạch cầu mũi mang các kháng nguyên CD11a, b và c, các đại thực bào cũng như vậy, còn như các hồng cầu không có bất cứ kháng nguyên nào của ba loại đó. Các kháng nguyên (KN) bề mặt có vai trò quan trọng vì chúng quyết định sự di chuyển của các tế bào, sự liên lạc của chúng với các tế bào khác, là một phần lớn chức năng của chúng vì rằng chúng là các tế bào vận động và sau cùng là chúng tham gia vào các phản ứng để kháng của cả thể chống lại các chất lạ. Dần dần với các tế bào phân chia và biệt hóa, các KN bề mặt của chúng thay đổi và chuyên biệt dần. Một loại đặc biệt của các protein màng nhận biết các protein nền ngoại bào bao quanh các tế bào tủy xương mà không có lấy một màng đáy nào tách chúng ra. Sự cố định các tế bào tiến thân trên nền mô liên kết là một yếu tố cần thiết để chúng biệt hóa. Khi các tế bào trưởng thành đã sẵn sàng rời khỏi tủy xương, các enzym tiêu protein đặc hiệu chắc là thuộc nhóm các metalloproteinase tách chúng ra khỏi các protein giá đỡ, hay là các protein gắn với enzym trên màng tế bào và cho tín hiệu giải phóng các tế bào máu, mà sự vận động tích cực của các tế bào này phụ thuộc vào sự co của các phân tử actomyosine.

Các tế bào gốc phân bào thường xuyên và luôn luôn có mặt trong tủy xương mỗi ngày, một số tế bào của chúng bắt đầu chuyên biệt hóa đầu tiên nhờ vào các tác dụng liên hiệp của IL-1 và IL-3. Hui

interleukin này tác động bằng cách tự cố định trên thụ thể màng của các tế bào gốc và chuyển cho các tế bào này một loạt các thông tin hóa học, ví dụ sự hoạt hóa yếu tố phiên mã biệt hóa là NF $\kappa$ B (nuclear factor kappa của tế bào lympho B), sẽ dĩ được gọi như vậy vì tham gia vào biểu lộ các gen mã cho chuỗi kappa của globulin miễn dịch trong các tế bào B. Hai tít tế bào lớn xuất hiện ở giai đoạn khởi đầu là các tế bào tiền thân "dòng tuỷ" và "dòng lympho". Các tế bào đầu dòng thứ nhất tiếp tục tiến triển trong tuỷ xương, các tế bào thứ hai sẽ trưởng thành trong các hạch bạch huyết.

### 5.1.2. Dòng tuỷ

Yếu tố tăng trưởng GM-CSF (yếu tố tạo các quần bào của bạch cầu hạt và tế bào mono) tăng cường các phân bào của tế bào tuỷ. Glycoprotein 22 kDa này được các đại thực bào, các tế bào lympho T, các tế bào nội mạc và các nguyên bào sợi chế tiết, trước đó chúng được các yếu tố viêm kích thích như TNF $\alpha$  hay IL-1. Gen của nó nằm ở nhiễm sắc thể số 5. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=1026629](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=1026629) Interleukin 84 kDa, có trên màng tế bào tuỷ. Vitamin B $_{12}$  cần cho sự phân bào của dòng này vì nó tham gia trong việc tạo thành thymidin. Ngược lại, yếu tố tăng trưởng đã biết nhiều là TGF $\beta$  có vai trò ức chế phân bào của các tế bào tuỷ cũng như TNF $\alpha$  và các interferon.

Các tế bào gốc dòng tuỷ phân chia và biệt hóa thành 4 tít:

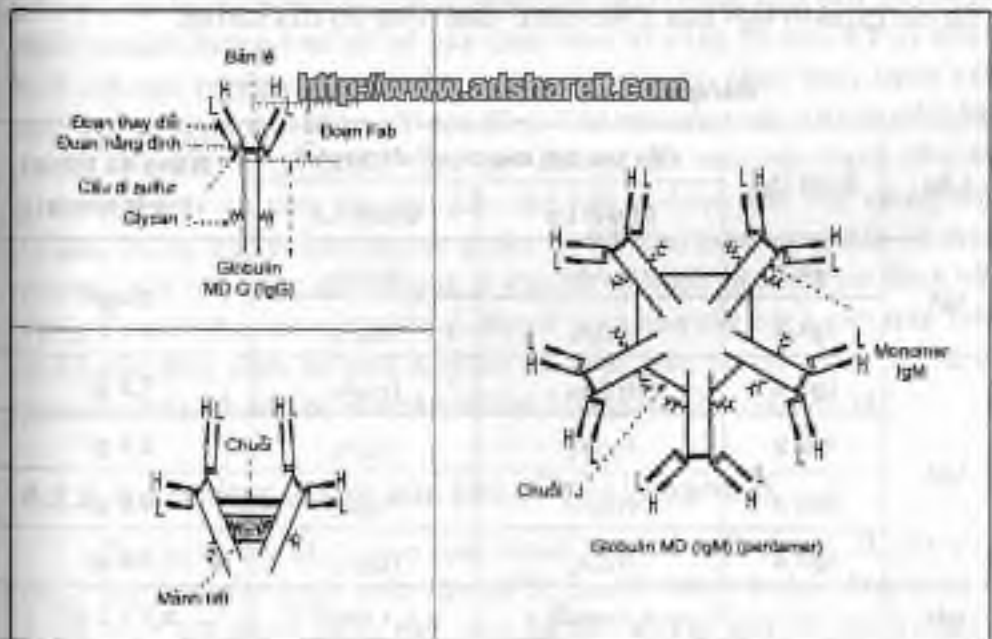
- Tế bào tiền thân của các mẫu tiểu cầu là các tế bào to khi phân đoạn bào tương sẽ cho ra các tiểu cầu.
- Tế bào tiền thân dòng hồng cầu, sẽ tạo thành các hồng cầu.
- Tế bào tiền thân của bạch cầu hạt và mono từ đó sẽ thành 2 tít tế bào thực bào lớn là mono và bạch cầu mũ trung tính.
- Tế bào tiền thân của bạch cầu ái toan, nguồn gốc của một nhóm bạch cầu mũ đặc biệt.

Sự biệt hóa các tế bào gốc thành mono và bạch cầu mũ trung tính phụ thuộc vào sự cố định trên receptor của các tế bào tiền thân hoặc là M-CSF (yếu tố kích thích các quần bào của đại thực bào, gen

trên nhiễm sắc thể 5) làm chúng theo hướng biệt hóa các nguyên bào mono tiến thân trong vòng 50 tiếng đồng hồ thành các tế bào mono hoặc là G-CSF (yếu tố kích thích quần bào của tế bào hạt, gen nằm trên nhiễm sắc thể số 17) làm chúng biệt hóa các nguyên tuỷ bào thành tế bào hạt.

### 8.1.3. Dòng lympho

Các tế bào lympho xuất phát từ các tế bào gốc định hướng lympho, phân bố thành hai nhóm lớn có các chức năng sinh học đồng thời khác nhau và bổ cứu cho nhau, đó là các tế bào lympho B, gọi tên như vậy do đã được chứng minh trước đây là chúng hình thành trong túi Fabricius của chim và các tế bào lympho T là các tế bào được biệt hóa trong tuyến ức hay do tiếp xúc với các phần tử chế tiết của tuyến này (hormon tuyến ức).



Hình 8.2. Cấu trúc các typ globulin miễn dịch chính

Ở người, hai dòng này được biệt hóa trong tuỷ xương. Chức năng các tế bào lympho B là để sản xuất các kháng thể lưu thông trong máu, trong các dịch sinh học và trong một vài tổ chức (miễn dịch dịch thể). Chức năng của các tế bào lympho T được chuyên biệt nhanh chóng thành nhiều dưới nhóm có nhiều tính chất sinh học khác nhau tạo nền tảng cho miễn dịch tế bào. Hai tập tế bào lympho lớn này làm thành các tế bào miễn dịch tiêu biểu nhất.

Các dưới nhóm tế bào T được phân biệt bởi bản chất các protein đặc hiệu có trên bề mặt màng tế bào, được chứng minh trên thực nghiệm bằng các phương pháp miễn dịch. Các quần thể khác nhau được làm rõ đặc tính bằng các chỉ số 1, 2, 3 đến 11 là các chỉ số tương ứng với sự đánh số các kháng nguyên (KN) màng chúng có như CD4 hay CD8. Một vài quần thể có biệt danh như Th (hỗ trợ) hay T<sub>k</sub> (độc tế bào hay tế bào diệt). Số lượng các tế bào lympho T tiến thân nhiều đến mức mà quy luật ngẫu nhiên cũng đủ đảm bảo cho phân phối cân đối với tác dụng của các cytokin biệt hóa khác nhau theo nồng độ của chúng.

<http://www.nhantriviet.com>  
 Bảng 011. Xếp loại các globulin miễn dịch

Lớp	Dưới lớp	Cấu tạo bởi các chuỗi đa peptid		Nồng độ trong huyết tương
		Chuỗi L <sub>k</sub>	Chuỗi L <sub>λ</sub>	
IgA	IgA 1	(α <sub>1</sub> ) <sub>2</sub> k <sub>2</sub>	(α <sub>1</sub> ) <sub>2</sub> λ <sub>2</sub>	2-4g/l
	IgA 2	(α <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> k <sub>2</sub>	(α <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> λ <sub>2</sub>	
IgG	IgG 1	(γ <sub>1</sub> ) <sub>2</sub> k <sub>2</sub>	(γ <sub>1</sub> ) <sub>2</sub> λ <sub>2</sub>	7,3 g/l
	IgG 2	(γ <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> k <sub>2</sub>	(γ <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> λ <sub>2</sub>	2,8 g/l
	IgG 3	(γ <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> k <sub>2</sub>	(γ <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> λ <sub>2</sub>	0,6 g/l
	IgG 4	(γ <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> k <sub>2</sub>	(γ <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> λ <sub>2</sub>	0,5 g/l
IgM		μ <sub>2</sub> k <sub>2</sub> + chuỗi J	μ <sub>2</sub> λ <sub>2</sub> + chuỗi J	0,7-1,2 g/l
IgD		δ <sub>2</sub> k <sub>2</sub>	δ <sub>2</sub> λ <sub>2</sub>	0,2 g/l
IgE		ε <sub>2</sub> k <sub>2</sub>	ε <sub>2</sub> λ <sub>2</sub>	Dưới 0,5 mg/l

## 8.2. CÁC SUY GIẢM MIỄN DỊCH

### 8.2.1. Các globulin miễn dịch và các phản ứng miễn dịch

Các globulin miễn dịch (MD) là các protein làm giả đỡ cho các hoạt động của kháng thể (KT). Các protein lưu hành trong huyết tương thuộc nhóm các  $\gamma$  globulin, xác định do cách di chuyển điện di, chệch nhất trong điều kiện chuẩn, ở pH kiềm. Cần chú ý rằng một số globulin MD cũng có mặt trong tổ chức hay dịch sinh học khác với huyết tương. IgA đặc biệt có nhiều trong thành ruột, ở đó nó ngăn cản các protein của thức ăn thấm vào sâu. Một số globulin miễn dịch, ít nhất là tạm thời, gắn vào màng tế bào biểu lộ chúng. Bảng 8.1 chỉ ra các loại khác nhau của globulin lưu thông cũng như cấu trúc phân tử và tỷ lệ của chúng, còn như hình 8.2 nhắc lại cấu trúc chung của chúng.

Một KT lưu thông có nhiệm vụ nhận biết KN đặc hiệu của nó và gắn với nó hình thành nên một phức hợp MD. Phức hợp sau này bị cố định nhanh chóng vào các tế bào thực bào, vì vùng Fc của KT bị nhận biết bởi các receptor tương ứng trên bề mặt thực bào, bạch cầu môi trường trung tính, các tế bào T độc (Tc). Các receptor này thuộc về 3 lớp Fc $\gamma$ RI, Fc $\gamma$ RII và Fc $\gamma$ RIII. Sau khi bám dính vào, các bạch cầu ăn phức hợp này và tiêu hóa nó. Khi các KN lạ được đưa vào màng một tế bào, ví dụ một vi khuẩn, các phân tử KT đặc hiệu cũng đến cố định vào các KN này, vậy thì bề mặt vi khuẩn và bạch cầu sẽ bám dính vào vùng Fc nhờ thụ thể của chúng. Sự cố định của các bạch cầu này trên vi khuẩn dẫn theo sự phá huỷ nó do thực bào và tiêu hoá: đó là sự opsonin hóa, chuẩn bị cho các tế bào MD giáng hóa tế bào lạ.

### 8.2.2. Sự trưởng thành của các tế bào lympho B

Các globulin MD được tạo thành ban đầu từ tế bào B. Sự sinh tổng hợp này đặt ngay một vấn đề lý thuyết lớn: cứ cho rằng tổng số lượng các KT khác nhau mà một cá thể có thể giữ là vào khoảng 2 triệu và một protein bình thường được một gen mã hóa thì liệu bộ gen của chúng ta có bố trí chiều dài của ADN khá lớn để mã hóa không những chỉ hàng ngàn gen được sử dụng cho các enzym và các protein

cấu trúc, mà còn có những 2 triệu KT? Câu trả lời dĩ nhiên là không. Trong thực tế tính đa dạng của các KT là do sự tái tổ hợp các đoạn gen để cho có một số lượng cấu trúc cuối cùng rất lớn. Người ta gọi đó là sự sắp xếp lại gen. Mỗi lần cần phải tổng hợp một lượng lớn các protein có cấu trúc chung giống nhau nhưng có trình tự khác nhau, con người sử dụng cơ chế này không những chỉ trong trường hợp của các tế bào lympho B mà còn cả trong sự tổng hợp của các tế bào lympho T. Sự sắp xếp lại gen xảy ra trong quá trình biệt hóa các tế bào lympho. Các domain thay đổi của các globulin MD được mã hóa bởi một số lượng bé các gen có trong ADN của dòng tế bào mầm, phân tán thành nhiều đoạn gen tạo thành một danh mục có các trình tự không mã (intron) phân cách. Trong mọi tế bào tiền B, các đoạn gen trong danh mục tổ hợp với nhau bằng xoắn đầu chập nhau một cách xen kẽ cũng theo luật ngẫu nhiên để tạo thành gen của một globulin MD có domain thay đổi đặc hiệu của tế bào lympho. Do đó, trong một số rất lớn các tế bào B ra khỏi tuỷ xương mỗi ngày ( $10^{13}$  ở người trưởng thành) mọi khả năng kết hợp với mọi KN có đủ khả năng thực hiện, mỗi kết hợp xảy ra một lần, một lần duy nhất ở các tế bào này. Mỗi một tế bào B, ngay cả trước khi gặp được một KN (tế bào lympho trình tiết) cũng đã sản xuất các phân tử của một globulin MD khác với phân tử của các tế bào bên cạnh, với số lượng rất bé, không phát hiện được bằng các kỹ thuật thông thường. Đó là một globulin MD IgM cố định ở màng bào tương và hoạt động như một receptor màng. Receptor này phản ứng với tất cả các KN lạ nó gặp trong máu và đẩy chúng ra cho đến khi một trong số chúng thích nghi với phân tử thay đổi, chặt chẽ đến nỗi nó cố định vĩnh viễn ở đó. Đó là KN chọn tế bào có khả năng hình thành KT cho mình: có một sự chọn lọc dòng (clon).

Các gen của domain hằng định (C) và của danh mục gen (350 đoạn) của domain thay đổi (V) của các chuỗi nặng đều nằm trên nhiễm sắc thể 14. Có một đoạn hằng định khác nhau cho mỗi trong bốn dưới lớp IgG, hai cho các IgA và một cho IgM. Các gen chuỗi nhẹ K nằm trên nhiễm sắc thể 2 trên đó có hơn 200 đoạn mã cho vùng thay đổi và chỉ có một đoạn cố định. Các gen chuỗi nhẹ  $\lambda$  nằm trên nhiễm sắc thể 22. Chúng gồm hàng trăm đoạn thay đổi để tái tổ hợp và chỉ một đoạn hằng định.

Rõ ràng là các phản ứng phức tạp của tái tổ hợp ngoài các nguy cơ đột biến thông thường còn gây nên các khả năng nhâm lẫn hay phong bế các cơ chế tái bản, sao chép hay dịch mã bổ sung. Các trường hợp không có gamma globulin trong máu thực sự, các bệnh lý của MD dịch thể phụ thuộc các rối loạn của các giai đoạn. Sự hình thành các globulin MD còn cần nhiều giai đoạn nữa mà chúng ta sẽ xem xét đến sau này, đồng thời với sự tạo ra MD tế bào là tủy đáp ứng MD không thể tách rời MD dịch thể được.

### 8.2.3. Các bệnh lý của MD dịch thể

Người ta phân biệt các suy giảm phụ thuộc vào sự giám sát số lượng tế bào sản xuất KT, hay phụ thuộc vào rối loạn sinh tổng hợp các KT và dĩ nhiên có các suy giảm mắc phải và các suy giảm do di truyền.

#### 8.2.3a. Suy giảm mắc phải

Điều trị bằng glucocorticoid ức chế một cách đặc hiệu sự sinh tổng hợp các globulin MD. Cortisol tự cố định trên receptor của nhân tế bào làm hoạt hóa sự phiên mã của gen  $I\kappa B\alpha$ . ARNm được tạo thành được dịch ra protein  $I\kappa B\alpha$ . Protein này tự cố định trên yếu tố NF $\kappa$ B và ngăn cản yếu tố đó đi đến nhân để kích thích sự phiên mã của nhiều cytokin và globulin MD. Một số thể mắc phải không có gamma globulin trong máu xuất hiện ở người trưởng thành, phản ứng với các nhiễm khuẩn kéo dài làm cạn kiệt khả năng sản xuất KT, ví dụ trong quá trình nhiễm khuẩn ruột kéo dài hay trong rối loạn tự miễn hay cả phát triển song song với khối u ác tính. Không nên quên rằng một số trường hợp không có một số globulin MD bề mặt nhưng thực tế phản ánh một myeloma mà globulin bệnh lý được bài tiết ra nước tiểu hoàn toàn hay là tính di chuyển nhanh làm cho nhâm lẫn trên điện di đồ với globulin  $\alpha$  hay  $\beta$ . Tác động của các bức xạ ion hóa trên miễn dịch, đặc biệt của xạ trị là phức tạp. Các giai đoạn đầu tiên của phản ứng MD (hình thành các nguyên bào lympho) nhạy cảm cả với các liều bức xạ bé.



### 8.2.3b. Không có gamma globulin trong máu liên kết giới (Bệnh Bruton)

Bệnh Bruton bùng nổ vào quãng 6 tháng sau sinh, ở trẻ trai khi nguồn globulin MD từ mẹ đã bị cạn do các nhiễm khuẩn da, hô hấp, phổi hay tai mũi họng. Định lượng các globulin MD (hay điện di thông thường các protein huyết thanh) cho thấy rõ ràng một sự giảm sút mạnh các globulin MD, mà không bao giờ có sự biến mất hoàn toàn các IgG. Bệnh lý xảy ra là do rối loạn biệt hóa trưởng thành các tế bào tiền B thành tế bào lympho B, là các tế bào độc nhất có khả năng biểu lộ các globulin MD. Enzym bị đột biến là một *tyrosin-kinase* (BTK) bào tương tham gia trong từng đợt phosphoryl hóa để truyền cho tế bào lệnh trưởng thành (biệt hóa). Điều trị bằng tiêm globulin MD cải thiện tốt bệnh.

### 8.2.3c. Không có gamma globulin huyết thanh phổ biến

Thể này thấy ở cả hai giới. Có một số trường hợp di truyền, một số khác mắc phải. Sự trưởng thành của tế bào B dừng lại ở một giai đoạn mà sự sản xuất ~~globulin MD~~ ngưng động được. Trong thực nghiệm, bằng cách hoạt hóa các tế bào B với virus Epstein-Barr hay với Esterphosphoric, người ta tạm thời hồi phục được sự sinh tổng hợp này, điều đó chứng tỏ rằng cơ chế thực sự không phải là nó không hoạt động mà chính là do việc kiểm soát nó không hoạt động. Ở một số bệnh nhân, người ta đã có thể chứng minh điều trái ngược là có các tự KT chống lại các tế bào lympho B. Trong đa số trường hợp, sự giảm thấp quá nhiều globulin MD chỉ xảy ra ở một lớp, IgG hay IgA, đôi khi mới xảy ra ở hai lớp. Lớp IgM không bị tổn thương.

### 8.2.3d. Suy giảm chọn lọc IgA

Thiếu IgA là phổ biến (tỷ lệ 1:600 người). Nó có tính gia đình hay lẻ tẻ tùy trường hợp. Nó được khẳng định dễ hơn từ khi các phương pháp đo độ đục MD dùng trong định lượng các protein huyết tương được hoàn chỉnh. Các tế bào B hiện diện song tổng hợp IgA li hay chế tiết khó khăn. Bệnh thường không triệu chứng, nhưng trong một số trường hợp người ta thấy có nhiễm khuẩn ống tiêu hóa, các viêm tai, viêm xoang, viêm phế quản hay tái phát.

**8.2.3e. Suy giảm một trong các dưới lớp IgG**

Nếu người ta bỏ ra ngoài các trường hợp rối loạn globulin MD đã nghiên cứu ở chương mục §8-8, người ta thấy các suy giảm của một trong bốn dưới lớp của IgG trong hội chứng Wiskott-Aldrich trong thất điều giãn mao mạch hay bệnh lý nguyên phát không rõ cơ chế, có thể là sau đột biến các gen mã chuỗi nặng. Hay gặp nhất là thiếu hụt IgG2 làm bị viêm xoang và các nhiễm khuẩn phổi do phế cầu hay Hemophilus.

**8.2.3f. Thiếu các chuỗi nhẹ**

Người ta có thể quan sát được sự thiếu hụt chọn lọc của chuỗi K hay của chuỗi  $\lambda$  mà nói chung bình thường có thể gặp với tỷ lệ về lượng là 2/1. Có khả năng đúng là sự thiếu hụt này phụ thuộc vào các đột biến các gen mã các chuỗi nhẹ hay còn do rối loạn sự sắp xếp lại các đoạn gen của chúng. Tổng nồng độ các globulin MD bị hạ thấp. Có sự bù trừ một phần, khi không có một tít này thì có tăng tít khác.

<http://www.nhacitroai.com>

**8.2.3g. Suy giảm MD với tăng IgD và IgM**

Người ta thấy giảm mạnh các IgG và IgA kèm theo tăng IgD và IgM ở các ca gia đình (truyền nhiễm sắc thể thường hay tuy trường hợp gần với nhiễm sắc thể X), hay sau nhiễm khuẩn như bệnh rubeole. Hình như là trong trường hợp này cơ chế chuyển mạch từ IgM sang IgA bị cản trở.

**8.2.4. Cơ sở hóa sinh của MD tế bào****8.2.4a. Các receptor của tế bào T**

Các cơ chế sắp xếp gen của các tế bào B đang khi còn đang được nghiên cứu thì một hệ thống thứ hai tương tự đã được phát hiện, đó là receptor của tế bào T. Receptor tế bào T là một protein có nhiều tiểu - đơn vị nằm ở màng tế bào, có khả năng nhận biết và cố định các KN lạ, với điều kiện là các KN lạ đó phải được một tế bào khác có chức năng này giới thiệu, một tế bào lympho B, một đại thực bào hay

tất cả mọi tế bào bình thường. Receptor của tế bào lympho T có vai trò đồng thời trong MD tế bào và MD dịch thể. Nó gồm có một phần hằng định C và một phần thay đổi V như các globulin MD. Nghiên cứu phần hằng định cho phép nhận dạng hai typ receptor, hơi khác nhau về trình tự. Typ thứ nhất được tạo thành từ các chuỗi  $\alpha$  và  $\beta$  còn như typ thứ hai, từ các chuỗi  $\gamma$  và  $\delta$ . Receptor  $\alpha\beta$  được biết nhiều nhất và có nhiều nhất. Các gen của các chuỗi  $\alpha$  và  $\beta$  có cấu trúc thay đổi lớn vì được thu trong quá trình trưởng thành các tế bào do sắp xếp lại gen. Mỗi một tế bào T có một typ phần tử khác với receptor để nhận biết các KN đến từ các tế bào lạ giới thiệu cho mình. Có nghĩa là có từ 1 đến 2 triệu loại tế bào T khác nhau bởi receptor của chúng (người ta thừa nhận rằng một tế bào T như nhau chỉ mang một kiểu receptor của tế bào T).

Sự tái tổ hợp của một số lượng nhỏ các đoạn gen xảy ra ở giai đoạn tiền T. Các đoạn này, có tổng số khoảng một trăm đối với chuỗi  $\alpha$ , nằm trên nhiễm sắc thể 14. Số lượng của chuỗi  $\beta$  là 76, nằm trên nhiễm sắc thể 7. Các đoạn gen của chuỗi  $\gamma$  và  $\delta$ , mỗi chuỗi quảng chục đoạn, nằm theo thứ tự  $\delta$  -  $\gamma$  trên nhiễm sắc thể 14. Ngoài ra, các nhiễm sắc thể như nhau còn có các trình tự ngắn gọi là J (viết tắt từ junction - nối) và D (từ diversification - đa dạng) được nối với các đoạn gen khác làm tăng bằng ngắn ấy kiểu gen vĩnh viễn mã hóa cho các protein của receptor. Các ARN thông tin tương ứng được dịch mã trong lưới nội bào tương (endoplasmic reticulum) tùy theo kiểu tổng hợp các protein màng. Các chuỗi  $\alpha$  và  $\beta$  của receptor được cắm chặt ngay tức thì trong một màng phospholipid có hể.

Receptor của tế bào T có trách nhiệm phát hiện các KN lạ có trên hay trong các tế bào chúng gặp. Để làm được việc này phải có sự hợp tác với một protein khác của màng khác nhau tùy typ tế bào T, đó là các protein CD4 hay CD8 được kết hợp với các hệ thống dẫn truyền tín hiệu vào bên trong tế bào để hoạt hóa chúng. Giống như trường hợp của tế bào B, không phải là cấu trúc receptor thích nghi với KN mà là KN sẽ "chọn" giữa các receptor có mặt trong tổng số các tế bào T, receptor nào tương ứng với mình. Các chức năng của tế bào T chỉ có thể hiểu được sau khi mô tả một hệ thống protein riêng, có khả năng trình diện tất cả các KN cho receptor của tế bào T.

### 8.2.4b. Sự tham gia của phức hợp hoá hợp mô chủ yếu

Tất cả các tế bào của chúng ta có chứa một hệ thống phòng vệ gồm các protein màng tế bào đặc biệt làm thành "hệ thống hoá hợp mô chủ yếu" (MHC, F. Dausset, 1968), còn gọi là hệ thống HLA (KN bạch cầu người). Các cấu trúc nguyên phát của các protein này khác nhau tùy cá thể và sự di truyền là theo quy luật di truyền: có các "nhóm" protein HLA. Kiểu thay đổi di truyền đó phụ thuộc vào một hệ thống các gen phức tạp và không phải do một cơ chế tái tổ hợp các đoạn của các gen. Mọi tế bào đều có trên màng những phân tử của phức hợp MHC lớp I. Các bạch cầu là các tế bào đặc biệt tổng hợp một tốp phức hợp MHC khác thuộc lớp II.  $\beta 2$ -microglobulin là tiểu đơn vị của protein MHC lớp I. Các phân tử protein MHC lớp II, khi nó được tổng hợp trong lưới nội bào tương, có ba chuỗi đa peptid. Hai chuỗi đầu gọi là  $\alpha$  và  $\beta$  cố định các peptid lạ trong khi peptid thứ ba (chuỗi không thay đổi) dùng để vận chuyển sơ bộ hai chuỗi kia bên trong tế bào.

Chức năng đầu tiên của phức hợp MHC, nhờ có phần ngoài màng tế bào tiếp cận được với tế bào bên cạnh, là đảm bảo cho sự nhận biết bản thân của mỗi cá thể để phá huỷ các tế bào lạ, dù đến từ một chủng loài khác hay từ một cá thể khác thuộc cùng một chủng loài hay còn gọi là các tế bào đã trở thành bất thường như các tế bào ung thư. Các protein MHC I làm xuất hiện trên màng các tế bào lạ các KN cho phép các tế bào lympho T<sub>k</sub> nhận biết chúng. Trong trường hợp MD dịch thể, các KN này được hấp phụ vào bên trong một tế bào B và bị cắt ra thành từng peptid và được cố định vào bên trong tế bào trên các protein MHC lớp II và bị chuyển tải ra màng để trình diện cho các tế bào T<sub>H</sub> là các tế bào nhận biết chúng và cố định chúng nhờ các receptor tế bào phối hợp với protein CD4.

### 8.2.5. Suy giảm miễn dịch phối hợp

Hiện nay chúng ta biết một phần về các tương tác giữa miễn dịch tế bào và MD dịch thể, để hiểu các rối loạn của tế bào lympho T sẽ ảnh hưởng đến chức năng của tế bào B. Người ta gọi các thiếu hụt

MD phối hợp là các bệnh do suy giảm đồng thời cả hai loại đáp ứng MD này. Các bệnh lý này liên quan đồng thời đến sự trưởng thành của các tế bào có thắm quyền MD tế bào và MD dịch thể, như vậy là rối loạn cả sự nhận biết các tế bào bất thường cũng như sự tổng hợp các globulin MD. Các bệnh cảnh rất khác nhau vì tất cả các kiểu phối hợp có thể có đều đã tìm thấy được.

### 8.2.5a. Hội chứng suy giảm MD phối hợp trầm trọng

Các thiếu hụt adenosin - desaminase và purin - nucleoside - phosphorylase là các nguyên nhân suy giảm MD phối hợp thường gặp nhất. Thể bệnh đầu phụ thuộc vào sự đột biến của gen (nằm ở nhiễm sắc thể 20) của enzym adenosin-desaminase là enzym chủ yếu của gen, thận và được biểu lộ trong đa số các tổ chức, đặc biệt là tủy xương. Enzym này có chức năng thay thế chức năng amin của adenosin và desoxyinosin bằng một hydroxyl để tạo ra inosin và deoxyinosin. Enzym thứ hai (gen nằm trên nhiễm sắc thể 14) phosphoryl hóa các nucleosid là adenosin và inosin thành nucleotid, chúng được đưa trở lại vào trong các acid nucleic. Các phản ứng này biểu hiện hai giai đoạn của sự giáng hóa hay sự tái tuần hoàn của các nucleosid do sự đổi mới các acid nucleic. Thiếu hoạt tính các enzym này do các đột biến tương ứng gây ra tích lũy adenosin hay deoxyadenosin. Hai hợp chất này đều độc đối với tế bào lympho, đặc biệt là đối với các tế bào T. Các cơ chế chính xác của tác động gây độc có nhiều và đang còn nghiên cứu, sự khởi động không đúng lúc của hệ thống cAMP, sự sai lệch của vốn tế bào về phosphoribosyl-pyrophosphat ngăn cản các tổng hợp nucleotid pyrimidin, tạo thành poly-(ADP)-ribose thành một lượng gây độc. Ức chế các phản ứng chuyển methyl cung cấp chủ yếu methyl của thymine và sự khử các ribonucleotid thành deoxyribonucleotid cần thiết chính yếu cho sự tổng hợp ADN, gây các vết gãy trên ADN. Các bạch cầu, bình thường là các tế bào có phân bào mạnh nhất, là các tế bào đầu tiên bị ngăn cản phân bào.

Do sự tích lũy các nucleosid purin, nên có sự giảm mạnh số lượng các tế bào lympho B và T, từ đó giảm cả hai loại MD, dịch thể

và tế bào. Số lượng các tế bào T trong máu giảm thấp, trong lúc các globulin MD rất là giảm, ở mức mà các IgG của mẹ có xu hướng biến mất. Ở những em bé này sự tiêm chủng theo phương pháp Jenner gây nên các phát ban ngứa dẫu toàn thân. Người ta khẳng định chẩn đoán bằng cách đo hoạt tính enzym liên quan trong hồng cầu. Cả hai loại suy giảm này đều là thể lặn nhiễm sắc thể thường và tương đối hiếm gặp. Tuy nhiên, một số trường hợp phụ thuộc một đột biến gen liên kết với nhiễm sắc thể X mà sản phẩm dịch mã còn chưa nhận dạng được. Các nhiễm khuẩn da, hô hấp và ống tiêu hóa lặp đi lặp lại bắt đầu từ tuần đầu tiên của cuộc đời và làm cho sự sống của đứa bé bị đe dọa. Typ bệnh này chưa được bằng ghép tủy xương.

### 8.2.5b. Các hội chứng suy giảm MD phối hợp trầm trọng khác

Thiếu sản cơ quan tạo máu toàn thân kết hợp với sự không có bạch cầu hạt và suy giảm kóp cả MD tế bào và dịch thể. Sự không có các bạch cầu máu trung tính là dấu hiệu gợi ý đặc biệt. Đó là thể bệnh nặng nhất, nhưng may mắn là hiếm gặp.

Sự không có gamma globulin máu "týp suisse" là do rối loạn trưởng thành các tế bào gốc dòng lympho. Bệnh rất hiếm gặp, do thể lặn nhiễm sắc thể thường. Các trẻ em bị bệnh đồng thời thiếu cả tế bào T và B. Người ta gợi ý rằng trong trường hợp này có đột biến của receptor các tế bào T. Một số trường hợp không có gamma globulin trong máu kết hợp được phân biệt bằng thiếu hoàn toàn tế bào T trong lúc các tế bào B vẫn còn. Các tế bào này sản xuất các lượng nhỏ IgM nhưng không tạo được IgA và IgG. Thể suy giảm MD kết hợp trầm trọng, liên kết nhiễm sắc thể X xảy ra ở trẻ em trai, phụ thuộc vào các đột biến của chuỗi peptid  $\gamma$  chung cho nhiều typ receptor của các interleukin IL-2, IL-4, IL-7, IL-9 và IL-15. Có nhận xét là việc bất hoạt các cytokin này làm cho các tế bào lympho không trưởng thành được là một chứng minh thực nghiệm thực sự về sự tham gia của các yếu tố này trong sự trưởng thành các tế bào lympho.

Các thiếu hụt MD phối hợp khác, do truyền nhiễm sắc thể thường, lặn là do đột biến của protein-kinase JAK-3. Enzym này kết

hợp với phần bào tương của receptor của các interleukin (chuỗi  $\gamma$ ). Nó có chức năng chuyển tới tận nhân các thông tin cho tế bào do cố định các cytokin khác nhau vào các receptor tương ứng. Các đột biến trên các protein kinase bào tương khác tham gia trong các con đường biến nạp như nhau có thể chịu trách nhiệm trong các trường hợp suy giảm MD phối hợp nặng.

### 8.2.5c. Thất điều - giãn mạch

Bệnh di truyền nhiễm sắc thể thường, lặn này kết hợp với suy giảm MD ở các mức độ khác nhau, các giãn mao mạch mắt - da và một thất điều tiểu não.

### 8.2.5d. Hội chứng Wiskott-Aldrich

Bệnh Wiskott-Aldrich bùng nổ trong 6 tháng đầu tiên của cuộc đời, gặp ở trẻ trai với gen đột biến nằm trên nhiễm sắc thể X. Bệnh có các triệu chứng của một suy giảm MD nặng với chàm, thường xuyên nhiễm khuẩn phổi, giảm tiểu cầu trong máu. Protein đột biến gọi là WAS. Nó cố định trên nhiều protein của bộ khung tế bào, trên actin và trên hệ thống tín hiệu của tế bào. Nó cư trú ở dưới - màng tế bào.

Cấu trúc của nó đã biết, nhưng chức năng thì còn chưa rõ. Các tương tác của nó với protein cdc42, với các protein-tyrosin-kinase và với một GT Pase làm ta nghĩ là nó có vai trò trong kiểm soát phân bào. Hội chứng này đồng thời có cả các rối loạn của các tế bào T $\kappa$  (rối loạn chức năng độc tế bào) và tế bào B (rối loạn tổng hợp IgM).

### 8.2.5e. Suy giảm MD với u tuyến ức

Những người có u tuyến ức không thực hiện được sự trưởng thành của các tế bào tiền-B, có lẽ là vì tăng cường chức năng tuyến ức làm lệch sự biệt hóa các tế bào gốc theo hướng tế bào lympho T. Các triệu chứng nhiễm khuẩn mạn tính các xoang, da, bộ máy tiết niệu, tiêu hóa, thường xảy ra. Phân tích các protein huyết tương thấy không có gamma globulin trong máu toàn thân.

**8.2.5f. Hội chứng Di George**

Thường gặp nhất là hội chứng phụ thuộc vào sự mất đi đoạn gần nhiễm sắc thể 22, hay đôi khi sự mất đi của nhiễm sắc thể 10. Nó kéo theo các rối loạn cung mang thứ 3 và 4 của phổi và cuối cùng là của các cơ quan xuất phát từ đó: có một giảm sản tuyến ức, không có tuyến cận giáp làm suy cân giáp với giảm calci trong máu, các dị tật tim, cơ hoành, thận, thêm vào là các bất thường của mắt và một hình dạng bộ mặt khác thường (hai mắt cách xa).

**8.2.5g. Hội chứng Bloom**

Bệnh nhân có tầm vóc bé, suy giảm MD, có thương tổn da do nhạy cảm với ánh sáng và xuất hiện nhiều ung thư khác nhau. Bệnh này là do nhiễm sắc thể thường hiếm gặp phụ thuộc vào đột biến một gen nằm trên nhiễm sắc thể 15.

**8.2.5h. Sự giảm toàn bộ tế bào máu và các bệnh khác**

<http://www.nidirect.co.uk>

Sự giảm toàn bộ các tế bào máu là một thiếu hụt về lượng xảy ra đồng thời với hồng cầu, bạch cầu và tiểu cầu. Có rối loạn miễn dịch nặng. Chúng tôi đã nêu ở bệnh u hạt mạn tính do đột biến của phức hợp NADPH-oxylase của các tế bào thực bào, trong đó không có thực bào có vai trò bệnh lý tương đương với không có gamma globulin máu. Suy giảm properdin (58-12) protein của bổ thể mà gen nằm trên nhiễm sắc thể X, có cùng vai trò trong sự tạo thành và cả sự sử dụng các KT. Hội chứng tăng sinh lympho hiếm gặp của Purtilo phụ thuộc các đột biến của một gen nằm trên nhiễm sắc thể X và kèm với sự sản xuất cao quá mức IgM.

**8.2.6. Các bệnh phụ thuộc vào rối loạn các protein của phức hợp MHC**

Chúng ta đã có hay sẽ có nhiều lần nêu lên các mối liên quan đã xác định ít nhất nhờ các phương pháp thống kê giữa sự xuất hiện một số bệnh như là hen hay đái tháo đường và bản chất nhóm MHC của



bệnh nhân được nghiên cứu. Bản chất hóa sinh của các bệnh lý đa gen này khó xác định: vị trí nhiễm sắc thể của gen đột biến trong bệnh nghiên cứu nằm cạnh gen của phức hợp MHC hay sự đề kháng bệnh khó cho là thuộc về một nhóm HLA nhất định. Người ta cũng có tự hỏi là có hay không những đột biến của một trong số các protein MHC lại biểu hiện ra các dấu hiệu bệnh lý. Các rối loạn  $\beta 2$ -microglobulin, một phần của phức hợp MHC-I được nghiên cứu với amyloidose. Nhiễm sắc tố sắt phụ thuộc một đột biến của một gen có trong vùng HLA lớp I nằm trên nhiễm sắc thể 6.

### 8.2.7. Các bệnh của hệ MD xuất phát từ các bất thường các protein của bố thể

Hệ thống bao gồm vài chục protein huyết tương của "bố thể" (đặt tên C1 đến C9, B, D, P, H, I) tham gia chặt chẽ vào các hiện tượng MD. Đột biến các gen mã các protein này gây nên các rối loạn đôi khi lan rộng bên trong các hệ thống đề kháng. Các protein này, mà phần lớn là các protease hay các enzyme, hoạt hóa những phân tử này theo sau những phân tử khác tạo thành các đợt khuếch đại, theo 2 con đường gọi là "đường cổ điển" hay "đường cạnh" nối nhau ở yếu tố C3-Convertase. Một số tự cố định trên màng các thực bào hay các tế bào lympho và kích thích sự chế tiết các yếu tố viêm, đặc biệt là IL-1. Các yếu tố khác kết hợp nhau thành các cụm thực sự để cố định các phức hợp KN-KT và phá hủy chúng hay trên các tế bào lạ (hiện tượng opsonin hóa) để làm thủng màng bởi các tế bào Tk được thu hút về và sự xâm nhập của các ion  $\text{Na}^+$  vào bào tương làm chúng bị chết. Các yếu tố khác nữa tham gia vào hiện tượng thực bào. Yếu tố C3 của bố thể hoạt hóa sự tăng trưởng và biệt hóa các tế bào gốc của tuỷ xương thành các tế bào tiêu xương.

Gen tổng hợp tất cả các yếu tố từ C3, C19, D và P còn như các tế bào mono và các đại thực bào chịu trách nhiệm sản xuất các yếu tố này. Các thiếu hụt bẩm sinh của yếu tố C2, C4 và receptor của bố thể tạo thuận lợi cho các bệnh tự miễn. Yếu tố D của bố thể được tổng hợp trong các tế bào mỡ và trong các đại thực bào. Sự biểu lộ của nó giảm trong béo phì do đó nó có tên thứ hai là *adipsine*. Đó là một *protease*

với serin. Sự tăng quá mức chức năng hệ thống bổ thể bị ngăn cản bởi sự can thiệp của một glycoprotein ức chế *proteinase C1-esterase*, được tạo thành ở giai đoạn khởi đầu của sự hợp nhất của ba tiểu đơn vị đầu tiên của bổ thể là C1q, C1r và C1s. Các đột biến (nhiễm sắc thể thường, trội) của glycoprotein này hay là các rối loạn của sự tạo thành phần glucid của nó làm nó bất hoạt. Trong trường hợp này làm hệ thống C' hoạt động không đúng lúc (sau một xúc cảm hay sau một chấn thương) gây ra các rối loạn với xuất hiện đột ngột hay tiệm tiến, đặc biệt là các mảng phù nề ở mặt, ở cổ, các chi và thân, kéo theo sau đó các rối loạn ở bụng hay hô hấp (các mảng phù nề ở niêm mạc tiêu hóa và hô hấp). Bệnh này, tương đối hiếm gặp, là phù nề mạch do thần kinh có tính gia đình. Điều trị bằng các chất ức chế các *proteinase của C'* như acid  $\epsilon$ - amino caproic có thể có một số hiệu quả, nhưng ethinyl-testosterone, bằng đường uống, kích thích sự tổng hợp *esterase* và làm hết rối loạn. Giảm hay không có chất ức chế C1 - *esterase* gặp trong các bệnh tăng sinh lympho.

Các yếu tố C2, C4 và B được các gen ở gần với phức hợp MHC lớp II của hệ thống HLA mã hóa, nằm trên nhiễm sắc thể 6. Yếu tố C2 không có do đột biến gặp ở một đối tượng/10.000 người (đó là bệnh thường gặp nhất trong các bệnh gen của C'). Có sự bù trừ bằng con đường cạnh. Song những người này bị các loại nhiễm khuẩn, các bệnh khớp, bệnh lupus đỏ hệ thống hay ban xuất huyết Henoch - Schönlein nhiều hơn các người khác. Bổ thể thiếu hụt không đến được để vây bắt các phức hợp MD đọng lại trong da và gây ra hai bệnh cuối này. Có những trường hợp giảm nồng độ yếu tố C3 kết hợp với các nhiễm khuẩn mạn tính cũng đã được nêu ra. Chúng phụ thuộc vào rối loạn điều hoà sinh tổng hợp hơn là do đột biến gen mã hóa. Có đến vài chục kiểu alen biểu lộ ở tế bào mono thay cho biểu lộ ở gan bị suy giảm. Người ta cũng biết các ví dụ về suy giảm các yếu tố C5, C6, C7 và C8 kết hợp hay gặp với các viêm màng não do não mô cầu hay các viêm khớp do lậu cầu.

Thiếu hụt properdin (Yếu tố P của con đường cạnh) biểu hiện bằng giảm tổng hợp các globulin MD kèm với nhiễm khuẩn, rất đặc biệt là các viêm màng não.

### 8.3. CÁC BỆNH ĐẶC TRUNG BẰNG TĂNG TỔNG HỢP CÁC GLOBULIN MD

#### 8.3.1. Sự kích thích các tế bào B do gặp một KN đặc hiệu

##### 8.3.1a. Sự liên kết giữa tế bào B mang KN và tế bào T nhận biết nó

Một tế bào B gặp một kháng nguyên lạ liên kết chặt chẽ với receptor màng IgM của nó, cố định KN này. Nó đi đến một hạch bạch huyết gần đó. Tế bào lympho đưa KN đi vào tế bào và tách chế nó thành các peptid trong đó ít nhất còn một KN peptid vẫn giữ tính chất KN lạ. Trong các hạch, các tế bào B được bao vây bởi các tế bào có tua (dendritic) tại chỗ hướng dẫn chúng và làm chúng tiếp xúc với các tế bào TH mang receptor của tế bào T tương ứng và của phân tử protein màng CD4. Các phân tử này cố định trên phức hợp do peptid KN và phân tử MHC lớp II mang nó tạo thành, có mặt ở trên màng của tế bào B. Nếu receptor của tế bào T (từ đây chúng tôi viết tắt là TCR - T cell receptor) thích hợp với KN thì hai tế bào lympho này sẽ liên kết xung quanh peptid KN nhờ sự hỗ trợ của protein CD4 là một protein cần phải có. <http://www.nhacsi.com>

KN được một tế bào thực bào giới thiệu, hoạt động như một yếu tố hormon cố định trên receptor của nó; các hệ thống biến nạp tín hiệu được hoạt hóa trong tế bào T làm tế bào này bắt đầu chế tiết các yếu tố tăng trưởng (IL-2, prostaglandin E2). Các thông tin này trở lại tế bào B, cố định trên receptor màng và khởi động bằng con đường dẫn truyền phức tạp, gây ra các phân bào lặp đi lặp lại của tế bào này. Tính phức tạp của hiện tượng tương hỗ này là một sự đảm bảo cho sự kích thích phân bào của riêng tế bào B tổng hợp KT đặc hiệu. Có sự tạo thành một *clon tế bào* chỉ tổng hợp một globulin MD nhận biết KN được giới thiệu và chỉ có một mình nó tổng hợp được. Bệnh lý xảy ra ở giai đoạn này của sự tổng hợp có tính chất clon (đồng).

##### 8.3.1b. Sự chuyển mạch các chuỗi của globulin MD

Trước sự khởi động clon, tế bào B có trên màng một IgM có cấu trúc đặc hiệu, xuyên màng, nhận biết KN. Một sự tái tổ hợp gen mới xảy ra trong lúc phân bào đầu tiên của clon, nhờ có các hiện tượng

hoạt hóa đã mở tả ở trên. Các phần thay đổi của hai gen của chuỗi nặng và chuỗi nhẹ đã được tái lập được tái sự dụng mà không thay đổi, cũng như phần hằng định của chuỗi nhẹ, còn như phần hằng định của chuỗi nặng được thay thế bằng một domain khác, vẫn còn thuộc về lớp IgM nhưng được chế tiết và gắn vào màng bào tương. Globulin MD đầu tiên được chế tiết là một IgM hoà tan. Ở giai đoạn này cũng có thể có IgD với một tỷ lệ rất yếu. Ở giai đoạn tiếp theo sẽ xảy ra một sự xoắn chấp mới khác của domain hằng định của gen, được thay thế bằng một domain hằng định IgG, IgA hay IgE. Người ta gọi hiện tượng này là "chuyển lớp" của KT. Từ nay về sau clon tế bào chế tiết thường xuyên cùng loại các chuỗi nặng IgG, IgA hay IgE bao giờ cũng kết hợp với cùng một chuỗi nhẹ  $\kappa$  hay  $\lambda$ . Người ta nói rằng, KT được chế tiết như thế cũng là một protein đơn clon, nó không bao giờ thay đổi cấu trúc nữa nếu mà do clon đó chế tiết ra, bởi vì chỉ nó có các gen globulin MD từ nay về sau là các gen tái tổ hợp của chuỗi nặng và chuỗi nhẹ. Tế bào B đã trở thành một *tương bào*, nghĩa là một tế bào dành mọi khả năng của mình để tổng hợp chỉ một loại protein độc nhất. ~~Trong mô hình này, các tế bào này thuộc clon nằm trong hạch bạch huyết, ở đó nó được phát triển, trong lúc một phần khác của tế bào đến tủy xương để dự trữ cho sự tiếp xúc mới của cơ thể với KN. Sự lan truyền này hình như xảy ra trong toàn bộ tủy xương. Nó đặt ra giả thuyết là các tương bào có các receptor nhận biết một cách đặc hiệu một cấu thành của các tế bào đệm hay tế bào chất cơ bản của tủy xương và cố định trên đó.~~

### 8.3.2. Sự tăng cao các globulin MD, dấu hiệu cổ điển của nhiễm khuẩn hay nhiễm ký sinh trùng

Sự tăng cao toàn bộ các globulin MD rất nhiều khi được thấy trong điện di các protein huyết thanh. Nó phần nhiều là triệu chứng của một trạng thái nhiễm khuẩn cấp hay mạn tính, đôi khi bị giấu kín. Người ta cũng thấy tăng mạnh trong trường hợp nhiễm ký sinh trùng, thường là lâu sau một nhiễm ký sinh đang hoạt động. Đó là trường hợp của những người châu Phi bị phơi nhiễm với một bệnh do các ký sinh vật khác nhau. Một nguyên nhân tăng khác là bệnh xơ gan, khi bệnh

tiến triển thì vết điện di của  $\gamma$  globulin tăng lên bằng cách có hình ảnh đỉnh  $\beta$ - $\gamma$  (do tăng tạo thành IgA) hay có những hình đánh lửa của các băng mỏng của nhiều loại. Các bệnh của tổ chức liên kết, các bệnh tự miễn cũng có thể kèm theo tăng cao  $\gamma$  globulin trong máu.

### 8.3.3. Bệnh đa u tuỷ xương

Trong một số trường hợp, một clon tế bào B được hoạt hóa có vẻ bề ngoài như là tự phát mà không thể phát hiện KN gây ra (trừ trường hợp một globulin MD của bệnh đa u tuỷ xương nhận biết một KN đã xác định). Clon tương bào trở thành ác tính, phân bố trong tuỷ xương một hay nhiều vị trí khác nhau (u tương bào đơn độc hay đa u tuỷ xương) phân bố không ngừng, như một dòng tế bào ác tính và tạo thành một globulin MD có cấu trúc hằng định, lưu hành trong máu với một số lượng lớn, ví dụ 20 g/l. Globulin MD bất thường này (ám chỉ hình ảnh điện di bất thường chứ không phải dựa trên cấu trúc hóa học của nó) được gọi là protein M (chữ đầu tiên của từ đơn clon – monoclonal). ~~khối u thực sự~~ khối u thực sự (u tương bào) ở giữa tuỷ xương, ấn môn xương, làm xương gãy hay trong một số trường hợp thì làm dày xương phản ứng. Do bệnh máu này phần nhiều gây biểu hiện ở xương, làm bệnh nhân đi khám bệnh ở khoa Khớp do đau xương, còn nếu nó đau ở cột sống thì có các triệu chứng chèn ép thần kinh hoặc khám ở khoa Phẫu thuật nếu gãy xương bệnh lý. Ngược lại các khối u tương bào ở phần mềm, chắc là vì dễ liên lạc của chúng với hệ thống tuần hoàn ít chặt chẽ hơn là với tuỷ xương, ít khi kèm theo protein M trong máu. Các trường hợp đa u tuỷ xương gia đình cũng đã được mô tả, nhưng mà hiếm gặp. Sự tiến triển của bệnh này giống như của ung thư, có sự khác nhau là liên quan với các tế bào lưu thông giống như trong các leukemia mà chúng ta sẽ nghiên cứu dưới đây và không phải là một khối u chắc. Tuy một số đa u tuỷ xương người ta thấy đồng thời 2 băng mỏng ví dụ một IgA và một IgG mà thường là do cùng một clon tế bào.

Các triệu chứng bắt đầu quan sát được hiện nay rất hạn chế đau xương, mệt mỏi giả cảm, tăng tốc độ lắng máu, đôi khi thiếu máu

nhẹ. Thường thì chẩn đoán là từ một khám phá trên hình ảnh điện di bình thường của các protein huyết thanh cho thấy có một băng mỏng. Đặc điểm điển hình đó là do tính chất đơn clon của protein M và khác hẳn với hình ảnh điện di của  $\gamma$  - globulin đa clon, chiếm một vùng rộng trên điện di đồ. Protein đơn clon lưu hành trong huyết tương trước khi các triệu chứng lâm sàng đầu tiên xuất hiện. Sự có mặt một băng mỏng như vậy không có ý nghĩa là một dấu hiệu đặc trưng. Trong gần một nửa số trường hợp, nó không có nghĩa là có bệnh đa u tuỷ xương hay ở bất cứ trường hợp nào là bệnh đang tiến triển. Chúng ta sẽ thấy các băng mỏng điển hình xuất hiện trong các trường hợp khác. Tính chất đơn clon của protein được khẳng định nhờ phân tích MD, cho thấy chỉ có độc nhất một tốp chuỗi nhẹ K hay  $\lambda$ , không bao giờ có đồng thời hai chuỗi. Sự phát hiện nhờ phân tích tế bào với số lượng lớn tương bào trong tuỷ xương cũng là một triệu chứng chính. Tất cả các lớp globulin MD có thể tham gia tạo thành các protein M, phần nhiều là IgG, rồi IgA, đôi khi IgD và cuối cùng ngoài lại là IgE. Người ta cũng có thể quan sát được các bệnh đa u tuỷ xương điển hình có protein bất thường kỳ lạ. Tuy nhiên, các globulin IgM bất thường hay gặp đặc biệt trong bệnh Waldenström là bệnh có triệu chứng rất khác với triệu chứng của bệnh đa u tuỷ xương.

Câu hỏi cơ bản sau đây cần phải đặt ra là "protein huyết tương di chuyển thành một băng mỏng đặc trưng cho bệnh đa u tuỷ xương có phải là một protein bất thường không? Về phương diện cấu trúc, nó không khác với cấu trúc các KT khác: nó gồm có 4 chuỗi đa peptid đặc trưng, kết nối nhau nhờ các cầu disulfur. Tất cả đều xảy ra giống như hệ MD mà chúng ta đã thấy các cơ chế hoạt động ở trên, phản ứng với một KN chưa biết do tạo ra một clon tế bào chế tiết luôn cùng một globulin MD - KT. Protein của bệnh đa u tuỷ xương, trước tiên, không có cấu trúc bất thường. Song, có lúc các protein của bệnh này luôn luôn bị cắt mất một domain thuộc về một trong số các chuỗi đa peptid của nó hay còn là do một chuỗi nhẹ chế tiết quá mức so với  $\gamma$ -globulin hoạt động chính. Chuỗi nhẹ đó có tên gọi cổ truyền là protein Bence - Jones.

Sự tiến triển sau khi phát hiện ra băng mỏng rất khác nhau, người ta đã cho rằng các bệnh đa u tuỷ xương có IgA tiến triển nhanh

hơn là bệnh có IgG và rằng tính tiến triển của bệnh đa u tủy xương có IgG nhanh bao nhiêu thì sự di chuyển của IgG trên điện di cũng nhanh như thế. Trong một số trường hợp, sự tiến triển khá chậm, trong nhiều năm và người ta đã hỏi rằng liệu chẩn đoán có chính xác không, có phải điều trị không, người ta gọi đó là bệnh đa u tủy xương tiềm tàng. Trong các trường hợp khác, sự tiến triển rất nhanh, các cơn đau xương thay chỗ cho các khối u hay gãy xương tự nhiên, các triệu chứng toàn thân (sốt, mệt mỏi, thiếu máu) xảy ra. Trên điện di, băng mỏng trở thành rộng lớn, vờ được thành nốt, lúc này các globulin MD khác đã biến mất (phản ứng MD giảm sút). Thường xảy ra suy thận với sự thải trừ rất nhiều protein M kéo theo các protein khác của huyết tương, các dấu hiệu tiên lượng bệnh xấu.

Sinh lý bệnh học của bệnh vẫn còn chưa hiểu rõ hết. Chúng tôi đã chỉ ra rằng tương tác giữa tế bào lympho B và T kết hợp chặt chẽ xung quanh KN liên kết với phức hợp MHC II gây chế tiết các cytokin làm hoạt hóa sự phân bào của hai tế bào lympho này, đặc biệt là tế bào B. Tế bào sau này chuyển thành nguyên tương bào rồi thành tương bào. Giữa các sự khác nhau về tế bào học giữa hai tít tế bào này, đặc điểm nhân, sự có mặt của lưới nội bào tương tăng chế tiết, màng không đều đặn cho phép mô tả đặc điểm của nguyên tương bào. Sự phân biệt là quan trọng vì rằng trong tất cả các hội chứng nhiễm khuẩn người ta thấy có một sự tăng chung số lượng các tương bào tủy xương: số lượng tương bào không đủ để khẳng định chẩn đoán. Chẩn đoán bệnh đa u tủy xương phải dựa vào hình ảnh tế bào bao nhiêu thì dựa vào sự tăng số lượng các nguyên tương bào và các tương bào bấy nhiêu. Sự chuyển từ một tít tế bào sang tít kia phụ thuộc vào sự thay đổi tính dính của chúng vào chất nền cơ bản ngoại bào của tủy xương. Các nguyên tương bào biểu lộ syndecans, proteoglycan có heparin-sulfat ở màng tế bào, dính vào collagen I, trong lúc các tương bào không biểu lộ phân tử này. Cũng thế, các nguyên tương bào biểu lộ KN màng CD40 với số lượng ít hơn nhiều so với bình thường, còn như sự kích thích biểu lộ phân tử sau này làm thoái triển các tính chất ác tính của các tế bào này trong nuôi cấy. Sự chuyển các tế bào B sang nguyên tương bào được kích thích đáng kể bởi IL-6, rồi sau đó

bởi IL-3, IL-5, IL-1, G-CSF và GM-CSF. Bình thường hay khi bệnh đa u tủy xương im lặng, tỷ lệ các nguyên tương bào rất bé. Ngược lại khi bệnh tiến triển, tỷ lệ nguyên tương bào chiếm trội, rõ ràng là vì quần thể tế bào này tự động tự hoạt hóa do sản xuất IL-6 tăng cao. Nồng độ của protein-C phản ứng của huyết tương tăng tỷ lệ với nồng độ của IL-6 và là một chỉ số tốt cho sự sản xuất IL-6 này. Song, sự tổng hợp IL-6 không phải chỉ có chính nguyên tương bào thực hiện (tự tiết). Nó phụ thuộc vào các tế bào khác có trong môi trường của các tế bào sau này, đặc biệt là các mono và các tế bào T. Người ta cho rằng M-CSF do nguyên tương bào tiết ra kích thích tế bào này chế tiết IL-6. TNF $\alpha$  và INF $\alpha$  cũng có khả năng, ít nhất là trong nuôi cấy các dòng tế bào đa u tủy xương, kích thích sự phân chia của tương bào. Ngược lại, cũng một TNF $\alpha$  ỳ cũng cho các kết quả điều trị rất thú vị. Tốt hơn nữa, INF $\gamma$  ức chế hoàn toàn sự tăng sinh của tương bào bằng cách tác động trực tiếp trên tế bào để làm chúng không nhạy cảm với IL-6. Những trị liệu dựa trên các nhận xét này còn đang được nghiên cứu.

Một tính chất cơ bản của các tế bào đa u tủy xương là sự kết hợp với biểu hiện của các hormone như parathyroid hormone tới tạo thành xương, do đó tăng cường tổng hợp tổ chức xương song song với tăng dị hóa (các u xương). Các nguyên tương bào không trực tiếp phá huỷ xương nhưng cho ra các yếu tố hoạt hóa hủy cốt bào, là những tế bào làm nhiệm vụ tổ chức lại xương như IL-1 $\beta$ , IL-6, M-CSF, TNF $\alpha$  và  $\beta$ . Sự giáng hoá xương làm cho tăng calci trong máu và tăng calci trong nước tiểu.

Một đặc điểm quan trọng khác của bệnh đa u tủy xương ở giai đoạn hoạt động là có rối loạn chức năng của hệ MD. Vì có protein M mà người bệnh chống đỡ kém với nhiễm khuẩn. Vấn đề tăng tổng hợp globulin MD bị đối hướng sang tổng hợp một tít  $\gamma$  globulin độc nhất không chức năng và lại đối mới rất nhanh. Trên điện di đồ có rõ ràng ở bên cạnh băng mỏng, các  $\gamma$  globulin đã biến mất hay rất giảm sút. Ngoài ra, người ta thấy đã có những rối loạn MD tế bào. Các đại thực bào bị rối loạn trong cách trình diện KN. Tăng cao nồng độ  $\beta_2$ -microglobulin trong huyết thanh cũng là một dấu hiệu rối loạn chức năng hệ thống HLA.



Sinh lý bệnh học của suy thận trong bệnh đa u tuỷ xương phụ thuộc vào sự loại trừ chuỗi nhẹ ra nước tiểu. Không phải chỉ vì các chuỗi nhẹ đi qua cầu thận làm rối loạn chức năng lọc của cầu thận, vì protein bé này kéo theo nhiều nước mà còn do sự đọng lại các chuỗi nhẹ trong các tế bào cầu thận và ống thận gây nguy hiểm cho các tế bào này. Các tế bào thận bình thường có vai trò chìa khóa trong giáng hóa các protein đi đến nó, làm cho thận thu hồi các acid amin. Hình như là nhiều chuỗi nhẹ đi vào tế bào thận vượt khả năng giáng hóa chúng. Điều trị cả hai rối loạn này bệnh nhân cần uống nhiều nước. Tăng lợi tiểu cho phép thải trừ protein độc này. Một vài bệnh nhân đã kháng với cách điều trị này: tiến lượng bệnh sẽ đen tối hơn.

Một thể bệnh đặc biệt của đa u tuỷ xương có tên là "bệnh của chuỗi J". Chuỗi J (từ junction-nối kết) có mặt trong các thể đa trùng hợp của IgA và IgM. Một số đa u tuỷ xương điển hình, ở giai đoạn tiến triển cuối cùng ngừng sản xuất các globulin bệnh lý có 4 chuỗi đa peptid mà độc sản xuất loại protein nhỏ bé J tìm thấy trong huyết tương và trong nước tiểu. So với thuyết cổ điển là sự cố định của sản xuất protein M do một chuỗi nặng và hai chuỗi chuyển, thì sự chuyển ngược sang tổng hợp chuỗi J, vào thời điểm này là không giải thích được. Các nghiên cứu mới đây đã lưu ý đến việc có đột biến trên gen ức chế ung thư, trong u tuỷ xương. Các chuyển đổi G/C hay A/T đã được tìm thấy trên gen P53 trong 20% bệnh nhân và các đột biến của gen Ras trong gần 50% số ca; theo một số tác giả, các biến đổi này xảy ra chậm, cùng thời với giai đoạn kết thúc.

#### 6.3.4. Bệnh Waldenström

Bệnh này, không loại trừ ở tuổi trên 60, chiếm khoảng 2% các bệnh máu ác tính. Có nhiều trường hợp có tính gia đình. Bệnh thường được phát hiện khi phân tích điện di và MD. Đáng mống thấy trên điện di thuộc về lớp các IgM. Siêu ly tâm cho thấy có hệ số Svedberg là 21S còn IgM huyết tương bình thường có hệ số là 19S. Các triệu chứng lúc đầu kín đáo, có thiếu máu nhẹ, khó chịu toàn thân, tăng tốc độ lắng máu, protein niệu (thường tương ứng phần nhiều với sự loại trừ các chuỗi nhẹ của globulin MD gọi là protein Bence-Jones).

Người ta thấy có sưng hạch bạch huyết, lách to nhiều hay ít, hiếm gặp hơn là thâm nhiễm phổi, dạ dày, ruột non hay da. Các xuất huyết (chảy máu cam, chảy máu tiêu hóa) hay ngược lại, có thể xảy ra các cục máu đông cũng như các ban xuất huyết (purpura). Các tế bào ác tính có các tính chất trung gian giữa các tương bào và các tế bào lympho của bệnh leukemia mạn tính dòng lympho. Đại phân tử globulin có nồng độ tăng lên dần dần cho máu có độ quánh bất thường gây ra các chóng mặt, rối loạn thị giác, suy giảm ý thức. Tiến triển chậm, thỉnh thoảng có các biến chứng như bệnh thần kinh ngoại vi, lóng đong dạng tinh bột, các rối loạn chức năng thận, ít nặng hơn là ở bệnh đa u tủy xương. Có thể có các rối loạn MD. Bệnh nhạy cảm với hóa trị liệu và thời gian sống kéo dài trung bình là khoảng 11 năm.

### 3.3.5. Bệnh các chuỗi nặng

Trong tít các bệnh này, nhờ các phương pháp điện di và MD, người ta thấy có một chuỗi nặng đơn clon hoàn chỉnh nhiều hay ít lưu thông trong huyết tương mà không kết hợp với một chuỗi nhẹ. Theo lớp của chuỗi này người ta chia thành ba bệnh chuỗi nặng  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\mu$ . Bệnh chuỗi nặng  $\alpha$  hay gặp nhất. Biểu hiện lâm sàng của nó phần nhiều là triệu chứng tiêu hóa dưới dạng một hội chứng kèm hấp thu kém theo bệnh ruột non rỉ dịch với đi lỏng kéo dài. Vị trí bệnh này được so với có nhiều IgA bình thường có trong ống tiêu hóa. Các khối hạch bụng gây rối loạn do chèn ép, tắc ruột, hay viêm phúc mạc. Có một u lympho rõ ràng bà con với thể u lympho ở các cư dân sống ven bờ Địa Trung Hải. Trong một số ít trường hợp, có các triệu chứng về phổi mà không có triệu chứng tiêu hóa. Chuỗi nặng lưu thông trong huyết tương nhiều hay ít, đôi khi không có. Nó dài từ 1/2 đến 3/4 của một chuỗi  $\alpha$  bình thường vì nó bị ngắn đi do đột biến mất đoạn gen. Có một đoạn của 2 hay 3 domain trong vùng thay đổi. Người ta chưa hiểu được rõ tại sao sự mất đoạn gen này lại dẫn đến không tổng hợp được chuỗi nhẹ.

Bệnh chuỗi nặng  $\gamma$  có triệu chứng học khác nhau, phần nhiều là một tăng sinh lympho - tương bào với thiếu máu, sưng nhiều hạch, gan to và lách to. Người ta không thấy bằng móng protein ở điện di protein huyết tương, mà là có tăng toàn bộ các  $\gamma$ -globulin.

Bệnh chuỗi nặng  $\mu$  hiếm gặp và thể hiện như một hội chứng tăng sinh ác tính các tế bào lympho. Điện di cho thấy một băng mỏng di chuyển nhanh. Nhờ kỹ thuật phát hiện MD, băng này được phát hiện với kháng huyết thanh kháng  $\mu$  mà không phải với kháng huyết thanh kháng chuỗi nhẹ.

### 8.3.6. Các bệnh đơn clon khác của globulin MD

Trong một nửa số ca, băng mỏng protein trên điện di không tương ứng với chẩn đoán của một trong các bệnh đặc biệt đã nêu ở trên. Người ta có thể nói hoặc đó là một băng M thứ phát của một hội chứng khác, hoặc đó là nó biểu hiện một bệnh lý gamma đơn clon mà ý nghĩa chưa xác định được.

### 8.3.7. Các bệnh tự miễn

Một số bệnh tự miễn phụ thuộc vào sự gặp gỡ của tế bào  $T_H$  với một KN miễn cảm mà người ta chưa xác định được bản chất. Trong một số trường hợp khác, <http://www.24h.com.vn> trong quá trình đột biến gây ra tính đa dạng của chúng bằng bổ sung cho các hiện tượng tái tổ hợp. Một cấu thành di truyền mạnh tham gia vào các rối loạn của sự chọn lọc clon, chắc là gắn liền với hệ thống MHC. Bình thường, các clon tế bào B nhận biết các tự KN bị loại bỏ trong lúc chúng phát triển. Người ta cũng đưa ra giả thuyết là do bất thường của receptor của các tế bào T làm cho các tế bào này nhận nhầm KN của mình thành KN lạ. Người ta làm thí nghiệm với các phương pháp ức chế receptor của tế bào T với KT. Ví dụ, bệnh viêm não tuỷ dị ứng ở chuột nhắt, mô hình của bệnh xơ cứng rải rác ở người, được điều trị khỏi hoàn toàn khi tiêm KT đặc hiệu chống receptor này. Một vai trò của prolactin trong hoạt động chức năng tuỷ xương cũng được đề xuất. Hormon này có các thụ thể trên tế bào B và T. Bằng thực nghiệm, nó kích thích đáp ứng MD. Nó còn kích thích sự trưởng thành các tế bào tuyến ức ở chuột nhắt. Song song với các tác dụng của nó trong lĩnh vực tinh dịch, hormon này có lẽ có tác dụng hoạt hóa sự tăng trưởng của các tổ chức lympho, có lẽ nó giữ vai trò của yếu tố thẩm quyền.

Người ta tìm thấy nồng độ của nó cao trong huyết tương của các bệnh nhân bị bệnh lupus, nhưng tính phản ứng của nó thì hình như giảm sút, trong lúc trong bệnh viêm đa khớp dạng thấp, nồng độ nó thấp hơn bình thường.

#### 8.4. CÁC BỆNH LOXEMI

Một số bệnh có đặc tính là tăng sinh mạnh mẽ bạch cầu hay tế bào gốc của chúng, hoặc khu trú trong tuỷ xương hoặc ở trong máu lưu thông, không dễ cấp đến trường hợp phản ứng của cơ thể với nhiễm virus hay vi khuẩn, ví dụ bệnh tăng bạch cầu đơn nhân nhiễm khuẩn. Chúng tôi đã cập ở đây hình ảnh hóa sinh của những nguyên nhân ác tính do phân bào nhanh bạch cầu, hay nói cách khác là các loxemi. Chúng tôi đã thấy ở các chương mục 8-2, 8-3 và 8-4 là sự trưởng thành của các huyết cầu của mỗi dòng được thực hiện kế tiếp nhau từng giai đoạn, mà mỗi giai đoạn được hoạt hóa bởi một hay nhiều yếu tố tăng trưởng khác nhau, trong số đó các interleukin có vai trò lớn. Mỗi một yếu tố này cố định trên receptor màng, hoạt hóa một hệ thống dẫn truyền phức tạp đến một trong các phân tử chia khóa của sự phân bào (đặc biệt là protein cdc2). Từ đó, không có gì ngạc nhiên là sự rối loạn của một trong các cơ chế này xảy ra trong một tế bào ở một giai đoạn nhất định của sự biệt hóa, đưa đến sự tăng cường kích thích sự trưởng thành do chế tiết của một hay nhiều yếu tố tham gia trong giai đoạn đó, dẫn đến các phân bào lặp lại của tế bào đó: *1 clon ác tính* - được hình thành. Trong mỗi trường hợp sẽ có một bệnh bạch cầu, một bệnh loxemi nếu các huyết cầu bệnh lý đi ra khỏi tuỷ xương. Sự đa dạng của các giai đoạn trưởng thành của tế bào và các yếu tố liên quan với mỗi giai đoạn chịu trách nhiệm cho các thể bệnh bạch cầu khác nhau.

Người ta biết một số yếu tố tạo thuận lợi cho các loxemi nói chung, như sự phơi nhiễm với bức xạ hay các yếu tố hóa học sinh ung thư (benzene), sự nhiễm một số virus của tế bào gốc, các yếu tố di truyền. Có một số gia đình có tỷ lệ người bị cùng một loxemi cao bất

thường. Nhiều trường hợp leukemia có rối loạn di truyền tế bào, phần nhiều là sự chuyển vị một phần nhiễm sắc thể đến một nhiễm sắc thể khác, đôi khi thay đổi loại nhiễm sắc thể, ví dụ trisomia 21 hay các bệnh của Bloom và bệnh Fanconi.

#### 8.4.1. Các tủy leukemia khác nhau

Các bệnh đa u tủy xương và bệnh Waldenström là những bệnh gắn với bệnh leukemia. Chúng tôi tách riêng các bệnh này ra vì các tính chất đặc biệt của chúng là chế tiết các globulin MD theo các cơ chế hết sức sinh học - hóa sinh. Trong các bệnh leukemia, người ta phân biệt bệnh của dòng lympho và bệnh của dòng tủy. Trong mỗi một dòng có thể cấp tính, thể mạn tính và các thể không điển hình. Sự phân loại chúng và nghiên cứu chi tiết mỗi một trường hợp là thuộc lĩnh vực huyết học. Chúng tôi chỉ sẽ mô tả ở đây một vài thể mà sinh lý bệnh học được biết ít nhất là một phần. Người ta cho rằng các thể khác phụ thuộc các cơ chế giống thể, còn phải xác định thêm.

<http://www.nhantriviet.com>

#### 8.4.2. Các leukemia dòng lympho

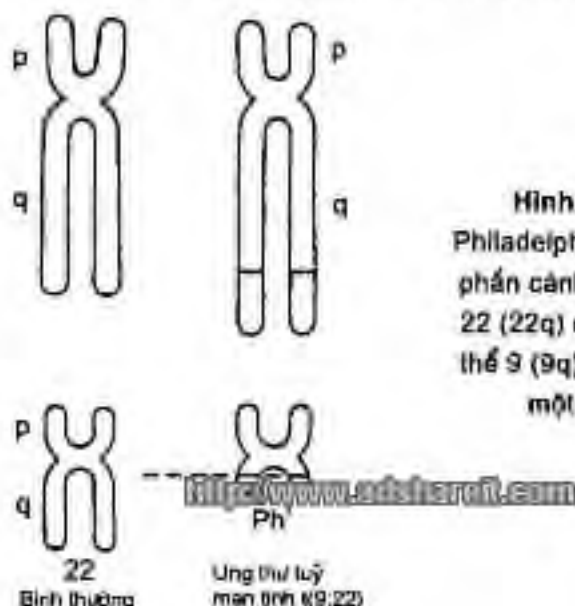
Hơn 1/2 các leukemia dòng lympho, cấp hay mạn tính là do sự chuyển vị các đoạn nhiễm sắc thể.

##### 8.4.2a. Leukemia lympho cấp tính

Tỷ lệ bệnh này có hai đỉnh nhọn: dưới 10 tuổi và giữa 50 và 60 tuổi. Đó là bệnh ác tính ở trẻ em hay gặp nhất. Các tế bào ác tính gồm 1 clone độc nhất xuất phát từ một tế bào ban đầu mà sự biệt hóa bị gián đoạn. Trong đa số trường hợp xét nghiệm di truyền tế bào phát hiện có các chuyển vị. Một chuyển vị giữa các nhiễm sắc thể 9 và 22 xảy ra ở một vài, 5% các ca ở trẻ em và 20% ở người trưởng thành.

Oncogene c-abl nằm trên nhiễm sắc thể số 9 tới đạt mình vào trong domain nhạy cảm của nhiễm sắc thể 22. Sự chuyển vị này đưa đến sự tạo thành một nhiễm sắc thể bất thường, gọi là nhiễm sắc thể Philadelphia khác chút ít với nhiễm sắc thể đó ở bệnh leukemia thể tủy

mạn tính. Các chuyển vị khác gây các thể lờxêmi dòng lympho cấp khác nhau: như giữa nhiễm sắc thể 4 và 11, gây một lờxêmi ở trẻ em rất trẻ, giữa nhiễm sắc thể 1 và 19 thì có bệnh lờxêmi tiền B, giữa nhiễm sắc thể 11 và 14, gây ra 1 lờxêmi dòng T, giữa nhiễm sắc thể 8 và 14 là lờxêmi dòng B (do oncogene c-myc hoạt động).



Hình 8.3. Nhiễm sắc thể Philadelphia. Có sự chuyển vị một phần cánh dài của nhiễm sắc thể 22 (22q) đến cánh dài nhiễm sắc thể 9 (9q) và đồng thời chuyển vị một phần 9q đến 22q.

Hoạt tính tăng sinh rất khác nhau tùy theo từng bệnh nhân và ở cùng một bệnh nhân thì thay đổi theo thời kỳ. Sự hình thành các tế bào bất thường làm đổi hướng sự chuyển hóa ở tuỷ xương và ngăn cản sự tạo ra các tế bào bình thường, từ đó có thiếu máu, rối loạn cầm máu, giảm bạch cầu trung tính đưa đến nguy cơ nhiễm khuẩn và trong một số trường hợp, đau xương phản ánh một sự tạo thành quá mức các tế bào bất thường, và chúng nằm lại ở tuỷ xương. Các trị liệu hiện đại với glucocorticoid, các chất ức chế tổng hợp ADN và ARN (daunorubicine, doxorubicin), các anti-asparagin (asparaginase), các chất ức chế tổng hợp ARN (vincristine), các chất chống chuyển hóa uric (methotrexate, 6-mercaptopurine) cho thu được các đợt lui bệnh dài hay thậm chí cả lành bệnh.

### 8.4.2b. U lympho

*U lympho không Hodgkin:* các u lympho có 2 tít. Các u của tít thứ nhất xuất hiện trong các cơ quan lympho như các hạch và lách, các u của tít thứ hai gồm các khối u ở ngoài hệ thống lympho. Trong cả hai trường hợp có điều lý thú khi biết rằng các receptor màng phát triển đặc hiệu ở các tế bào này giải thích được sự bám dính vào những phân tử tổ chức liên kết đã xác định, do đó có vị trí đặc trưng. Các u lympho của loại thứ hai phát triển như các biến chứng của bệnh AIDS. Một số u lympho của tít đầu tiên là do chuyển vị một phần của nhiễm sắc thể 18 cho nhiễm sắc thể 14. Tuỳ theo các bệnh nhân có nhiều vị trí khác nhau của điểm bị gãy. Hầu như tất cả đều nằm trong một vùng có giới hạn khoảng 150bp. Trong nhiễm sắc thể 18, chỗ gãy xảy ra ở giữa một gen mã hóa cho một protein tế bào gọi là BCL2 là protein ngăn cản apoptosis (chết tế bào theo chương trình di truyền) trong các tổ chức có đổi mới thường xuyên. Sự chống nhau của BCL2 với các gen mã các chuỗi nặng của globulin MD nằm trên nhiễm sắc thể 14 (58-70) xảy ra ở đoạn 1. Sự chuyển vị có lẽ xảy ra ở thời điểm tái tổ hợp các đoạn gen globulin MD. Kết quả có lẽ là những tế bào, trong đó sự tái tổ hợp các đoạn chuỗi nặng trở nên bất thường, được duy trì còn sống và tự nhân lên thành clon.

#### *Bệnh Hodgkin:*

Bệnh này phát ra thường nhất là giữa 25 và 35 tuổi hay sau 50 tuổi và chủ yếu xảy ra ở nam giới. Nó gồm nhiều tít mô học và không tương hợp nào giữ nguyên các tính chất kiểu gen hay kiểu hình. Công thức bạch cầu vẫn bình thường trong một thời gian dài rồi sau đó tăng số lượng bạch cầu mới trung tính và nhất là ái toan, đến giai đoạn muộn thì bị giảm lympho và giảm tiểu cầu trong máu. Đặc điểm bất thường là tế bào Reed-Sternberg có trong các hạch bạch huyết có thể sinh thiết được. Tế bào này có kích thước rất lớn, phân biệt được như tế bào lớn chứa các hạt nhân khổng lồ và bào tương của nó có màu xám và có không bào. Nó đi kèm với thâm nhiễm tế bào lympho, monô, ái toan và cả các tế bào xơ. Sự xơ hóa các hạch, sự hoại tử của chúng thường xảy ra. Còn có thêm các rối loạn MD tế bào do rối loạn

chức năng các tế bào T và sự sản xuất IL-2. Các rối loạn nhiễm sắc thể khác nhau chủ yếu xảy ra với nhiễm sắc thể 1. Các rối loạn tinh lưỡng bội thường gặp nhưng không phải là dấu hiệu đặc trưng.

#### *U lympho do virus Epstein-Barr (EBV):*

Nhiễm virus này gây các chuyển vị giữa các nhiễm sắc thể 8 và 14 trong 80% trường hợp, và các trường hợp khác, có chuyển vị 2-8 và 8-22. Chúng làm oncogene myc tiếp xúc với các gen chuỗi nặng của globulin MD. Xét nghiệm di truyền tế bào thường phản ánh các rối loạn kết hợp với nhiễm sắc thể số 1. Nhiễm EBV gây ra u lympho Burkitt, bệnh của trẻ em sống ở Châu Phi. Vị trí cổ điển của u lympho này là ở hàm.

#### *Các u lympho ở da:*

Bệnh Sezary và bệnh nấm da (*mycosis fungoide*) là hai đặc diện của nhóm bệnh này. Trong cả hai trường hợp, người ta thấy có nhiều rối loạn nhiễm sắc thể, đặc biệt xảy ra ở các nhiễm sắc thể 2,6,7,14 và 17.

<http://www.nhantriviet.com>

#### **8.4.2c. Các leukemia dòng lympho mạn tính**

Một clon các tế bào lympho nhỏ không trưởng thành về mặt MD, phát triển không giới hạn và xâm chiếm tuỷ xương, lách, các hạch bạch huyết, gan và máu lưu thông. Đỉnh của tỷ lệ bệnh xảy ra sau 60 tuổi. Người ta ghi nhận rằng bệnh đôi khi có tính chất gia đình. Người ta tìm thấy trong bệnh này các bất thường nhiễm sắc thể, hoặc là một trisomy 12, hoặc một điểm gãy ở nhiễm sắc thể 14 tương ứng với gen chuỗi nặng IgG. Trong tít leukemia này người ta đã chứng minh được có sự chế tiết bất thường của TNF $\alpha$ .

#### **8.4.2d. Leukemia tế bào tốc**

Gọi là bệnh leukemia thể tế bào tốc của tế bào T ở người trưởng thành là do màng bảo tương của các tế bào bệnh lý này tạo thành các đuôi dài ngoại bào giống như các sợi lông. Bệnh leukemia mạn tính này là do nhiễm một retrovirus HTLV-1. Mãi sau này, ngoài các protein thông thường có ở retrovirus, có một protein gọi là p27 (Rex) làm



ARN của virus nhập vào trong các tế bào, một protein khác là Tax đóng vai trò làm yếu tố sao chép cho các protein viêm như IL-2, receptor của IL-2, GM-CSF hay cả các proto-oncogen c-fos và c-mis và sau cùng là glycoprotein gp46 nó kích thích phân bào các tế bào lympho. Trong một số vùng Viễn Đông, châu Phi, Nam Mỹ, nhiễm virus có tính địa phương. Chỉ có quáng 5% số người bị nhiễm là nạn nhân của bệnh bạch cầu hay bệnh mất myelin do bị cùng một virus, bệnh liệt nhẹ chỉ có cũng nhiệt đới. Lý do vì sao virus biểu lộ bệnh lý thay đổi tùy người còn chưa rõ. Sự tạo thành các sợi giống hình lông phụ thuộc vào sự biểu lộ một phần của các protein màng đặc hiệu.

### 8.4.3. Các bạch cầu thể tuỷ

#### 8.4.3a. Các bệnh bạch cầu thể tuỷ cấp

Bệnh bạch cầu cấp thể tuỷ bào (promyelocyte) là một ví dụ rất hay về bạch cầu có nguồn gốc phụ thuộc vào các cơ chế hóa sinh được xác định rõ ràng. Một chuyển vị một phần nhiễm sắc thể (TNS) 15 đến TNS 17 tạo ra một <http://www.scribd.com> người ta đã biết hai tít gây trên NST 15 nhưng mà trong cả hai trường hợp, điểm tái tổ hợp trên NST 17 khu trú bên trong một gen mã cho chuỗi  $\alpha$  của receptor protein RAR của acid retinoic. Người ta còn nhớ rằng acid retinoic hoạt động như một hormon steroid, tự cố định trên các receptor protein ở bào tương, các receptor này đưa nó vào nhân và gắn vào các trình tự ADN điều hoà đặc hiệu và kiểm soát sự phiên mã của một số gen. Sự tái tổ hợp đưa đến mất đoạn ở vùng A của receptor, có nhiệm vụ biểu diễn phiên mã và sự tạo thành một protein lai gọi là PML-RAR  $\alpha$  là protein có chứa trong vùng đầu tận - N một phần lớn protein PML, đặc biệt vùng có hình "ngón tay đeo găng" có khả năng tự cố định trên ADN. Acid retinoic tiếp tục gắn vào protein này và protein này bám trên ADN ở các vị trí nhận biết đặc hiệu của nó, nhưng receptor RAR này không tác động nữa trên sự phiên mã các gen bên cạnh chắc là vì nó chỉ hoạt động khi được gắn với receptor thứ 2 đã có phối tử kết hợp như RXR - acid retinoic hay RT - thyroxin. Kích thước của protein do sự tái tổ hợp rất lớn, kể cận về vị trí cho phép sự kết

nhau về chức năng trên ADN. Phân tử này tham gia với các chức năng bình thường vừa của protein PML và của receptor RAR  $\alpha$ . Nó gây ra, do một cơ chế còn phải xác định, sự phong bế biệt hóa các tiền tuỷ bào ở một giai đoạn sớm. Sự kích thích các cơ chế phân bào do giảm số lượng các tuỷ bào có sẵn để dùng giải thích sự phân bào của các tiền tuỷ bào. Sự biệt hóa cũng được kích thích trở lại khi điều trị bệnh nhân với các nồng độ cao acid retinoic, làm có khả năng lui bệnh lâu dài. Các liều cao acid retinoic này kích thích tổng hợp một phần các receptor không bị đột biến mất đoạn và có chức năng hay cả các receptor khác của acid retinoic RXR.

#### 8.4.3b. Lơxêmi tuỷ mạn tính

Trong bệnh lơxêmi tuỷ mạn tính, các tế bào tiền thân của bạch cầu hạt tăng sinh không có kiểm soát và xâm chiếm tuỷ xương, lách, máu lưu thông. Trong hơn 90% trường hợp xét nghiệm di truyền tế bào chúng mình có sự rút ngắn TNS 22. Các đặc điểm mới của NST này làm người ta gọi là *Philadelphia chromosome*. Đặc điểm này là do sự chuyển vị cho nhau giữa các TNS bình thường 9 và 22. Cũng như trong trường hợp lơxêmi tuỷ cấp, hai gen *c-abl* là một proto-oncogen nằm trên TNS 9 và *Bcr*, nằm trên TNS 22, mà tên gọi được chọn trước khi biết chức năng protein do nó mã hóa, chỉ có nghĩa là nó nằm ở vùng gãy (B, điểm gãy: breakpoint). Gen sau này biểu lộ một cách bình thường protein *Bcr*, 169 kDa trong nhiều tít tế bào. Protein phức tạp này bình thường có lẽ đóng vai trò chìa khóa trong các con đường dẫn truyền ở bào tương, vì nó có hoạt tính GAP, có nghĩa là nó kích thích sự trao đổi GTP-GDP ở các protein nhỏ trong bào tương gọi là *rac1* và *rac2* để truyền các tín hiệu đến khung tế bào và gây các đợt phosphoryl hóa. Sự đột biến nhau không đúng lúc của một oncogen và một protein truyền tín hiệu, tạo ra protein bất thường *Bcr-Abl*, giải thích tác động của protein do các phân bào mà ra. Người ta cho rằng protein này ức chế các cơ chế kiểm soát phân bào và tạo ra hoạt tính biến chuyển của vùng *Abl*.

Bằng nuôi cấy các tế bào được sinh thiết người ta thấy rằng có sự tăng phân chia của nguyên bào sợi và tăng tổng hợp collagen I và III. Đặc điểm này chứng tỏ có xơ tuỷ xảy ra ở in vivo. Người ta chưa biết yếu tố kích thích gây ra hiện tượng trên, chắc là được chế tiết bởi các tế bào tuỷ. Leucotrien B<sub>4</sub> có lẽ có liên quan. Điều trị với IFN  $\alpha$  làm cho lui bệnh kéo dài và NST Philadelphia biến mất. Chiếu xạ toàn bộ tuỷ xương rồi ghép tuỷ xương có thể làm lành bệnh hoàn toàn.

#### 8.4.4. Xơ tuỷ xương

Xơ tuỷ xương đặc trưng bởi tăng số lượng tổ chức xơ của tuỷ xương, được chứng nhận bằng tăng lượng collagen I và III của tuỷ xương, do các nguyên bào sợi tại chỗ tổng hợp. Trong trường hợp xơ tuỷ xương nguyên phát (không rõ nguyên nhân, idiopathic), các nguyên bào sợi này được các IL hay các yếu tố tăng trưởng kích thích, là các yếu tố được các tế bào gốc tuỷ xương phóng thích ra, đặc biệt là các mẫu tiểu cầu như PDGF gây phân chia các tế bào này, TGF $\beta$ , kích thích phiên mã gen collagen I. Các mẫu tiểu cầu tăng tạo xơ bằng cách giải phóng ra một chất ức chế là metalloproteinase MMP2, gọi là chất ức chế collagenase xuất xứ từ tiểu cầu (PCCI). Các bệnh lơxêmi mẫu tiểu cầu cũng nhiều khi có kèm theo xơ tuỷ. Sự thâm nhiễm các mẫu tiểu cầu lơxêmi trong các cơ quan khác cũng gây xơ gan, lách, phổi.

---

### 8.5. CÁC BỆNH CỦA TIỂU CẦU VÀ CỦA CẮM MÁU

---

#### 8.5.1. Sinh học tiểu cầu

##### 8.5.1a. Cấu trúc

Các tiểu cầu, là tế bào nhỏ hình hạt đậu với đường kính 1,5  $\mu$ m, gồm có một màng bào tương phospholipid được bảo vệ bởi một khung tế bào rất phát triển và một bào tương không có nhân nhưng đầy các hạt các protein màng tiểu cầu có vai trò sinh lý bệnh học thú vị. Tên của các protein này, không may là phụ thuộc vào 2 hệ thống đánh pháp. Một là dựa trên tính di chuyển điện di, hệ kia là dựa trên lớp các protein dính mà nó tham gia vào. Chức năng chủ yếu của các

protein này là cho phép các tiểu cầu cố định trên các tế bào khác nhau như hồng cầu và bạch cầu, các tế bào nội mạc và nhất là trên các đại phân tử mà chúng gặp mỗi khi tinh nguyên vẹn của bề mặt nội mạc bị tổn thương nếu có thương tổn mạch máu, như các collagen, fibronectin, yếu tố Von Willebrand, vitronectin, laminin, một số proteoglycan hay sau cùng là fibrin có từ đông máu. Bảng 8-2 cho biết các protein chính của màng tiểu cầu, các tên gọi khác nhau và các protein thành mạch mà chúng bám vào. Phải thêm vào đó là màng này có các receptor với các yếu tố khác nhau như PAF-acether, ADP và nhất là thrombin. Các receptor này sau khi cố định vào phối tử của chúng làm tiểu cầu chế tiết nhiều yếu tố hoạt động có chứa trong các hạt tiểu cầu. Bên dưới màng, trong bào tương có một khung tổ bào rất phát triển, kèm theo một bộ máy, cơ bắp được do actin và myosin tạo thành. Bào tương ít ti thể và nhiều enzym phân huỷ glucose, cung cấp năng lượng cần thiết cho tế bào như đốt cháy các kho dự trữ glycogen. Nó cất giữ một lượng hạt lớn ở dạng dịch treo mà hệ thống cơ có nhiệm vụ đẩy ra ngoài theo sau các kích thích.

- Các hạt  $\alpha$  chứa albumin, normogén, fibronectin, thrombospondin,  $\beta$  - thromboglobulin, yếu tố 4 tiểu cầu, yếu tố đông máu V, các yếu tố tăng trưởng như PDGF, TGF $\alpha$ , TGF $\beta$ , FGF tiềm, một yếu tố tăng trưởng "tiểu cầu", plasminogen, protein Von Willebrand.

- Các hạt "đặc" chứa serotonin, adrenalin, calci, ADP.

- Các hạt trong thể tiêu, giàu enzym thủy phân, đặc biệt là các proteinase.

- Các peroxysom.

### 8.5.1b. Sự tạo tiểu cầu

Các tiểu cầu xuất phát từ các phân đoạn được tổ chức từ bào tương mẫu tiểu cầu. Một sự biến chuyển như thế đòi hỏi trước hết sự sinh tổng hợp một lượng rất lớn màng bào tương vì rằng bề mặt màng được nhân lên hàng trăm lần trong lúc hoạt động. Tín hiệu báo hiệu là thành lập nhanh mẫu tiểu cầu và sự phân đoạn của chúng hình như được đưa ra khi số lượng tiểu cầu máu giảm thấp dưới một

ngưỡng nào đó có thể là do thận chế tiết một protein gọi là thrombopoietin, là protein có cấu trúc biết rõ đầy đủ do tách dòng được (NST 3). Người ta đã biết rõ receptor màng của yếu tố này trên các tế bào gốc và trên các mẫu tiểu cầu. Các yếu tố khác, như các IL-3 và IL-11 tham gia vào quá trình trưởng thành của các tế bào này. Đa số các thành phần trong các hạt đã được tạo thành và dự trữ trong các mẫu tiểu cầu. Một số, như serotonin đi vào các tiểu cầu trong quá trình lưu thông của chúng.

### 8.5.2. Vai trò của tiểu cầu

Tiểu cầu có hai vai trò chủ yếu: chúng vận chuyển các phân tử trong máu và chúng có vai trò chìa khóa trong cầm máu. Danh sách các thành phần của hạt xác nhận vai trò của chúng: sự tuyển lựa các tiểu cầu khác để mở rộng hiện tượng đông máu (ADP), sự tham gia trực tiếp trong tạo thành fibrin (fibrinogen), sự co mạch (adrenalin, serotonin, thromboxan A<sub>2</sub>), sự tuyển lựa các tế bào viêm, các tế bào cơ trơn và các nguyên bào sợi thành mạch thương tổn (TGF $\beta$ , TGF  $\alpha$ , PDGF).

Các tiểu cầu được hoạt hóa khi cố định trên các receptor của chúng với thrombin, của PAF-acether, ADP, các thrombane hay khi tiếp xúc với các sợi collagen, các bạch cầu máu, các tế bào lympho hay các thành tấm ướt được của các vết thương. Các phản ứng này vận dụng hệ thống phospholipase C và ion calci hoạt động. Yếu tố sau này hoạt hóa sự co của hệ thống actomyosin để đẩy các hạt ra ngoài. Các receptor khác nhau hoạt hóa hệ thống phospholipase A<sub>2</sub> để giải phóng acid arachidonic trong bào tương. Acid này được chuyển thành các prostaglandin hay thành các leucotrien. Tất cả các yếu tố này tham gia vào đông máu và tạo ra trạng thái viêm.

Bảng 8.2. Các protein của receptor ở thành tiểu cầu

Tên chung	Tên theo di chuyển điện di	Khối lượng phân tử (kDa)	Typ	Các phân tử nhận biết
VLA2	Ia	167	$\alpha 2$	Collagen I và III
	IIa	130	$\beta 1$	
VLA5	Ic	135	$\alpha 5$	Fibronectin
		27		
	IIa	130	$\beta 1$	
VLA6	$\alpha 6$	125	$\alpha 6$	Laminin
	IIa	130	$\beta 1$	
IIb-IIIa	IIb	125	$\alpha IIb$	Fibrinogen
		23		Fibronectin
	IIIa			Vitronectin
				Protein Von Willebrand
Receptor của vitronectin	$\alpha_v$	135	$\alpha v$	Vitronectin
		25		Fibrinogen
	IIIa	110	$\beta 3$	Protein Von Willebrand
Protein IV				Collagen
				Thrombospondin
Protein V		82		
Protein p47		47		Collagen III

VLA: Very late antigen, kháng nguyên xuất hiện rất muộn.

### 8.5.3. Sự tham gia của tiểu cầu trong cầm máu

Sự tham gia này gồm 3 thì:

1) *Sự dính*: nhờ nhiều receptor đã nêu ra ở trên, tiểu cầu dính vào các cấu thành dưới - nội mạc mạch, ngay từ khi tính liên tiếp của nội mạc bị gián đoạn. Sự dính hoạt hóa các tế bào này và dùng làm mối cho sự kết hợp với số lượng lớn của chúng để tạo thành nút tiểu cầu. Hiện tượng dính này xảy ra trên các collagen khác nhau (I, III, IV, V, VIII, XII, XIII, XIV) và trên protein Von Willebrand, qua trung gian các protein màng đặc hiệu Ib, IIb, IIIa (Bảng 8-2). Tương tác giữa các collagen này và các tiểu cầu là phức tạp, còn chưa biết rõ hoàn toàn. Một số tác giả cho rằng các receptor màng tiểu cầu nhận biết các trình tự đặc hiệu của chuỗi  $\alpha$  của collagen, trong lúc một số tác giả khác thì cho rằng hiện tượng cố định, không đặc hiệu xảy ra trên chỉ tiết cấu trúc đặc biệt với collagen, gọi là 3 vòng xoắn.

2) *Sự hoạt hóa và sự giải phóng*: các cơ chế đã nói ở trên làm cho tiểu cầu co lại và các hạt tổng ra ngoài các chất chứa bên trong. Các chất chứa của hạt từ *thrombocytes* lưu thông khác, bất chúng dính vào và hoạt hóa chúng theo lượt mình. Vai trò của các "bóng ma", các chất còn lại của màng tiểu cầu trông cũng bắt đầu màng phospholipid của chúng là giữ đỡ tốt nhất cho các hiện tượng đông máu thực sự, ở đó nhờ yếu tố protein gắn trên thành để hoạt hóa lẫn nhau.

3) *Sự kết tụ*: các tiểu cầu dính vào nhau. Các protein màng của chúng, đặc biệt là protein IIb và IIIa tương tác lẫn nhau với sự hợp tác của ion  $Ca^{2+}$  để tạo thành một mạng lưới chắc.

### 8.5.4. Bệnh lý tiểu cầu

#### 8.5.4a. Các rối loạn di truyền

Có thể có một trường hợp giảm tiểu cầu trong máu là do thiếu hoạt tính của thrombopoietin. Sự cố định các tiểu cầu trên collagen, fibrin và protein Von Willebrand là cơ chế cơ bản của cầm máu. Nhiều protein màng chịu trách nhiệm cho hiện tượng cố định màng.

Các đột biến của chúng làm rối loạn đông máu. Hội chứng Bernard-Soulier (loạn dưỡng tiểu cầu chảy máu), do nhiễm sắc thể thường, lặn gồm có thời gian chảy máu kéo dài, giảm tiểu cầu trong máu, có các tiểu cầu khổng lồ. Đó là do đột biến các gen mã hóa peptid hợp thành các protein màng gp Ib - IX là protein cố định tiểu cầu trên protein Von Willebrand ngoại bào. Protein Ib gồm 2 tiểu - đơn vị do các gen khác nhau mã hóa. Bệnh Von Willebrand, do nhiễm sắc thể thường trội, trong các trường hợp điển hình gồm có giảm tiểu cầu, giảm nồng độ protein Von Willebrand đa trùng hợp trong huyết tương, nhiều chảy máu trầm trọng. Đó là do đột biến của protein sau này. Loạn dưỡng tiểu cầu Glanzman là một bệnh di truyền nhiễm sắc thể thường, lặn. Đột biến gây ra rối loạn cấu trúc làm ngăn cản sự kết hợp của một protein này với một protein khác của các glycoprotein Ib và IIIa (gen nằm trên NST 17). Receptor gp IIb-IIIa này dùng để cố định các tiểu cầu lên fibrinogen và lên protein Von Willebrand, với điều kiện là 2 protein màng này phải kết hợp chung đúng cách hay còn phải được tổng hợp với các lượng tương đương. Sự kết tụ tiểu cầu không xảy ra ở những người mắc bệnh này vì không thích ADP. Người ta đã chứng minh rằng bệnh do các đột biến khác nhau của một dưới - đơn vị này hay dưới - đơn vị nọ.

Trong trường hợp bệnh của các tiểu cầu sớm, các tế bào này không có các chất chứa trong các hạt  $\alpha$  và do đó, không chế tiết những yếu tố hoạt động của chúng nữa. Hình như là các thành phần của tiểu cầu thoát khỏi các mẫu tiểu cầu sớm trước thời hạn và không có mặt vào lúc xác định đặc tính riêng biệt của tiểu cầu, trong khi màng các hạt  $\alpha$  vẫn tồn tại. Bệnh Hermansky - Pudlak, TNS thường, lặn có đặc điểm là không có mọi tỹ hạt tiểu cầu, có chứng bạch tạng mắt - da, có tích tụ lipid (ceroid-lipofuscine) trong thận, lách, gan, tuỷ xương và sau cùng là xu hướng chảy máu nặng vừa.

#### 8.5.4b. Rối loạn mắc phải

Các suy giảm về lượng mắc phải là do khiếm khuyết sản xuất tiểu cầu của tuỷ xương (giảm tiểu cầu trung ương) dưới tác dụng của thuốc xạ, hóa trị liệu, của các thuốc (Chloramphenicol, muối vàng,



estrogen), do suy dinh dưỡng, do quá trình ức tính của tủy xương. Người ta đã biết các giảm tiểu cầu do tăng phá hủy tiểu cầu. Thực tế là một số protein màng tiểu cầu làm thành một hệ thống alloantigene (dị KN).

Trong trường hợp không hoà hợp mô khi có thai hay do một truyền máu sẽ xảy ra một giảm tiểu cầu. Sự cố định tự KT trên tiểu cầu làm tan các tế bào này. Cũng giống như trong ban xuất huyết giảm tiểu cầu không rõ nguyên nhân, trong lupus đỏ hệ thống hay khi sử dụng một số thuốc (quinin, quinidin).

### 8.5.5. Rối loạn đông máu huyết tương

#### 8.5.5a. Các bệnh do di truyền

Bảng 8.3 nhắc đến các yếu tố nào là yếu tố đông máu huyết tương. Các bệnh ngăn cản hay làm giảm đông máu có nhiều và phức tạp. Phần lớn phụ thuộc vào các đột biến làm bất hoạt các enzym của chuỗi tiêu protein. Các đột biến nguyên nhân do TNS thường, lặn, hiếm gặp, bệnh khởi đầu từ lúc còn bé với triệu chứng chảy máu nhắc đến các chảy máu của bệnh ưa chảy máu (hemophilia), các đột biến của proaccelerin và của proconvertin đều là do TNS thường, lặn. Các đột biến của yếu tố VIII và IX gây hemophilia A, lặn và liên kết giới tính, vì gen bị đột biến nằm trên TNS X. Các đột biến của các gen mã hóa các phân tử protein trên đó có đính các yếu tố đông máu và cục máu đông, như yếu tố Von Willebrand, là yếu tố hoạt động như chất tải của yếu tố VIII, cũng đều chịu trách nhiệm trong rối loạn cầm máu. Các đột biến của yếu tố Christmas, antihemophilic B, lặn và liên kết với TNS X gây bệnh hemophilia B. Hai thể hemophilia không khác nhau về lâm sàng, nhưng việc định lượng các yếu tố hemophilia tương ứng cho ta chẩn đoán và định hướng điều trị với các yếu tố tình khối.

Các đột biến của yếu tố Stuart, của yếu tố cố định fibrin, prekallikrin, kininogen có khối lượng phân tử cao đều là TNS thường, lặn, các đột biến của yếu tố PTA, của thrombin và của các protein C và S, đều là TNS thường, trội. Các đột biến fibrinogen là phức tạp.

Týp thứ nhất gây thiếu hoàn toàn fibrinogen. Týp thứ 2 gây ra giảm fibrinogen trong máu. Týp thứ 3, hay là rối loạn fibrinogen trong máu, đưa đến sự tổng hợp các phân tử fibrinogen có cấu trúc bất thường. Hai thể đầu tiên là TNS thường, lặn, thể thứ 3 là TNS thường, trội.

#### 8.5.5b. Các bệnh mắc phải

Vitamin K đóng làm đồng yếu tố trong sự kết hợp gốc carboxyl ( $\text{CO}_2$ ) với một số gốc acid glutamic có mặt ở các điểm đặc hiệu của các protein đặc biệt. Phản ứng carboxyl hóa đó làm xuất hiện các gốc acid  $\gamma$  carboxyglutamic (Gla) có chức năng cố định các ion calci trong domain có hình cái cạp (kìm) do 2 carboxyl của chúng tạo nên. Hai nhóm protein cần sự biến hình đó sau dịch mã để trở thành hoạt động, các protein xương và một số protein của đông máu cố định calci để tiếp xúc với các bề mặt phospholipid của tiểu cầu. Các protein này là các prothrombin, proconvertin, yếu tố christmas, yếu tố Stuart, protein C và protein S. Thiếu vitamin K ngăn cản sự tạo thành các gốc  $\gamma$ -carboxyglutamat, làm bất hoạt các yếu tố đông máu. Các thuốc dẫn xuất của Coumarin, có cấu trúc tương tự với vitamin K, ức chế cạnh tranh sự carboxyl hóa các gốc glutamic do đó ức chế đông máu.

**Bảng 8.3.** Các yếu tố tham gia vào đông máu

Yếu tố	Tên khác	Khối lượng phân tử (kDa)	Cấu trúc	NST	Vai trò sau hoạt hóa
I	Fibrinogen	340	6 chuỗi	4	Đa trùng hợp thành fibrin
II	Prothrombin	72	1 chuỗi glycoprotein	11	Serin-proteinase
III	Thrombo-plastin mô	50	Glycoprotein màng		Đông yếu tố VII, giả đỡ cho sự dính
IV	Calci	0,04	Ion muối khoáng		

Bảng 8.3 (tiếp)

Yếu tố	Tên khác	Khối lượng phân tử (kDa)	Cấu trúc	NST	Vai trò sau hoạt hóa
V	Proaccelerin	300	1 chuỗi glycoprotein		Chất tăng cường không enzym
VI	Không được sử dụng				
VII	Proconvertin	50	1 chuỗi glycoprotein	13	Serine-proteinase
VIII	Yếu tố anti-hemophilic A	93	1 chuỗi	X	Tác dụng còn bản cãi
IX	Yếu tố anti-hemophilic B Yếu tố Christmas	60	Glycoprotein	X	Serine-proteinase
X	Yếu tố Stuart	59	2 chuỗi glycoprotein	13	Serine-proteinase
XI	Thromboplastine huyết tương trước đó Yếu tố Rosenthal	300	1 chuỗi glycoprotein	4	Serine-proteinase
XII	Yếu tố Hageman	120	1 chuỗi	5	Serine-proteinase
XIII	Yếu tố Laki-Lorand	300	Tứ trùng hợp 2 $\alpha$ và 2 $\beta$		Transglutaminase
Protein 3		69	1 chuỗi		Đồng yếu tố của protein C
Protein C		57	1 chuỗi	2	Serine-proteinase

### 8.5.6. Đông máu nội mạch rải rác

Các đợt phản ứng đông máu huyết tương và của hệ thống plasminogen-plasmin, do tính liên triển và tính phức tạp của chúng, có vai trò tinh tế trong máu lưu thông để duy trì sự cân bằng giữa sự tạo thành các cục máu đông và sự hoà tan các cục này. Bản thân

plasminogen cần thiết cho việc tan cục máu đông. Các chất hoạt hóa plasminogen của 2 typ này, urokinase và chất hoạt hóa của mô, cũng như receptor của urokinase không tỏ ra cần thiết, ít nhất là trên thực nghiệm với chuột nhắt, để đảm bảo cho sự tan này (thí nghiệm ức chế các gen đặc hiệu). Mọi sự mất cân bằng giữa sự tạo thành và sự phá huỷ các cục máu đông sẽ được tạo ra trong dòng thác tuần hoàn dẫn đến sự xuất hiện hội chứng đông sệt là đông máu nội mạc mạch rải rác.

## 8.6. MỘT BỆNH NHIỄM TRÙNG TẤN CÔNG ĐẶC HIỆU VÀO HỆ MD: BỆNH AIDS

Hai retrovirus HIV (virut gây suy giảm MD ở người) gây ra bệnh này. Người ta gọi chúng HIV-1, typ phổ biến nhất, với các dưới typ di truyền khác nhau và HIV-2 hoành hành ở Châu Phi và ít độc hơn typ thứ nhất. Hiện tượng hóa sinh khởi đầu tương ứng với sự cố định của virut bằng protein vỏ của nó gp120 với một protein màng của các tế bào lympho T, các tế bào mono và các tế bào Langerhans là protein CD4, khối lượng phân tử 55kDa, cấu trúc thuộc về siêu gia đình các globulin ML trong họ. Bên trong, CD4 tham gia vào sự cố định của tế bào lympho T với tế bào lympho B xung quanh phức hợp KN lạ và phân tử MHC lớp II và chuyển các thông tin hoạt hóa vào trong tế bào lympho có mang nó. Sự cố định của virut trái lại ngăn cản sự dẫn truyền này hoạt động. Sự cố định gp120 có tác dụng dính trên nhiều tế bào có CD4<sup>+</sup> hoá nhau thành hợp bào. Glycolipid galactosyl - ceramide có lẽ tham gia vào cơ chế dính này. Song, CD4 không đủ làm cho virut nhập vào tế bào. Có hai protein màng khác tham gia giúp virut đi vào tế bào gọi là CCR5 và CXCR4. Protein đầu làm cho thâm nhập HIV hoang dại lúc sơ nhiễm (lần đầu) và protein thứ hai để làm cho virut đi sang các tế bào mới khi sự nhiễm virus đã được khởi đầu. Trong các điều kiện sinh lý, các protein này dùng làm receptor cho các chemoikin như các phân tử RANTES, MIP-1 $\alpha$  và MIP-1 $\beta$ . Khi các chất hóa ứng động này bão hoà trên các receptor của chúng, virut không thể nhập vào tế bào, hình như điều này tạo thành một biện pháp hay để chống lại bệnh mà vẫn chưa khai thác được. Sau khi vào trong tế bào ARN virut được tái bản thành ADN nhờ

enzym phiên mã ngược (RT - reverse transcriptase) và ADN được tạo thành tích hợp trong bộ gen tế bào chủ nhờ integrase-pol. Nó tự nhân lên cùng với bộ gen chủ và tái bản thành ARN virus và ARN virus này nhờ bộ máy tế bào được dịch ra thành một đa peptid dài độc nhất được glycosyl hoá ở một số điểm. Một proteinase của virus tách chuỗi đa peptid dài đã được sao chép từ ARN virus, thành nhiều protein, trong số đó có protein vỏ và gp 120. Các protein này chỉ có vai trò trong chu kỳ virus nếu chúng được proteinase này tách riêng rẽ protein này với protein khác.

Sự nhiễm virus khởi đầu này được tiếp theo một sự kích thích tế bào B để chế tiết các KT trung hoà virus lưu thông. Không may là các tế bào lympho có mang protein màng CD4 (tế bào lympho CD4<sup>+</sup>, lympho "hỗ trợ") giảm số lượng do cố định virus và không thể giúp đỡ các tế bào lympho CD8<sup>+</sup> để trở thành độc đối với tế bào và giúp các tế bào B để sản xuất KT. Sự giảm các tế bào lympho CD4<sup>+</sup> theo sau đó là sự giảm các tế bào lympho CD8<sup>+</sup> là một dấu hiệu của bệnh tiến triển. Sự giảm chế tiết IL-2 của các tế bào lympho làm giảm đáp ứng gây độc tế bào cho virus hay cho các tế bào chứa virus.

Sự giảm sút các lực đề kháng MD cắt nghĩa cho sự bùng nổ các nhiễm khuẩn cơ hội ở các người bị AIDS, chủ yếu là ung thư như sarcoma Kaposi hình như có gắn liền với một nhiễm virus thuộc nhóm Herpes hay các bệnh do ký sinh vật như nhiễm khuẩn *Pneumocystis carinii*.

Các u lymphoma không Hodgkin cũng là biến chứng trong tiến triển AIDS: u lympho Burkitt, u lympho có các tế bào lớn (centroblastic) và u lympho do nguyên bào MD. Các hiện tượng này xác nhận liệu có phải là cần có vai trò đề kháng MD trong việc chống lại sự xuất hiện các ung thư không.

Một số người có đề kháng tự nhiên với nhiễm HIV tốt hơn một số khác. Mặc dù họ có mang virus nhưng họ vẫn không có triệu chứng trong những thời gian dài, 8% người nhiễm HIV đã được chứng minh không phát triển thành bệnh sau 10 năm bị nhiễm. Họ có huyết thanh dương tính nhưng vẫn duy trì được tỷ lệ các tế bào lympho

TCD4<sup>+</sup> cao. Sự nhân bản virus ở những người này xảy ra chậm hơn so với những người nhạy cảm. Hiếm gặp loại virus có khiếm khuyết (không thể dịch mã một trong số các protein cần thiết cho nhiễm khuẩn). Hình như các tế bào lympho CD8<sup>+</sup> của các đối tượng này đề kháng với nhiễm khuẩn tốt hơn và phá huỷ các tế bào CD4<sup>+</sup> chứa virus. Có mối liên hệ với một nhóm HLA đặc biệt là điều không thể loại trừ được. Ở một số người protein receptor CCR5 bị mất đoạn và không cố định được virus.

Các trị liệu kháng retrovirus đều có một cơ sở hoá sinh. Enzym phiên mã ngược có vai trò chủ yếu trong tái bản virus. Các chất ức chế nó là các chất tương đồng với nucleosid (didesoxy nucleosid như AZT, ddI, ddC, 3TC, D4T) làm gián đoạn các trình tự ADN trong lúc sao chép ngược.

Sự cố định của virus trên receptor màng của các tế bào nhạy cảm, protein CD4 bị ức chế do tiêu chất tương đồng với protein này mà thiếu đi phần màng. Các CD4 hoà tan này tự cố định trên vỏ protein của virus và <http://www.virusjournal.com> màng tế bào. Một cách trị liệu khác sử dụng các anti proteinase ức chế proteinase của virus có trách nhiệm trên các chuỗi đa peptid dài sao chép từ ARN virus.

Điều trị với các anti proteinase kết hợp với hai chất tương đồng nucleosid làm thành cách tam trị liệu (tritherapy) là phương pháp tốt nhất hiện nay trong điều trị AIDS, nó loại trừ virus và đỡ cho người bệnh nhưng không phục hồi được hệ miễn dịch bao nhiêu.

<http://www.adshareit.com>

## Chương 9

# BỆNH CHUYỂN HÓA: BỆNH ĐÁI THÁO ĐƯỜNG, BỆNH TĂNG LIPID HUYẾT, BỆNH BÉO PHÌ

Lê Đức Trình

Bệnh chuyển hóa là do những rối loạn chuyển hóa. Bản thân những rối loạn chuyển hóa lại do những bất thường của những enzym tế bào, những hệ hormon có chức năng kiểm soát hoạt động của enzym, protein huyết tương. Bệnh đầu tiên trong các bệnh chuyển hóa, theo tần số xuất hiện cũng như tính trầm trọng của bệnh là bệnh đái tháo đường (tật đái tháo đường). Chương ta sẽ nghiên cứu tiếp bệnh tăng lipid huyết và cuối cùng là bệnh béo phì.

### 9.1. BỆNH ĐÁI THÁO ĐƯỜNG

#### 9.1.1. Những loại đái tháo đường

Thuật ngữ đái tháo đường từ chữ Hy Lạp "diabetein" nghĩa là "qua". Có đái tháo mỗi khi một chất qua thận với một lượng bất thường, (ví dụ: mất một lượng lớn nước và muối khoáng trong trường hợp đái tháo nhạt). Như vậy cần phải định rõ bản chất của bệnh đái tháo đường đặc trưng bởi sự mất glucose qua nước tiểu. Người ta bắt đầu hiểu kỹ hơn bệnh căn học của bệnh đái tháo đường, nó gồm không phải là một, mà là một nhóm bệnh được định nghĩa là sự tăng glucose huyết, khi nhịn ăn, tới trên 8 mmol/lít (1,4g/lít máu) với những biến chứng ở mô do thừa glucose trong mô.

Có hai loại đái tháo đường: **đái tháo gầy**, ở người trẻ, còn gọi là đái tháo đường loại I (typ I). Ở loại này, sự bài tiết của insulin, một



hormon polypeptid được bài tiết bởi tế bào  $\beta$  của tiểu đảo Langerhans của tụy, bị tiêu hủy. Loại thứ hai: **đái tháo béo**, ở những người nhiều tuổi hơn, hoặc đái tháo đường loại II (typ II). Ở loại này, insulin được bài tiết bình thường, lưu thông trong máu, nhưng không có tác dụng. Cũng với hai dạng chủ yếu trên, còn có những dạng ít gặp hơn:

- Đái tháo đường ở phụ nữ có thai, loại này xuất hiện khi có thai và có kháng insulin ở mức độ nhất định.

- Đái tháo đường thứ phát ở một số bệnh (bệnh về tụy hoặc phụ thuộc những hormon khác với insulin), những đái tháo đường gây ra do điều trị, đái tháo đường liên quan đến suy dinh dưỡng, loại sau này được thấy ở những nước đang phát triển.

Cũng có những trường hợp dung nạp không hoàn toàn glucose và những người có nguy cơ không dung nạp glucose (phụ thuộc những yếu tố gia đình hoặc cá nhân). Những trường hợp trên có thể được coi như những trạng thái tiền đái tháo đường.

Tăng glucose huyết phụ thuộc vào tác dụng của glucagon, một hormon polypeptid khác bài tiết bởi những tế bào  $\alpha$  của tuyến tụy. Khi không có sự tham gia của insulin, tác dụng mất cân đối của glucagon ngăn chặn sự xâm nhập glucose vào trong tế bào và gây sự thoát glucose ra khỏi tế bào. Khi người ta ức chế sự bài tiết glucagon bằng cách tiêm somatostatatin (hormon ức chế GH) cho bệnh nhân đái tháo đường, sự tăng glucose huyết biến mất. Đái tháo đường typ I tương ứng với đái tháo đường phụ thuộc insulin hay DID (diabete insulino dépendant). Bệnh nhân đái tháo đường loại này được điều trị bằng insulin tiêm. Đái tháo đường typ II gồm nhóm đái tháo đường không phụ thuộc insulin hay DNID (diabete non insulino dépendant). Trong trường hợp DID, không có sự tạo thành insulin hoặc giảm bài tiết insulin. Trong trường hợp DNID, không có sự đáp ứng vừa đủ hoặc có sự kháng insulin ở những cơ quan đích (kháng insulin).

**Bảng 9.1. Các loại đái tháo đường**

Loại đái tháo đường	Gen bị đột biến	Protein bất thường	Tần suất
Đái tháo đường đa gen hoặc chưa rõ nguyên nhân:			9250 trên 10.000
Đái tháo đường typ I phụ thuộc insulin IDDM 1 mắc phải IDDM 2 (đa gen)	Phá huỷ tế bào $\beta$ của tuyến tụy nguyên nhân tự miễn, nhiễm khuẩn độc, đột biến VNTR, promoteur của gen của insulin	Không có hoặc giảm tiết insulin. Tác dụng trên phiên mã của insulin.	500 /10.000 570/10.000
Đái tháo đường không phụ thuộc insulin (typ II) không có nguyên nhân di truyền được xác định.	Bất thường của thụ thể hoặc hệ dẫn truyền thông tin của nó không được xác định.	Kháng insulin	8750/10.000
Đái tháo đường nguyên nhân di truyền được xác định:			740 trên 10.000
Mody 1	TCF - 14 Nhiễm sắc thể 20	HNF - 4 $\alpha$ , thụ thể hormon steroid điều hoà biểu hiện yếu tố HNF - 1 $\alpha$	1/10.000
Mody 2	GCK Nhiễm sắc thể 7	Glucokinase của những tế bào $\beta$	15/10.000
Mody 3	HNF-1 $\alpha$ Nhiễm sắc thể 12	Yếu tố phiên mã HNF - 1 $\alpha$	115/10.000
Đái tháo đường kèm theo điếc	Gen của ti thể của mt-TARN-leu	Ức chế tổng hợp protein của ty thể	100/10.000
Kháng insulin typ A	Gen của thụ thể insulin	Không có hoặc hiệu lực kém của thụ thể insulin	<10/10.000
Lùn cổ quái (lèprechaunisme)	Gen của thụ thể insulin và những IGF I và II	Bất thường của sự phát triển và bệnh đái tháo đường	Hiếm
<b>Đái tháo đường thứ phát</b>			
Tổn thương tụy: viêm tụy, cắt bỏ hoặc ung thư tuyến tụy, bệnh nhiễm sắc tố sắt.			
Tăng bài tiết hormon tăng glucose huyết: tăng cortisol huyết, bệnh to cực, u tế bào ưa chrom, u tiết glucagon, tăng aldosteron nguyên phát.			
Đái tháo đường do dùng thuốc (hiếm): sau khi điều trị bằng những corticoid, thuốc lợi tiểu thiazid, estrogen, progesteron, acid nicotinic.			

Ghi chú cách phân loại này được xác định trên cơ sở hóa sinh, hơi khác với những phân loại lâm sàng. Trong phân loại mới, người ta có khuynh hướng không dùng khái niệm "phụ thuộc insulin", nó thể hiện những tác dụng điều trị hơn là những nguyên nhân thực sự của những bệnh đái tháo đường.

Bệnh căn học của bệnh đái tháo đường không phụ thuộc insulin có thể do một tổn thương đơn gen (không có thụ thể insulin hoặc thụ thể insulin bất thường), hoặc thường là một bệnh đa gen khó phát hiện hơn. Khác với phần lớn nhiều bệnh khác, người ta khó phân biệt giữa đái tháo đường nguyên nhân di truyền hoặc nguyên nhân mắc phải, vì trong trường hợp sau, cũng có thể có nguyên nhân di truyền.

Bảng 9.1. Giới thiệu tổng quát những nguyên nhân gây đái tháo đường

### 9.1.2. Triệu chứng học tóm tắt của bệnh đái tháo đường

Những triệu chứng cơ bản của bệnh đái tháo đường tương đối đơn giản: đường huyết tăng không kiểm soát được vì insulin không có thể làm giảm sự giải phóng glucose khỏi gan và làm tăng sự gắn glucose bởi những tế bào của những cơ quan khác. Khi glucose huyết vượt ngưỡng 9mmol/lít, glucose đổ vào nước tiểu, tức cơ chế bảo vệ. Sự bài tiết này kèm theo sự đào thải một thể tích nước quan trọng. Kết quả là bệnh nhân phải uống nhiều. Sự mất năng lượng do không sử dụng glucose, buộc bệnh nhân phải ăn nhiều. Những rối loạn trên gây nên bốn triệu chứng chủ yếu: glucose huyết tăng, đái nhiều, khát nhiều, ăn nhiều. Nghiệm pháp gây tăng đường huyết bằng đường uống cho phép chẩn đoán cách cảm ứng phản ứng chuyển hóa của bệnh nhân bằng một lượng glucose tăng thêm cho bệnh nhân.

Sự tăng glucose huyết là do những enzym mà sự tổng hợp và hoạt động của enzym được kích thích bởi insulin (*glucokinase gan, glycogen synthase, fructose 6-phosphat 1-kinase, pyruvat kinase*) ít hoạt động, trong khi đó, những enzym của sự tân tổng hợp glucose bị ức chế bởi insulin, đặc biệt là những enzym: *glucose 6-phosphatase, phospho enol-pyruvat-carboxykinase, fructose 1-6 biphosphatase* hoạt động mạnh và góp phần làm tăng glucose huyết. Mặc dù glucose được bài tiết qua nước tiểu, nhưng đường (ose) này tràn vào trong tất cả các mô của cơ thể và tạo ra ở đó những tác dụng độc.

Thiếu insulin hoạt động cũng gây ra rối loạn chuyển hóa lipid: tổng hợp lipid giảm, phân huỷ lipid tăng, những acid béo được huy động thường xuyên tới gan, tạo ra nhiều triglycerid, do đó làm tăng lipoprotein VLDL trong máu. Tổng hợp choleasterol cũng tăng. Sự ức

chế tổng hợp acid béo ở gan do lượng acid béo không este hòa đưa đến từ ngoài (vận chuyển bởi albumin) gây tích tụ acetyl CoA. Những sản phẩm này ngưng tụ lại, tạo thành "chất cetonic". Bệnh nhân không có thể đốt cháy mỡ của mình bằng ngọn lửa của đường (ose) của mình. Một phần chất cetonic thoát ra trong nước tiểu, những phần còn lại tích tụ ở trong các mô, đặc biệt ở não. Những chất cetonic có tính chất acid (acid acetyl acetic). Chúng gây nhiễm acid, đó là một tự nhiễm độc thực sự, gây ức chế chức năng não còn gọi là hôn mê acid cetonic, kèm theo hô hấp có chu kỳ đặc biệt (khó thở Kussmaul) và hơi thở có mùi ceton. Một số dấu hiệu nhiễm acid cetonic cũng được gặp ở trẻ em ở trạng thái đói (nhịn ăn), hoặc bị nhiễm khuẩn, gây rối loạn đồng hóa glucid. Trong trường hợp này, những triệu chứng giảm nhanh sau khi cung cấp glucose và điều trị nhiễm khuẩn.

Sự chuyển hóa protid ở những bệnh nhân đái tháo đường cũng bị ảnh hưởng: tổng hợp protid bị rối loạn.

### 9.1.3. Sinh lý bệnh học của bệnh đái tháo đường

<http://www.suckhoetoc.com>

Những rối loạn nhận thấy ở nhóm bệnh này phụ thuộc vào hai mức tương tác về hóa sinh:

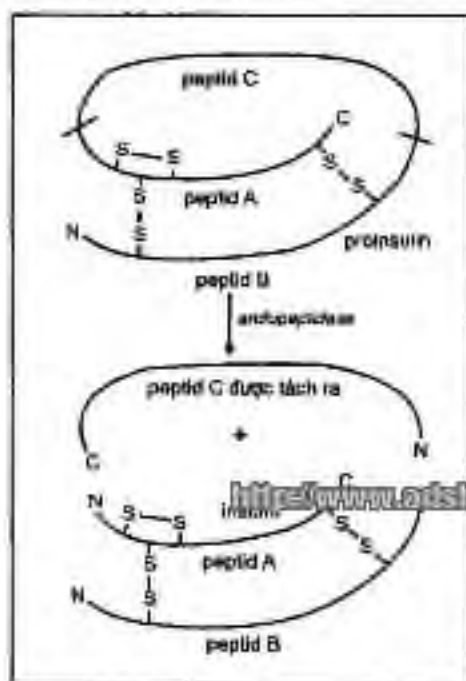
- Sự tạo thành insulin hoặc hơn nữa, sự kích thích tạo thành insulin, nhằm thích nghi việc bài tiết insulin ở những điều kiện sinh lý.
- Sự gắn insulin vào thụ thể tế bào của nó và sự dẫn truyền thông tin mà nó mang.

Trong trường hợp thứ nhất, có thể điều trị thay thế bằng insulin vì nó liên quan đến đái tháo đường phụ thuộc insulin. Trong trường hợp thứ hai, việc điều trị bằng insulin ít tác dụng. Một chế độ ăn đầy đủ, kết hợp với điều trị bằng thuốc hạ đường huyết không phải là insulin cũng hiệu hơn.

#### 9.1.3a. Đột biến gen của insulin hoặc ở những vùng kiểm soát gen của insulin

Ở một số gia đình bệnh nhân đái tháo đường, sự đột biến xảy ra ở gen của chính pro-insulin. Insulin được tổng hợp dưới dạng một tiền chất là một polypeptid dài hơn insulin, có tên là pre-pro-insulin. Pre-

pro-insulin bị cắt ở hai thời kỳ bởi những proteinase đặc hiệu, đầu tiên hình thành proinsulin, rồi đến insulin (Hình 9.1). Chỉ có insulin có hoạt động hormon. Insulin gồm hai chuỗi peptid: A và B. Chuỗi A có 21 acid amin và chuỗi B có 30 acid amin, hai chuỗi được nối với nhau bởi những cầu disulfur.



Hình 9.1. Proinsulin và insulin

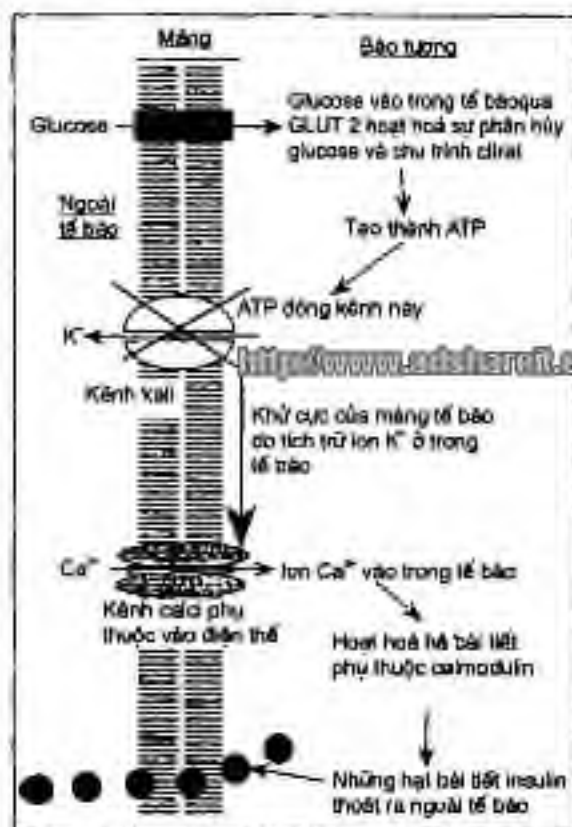
Sự thủy phân protein của proinsulin thành insulin giải phóng một peptid, có tên là peptid C (central peptide hay peptid trung tâm). Peptid C có lợi ích là được tổng hợp với lượng đồng phân tử với insulin. Do vậy, việc định lượng peptid C bằng phương pháp miễn dịch cho phép thầy thuốc thực hành đánh giá lượng insulin nội sinh được bài tiết ở bệnh nhân điều trị bằng insulin.

Những đột biến trực tiếp trên gen của proinsulin chỉ chiếm một tỷ lệ rất nhỏ ở bệnh nhân đái tháo đường. Tùy theo bệnh nhân, đột biến khu trú ở gốc arginin hoặc lysin, tức vị trí cắt của peptid C, hoặc xảy ra ở những vùng kiểm soát của sự biểu hiện gen. Trong trường hợp thứ nhất, phân tử ở dưới dạng pro-insulin không hoạt động vì nó không có khả năng gắn vào thụ thể màng của insulin.

9.1.3b. Kích thích bài tiết insulin

Glucose tới tế bào  $\beta$  bằng đường máu là yếu tố chủ yếu hoạt hóa tổng hợp và bài tiết insulin. Fructose và ribose không phải là chất hoạt hóa, điều này giải thích việc tiêm truyền fructose để gây hồi sức cho bệnh nhân có thể có tác dụng tốt hơn so với glucose vì nó không gây giải phóng insulin, hormon này có những tác dụng phụ.

Insulin được tích tạm thời trong những hạt bài tiết và được bài tiết theo cơ chế sau (Hình 9.2)



Hình 9.2. Kích thích bài tiết insulin. Màng của tế bào  $\beta$  tuyến tụy được vẽ theo đường thẳng đứng. Đọc từ trên xuống dưới những hiện tượng nối tiếp nhau nhằm kích thích bài tiết insulin. (Dấu X chỉ sự đóng kênh kali)

\* Nếu glucose huyết tăng, glucose thừa vào trong tế bào  $\beta$  nhờ chất vận chuyển GLUT2. Sự ứ đọng glucose ở trong tế bào, hoạt hóa glucokinase, sự phân huỷ glucose, chu trình citrat và dẫn đến sự tạo thành một lượng lớn ATP. ATP gắn lên một vị trí đặc hiệu ở phía

trong của kênh  $K^+$ , làm kênh này đóng lại. Kết quả dẫn đến một sự khử cực của màng, nó truyền tới những kênh calci, làm kênh này mở ra và đưa  $Ca^{2+}$  vào trong tế bào. Ion  $Ca^{2+}$ , nhờ hệ thống calmodulin (làm cơ những sợi actomyosin) đẩy những hạt bài tiết insulin ra ngoài tế bào.

\* Một cơ chế khác kích thích bài tiết insulin; hormon glucagon của tuyến tụy, từ tế bào  $\alpha$  bên cạnh, kết hợp với một thụ thể hình xoắn của tế bào  $\beta$ , khởi động sự tạo thành AMP vòng (AMPC). (Xem phụ lục 2)

AMPC đóng chính kênh kali nói trên, gây khử cực màng, mở kênh calci và kích thích những nang bài tiết insulin thoát ra ngoài tế bào. Glucagon giải phóng glucose từ dự trữ gan, làm tăng nồng độ glucose máu. Insulin đưa glucose vào trong tế bào cơ và tế bào mỡ, những tế bào này sử dụng glucose để oxy hóa. Insulin tuần hoàn trong máu, kết hợp với thụ thể insulin (có ở nhiều tế bào, đặc biệt là tế bào gan và cơ), một loại thụ thể có hoạt động tyrosin-kinase.

Hai hormon trên (insulin và glucagon) không phải là những chất đối kháng như người ta thường quan niệm, mà chúng tác dụng phối hợp, đồng bộ.

### 9.1.3c. Kích thích tổng hợp insulin

Nhiều kích thích tham gia vào sự tổng hợp insulin. Quá trình tổng hợp insulin chậm hơn so với quá trình đẩy những hạt bài tiết insulin ra ngoài tế bào. Glucagon, từ tế bào  $\alpha$  của tiểu đảo Langerhans, kết hợp với những thụ thể màng của tế bào  $\beta$ . Những thụ thể này (sau khi kết hợp với hormon) hoạt hóa protein G, protein G được hoạt hóa, hoạt hóa hệ thống *adenylat-cyclase* (AC), tạo ra AMP vòng (AMPC). Những yếu tố peptid khác bài tiết bởi ruột, cũng tới và kết hợp với thụ thể màng của tế bào  $\beta$  của tiểu đảo Langerhans, hoạt hóa hệ AMPC. Những yếu tố trên cấu thành một "trục ruột-tụy", từ ruột tới tiểu đảo Langerhans, có thể điều chỉnh sự bài tiết của insulin theo nhu cầu tăng lên bởi sự tiêu hóa. Cholecystokinin, tạo thành bởi tế bào tá tràng, hoạt hóa sự tổng hợp và bài tiết insulin. Peptid GIP (gastric inhibiting peptide hay peptid ức chế tiết dịch dạ

đầy) bài tiết bởi tế bào ruột có chức năng không những cắt cơn cơ bóp dạ dày và sự bài tiết dịch khi nhũ trấp (chyme) tới ruột mà còn có tác dụng chất "thông tin" lưu thông trong tuần hoàn máu tới tiểu đảo Langerhans, kích thích bài tiết insulin.

Những yếu tố trên (glucagon, cholecystokinin) hoạt hoá *adenylat-cyclase*, như vậy, hoạt hóa *protein-kinase A* của tế bào  $\beta$ . Nhiều protein được phosphoryl hóa bởi kinase trên. Có thể, một số yếu tố phiên mã như HNF-1 (hepatic nuclear factor) được phosphoryl hóa, tới nhân, ở đó yếu tố phiên mã kết hợp với những trình tự đặc hiệu của ADN, có thể hoạt hóa sự phiên mã của gen insulin.

### 9.1.3d. Đái tháo đường phụ thuộc insulin

Trong trường hợp đái tháo đường phụ thuộc insulin (typ I) người ta nhận thấy có sự giảm bài tiết insulin của tế bào  $\beta$  của tiểu đảo Langerhans khi glucose được đús vào cơ thể. Nguyên nhân có thể do teo tuyến tụy (sau khi bị nhiễm khuẩn hoặc bị ung thư) hoặc do tế bào bài tiết insulin bị phá huỷ bởi alloxan. Trong đa số các trường hợp, người ta không <http://www.dinhduoc.com>

Có nhiều giả thuyết khác nhau giải thích nguyên nhân, nhưng giả thuyết phá huỷ tế bào  $\beta$  bởi cơ chế tự miễn được thừa nhận nhiều hơn cả. Những bệnh nhân này có trong máu lưu thông những kháng thể chống chính bản thân tế bào  $\beta$ . Những gốc tự do của oxy cũng có vai trò trong sự phá huỷ tiểu đảo Langerhans. Người ta đã đề xuất một phương pháp điều trị kéo dài bằng vitamin E, chất "thu dọn" (scavenger) gốc tự do nổi tiếng, đối với bệnh nhân có tiền sử gia đình đái tháo đường cùng loại.

### 9.1.3e. Đái tháo đường không phụ thuộc insulin

Nguyên nhân của bệnh đái tháo đường này không được biết rõ hoặc không đồng nhất. Có thể nó phụ thuộc vào sự đột biến của thụ thể insulin: thoát đầu, người ta cho rằng phần lớn những đột biến chỉ dẫn đến những rối loạn nhỏ của sự điều hoà glucose huyết, nhưng người ta bắt đầu nhận thấy những trường hợp đột biến của thụ thể này gây kháng insulin trầm trọng.



**Hội chứng kháng insulin typ A**, xảy ra ở phụ nữ trẻ, kết hợp với sự không dung nạp glucose và sự tăng hormon sinh dục nam là do những đột biến của thụ thể insulin.

Một hội chứng khác, ít gặp, là **lùn cổ quái (lêpréchaunisme)**, phụ thuộc vào sự đột biến, không những ở thụ thể của insulin mà còn ở thụ thể của yếu tố tăng trưởng tương tự như insulin: IGF-I và IGF-II (IGF-I = insulin-like growth factor). Bệnh đái tháo đường xuất hiện ngay sau khi sinh. Tiên lượng của bệnh này rất xấu.

**Bệnh đái tháo đường teo mỡ (diabete lipoatro phique)**, trong đó, sự kháng insulin rất mạnh kết hợp với sự teo hệ mỡ dưới da, có thể phụ thuộc một đột biến như trên.

Một trường hợp đặc biệt của đái tháo đường typ II, có tên là **MODY (maturity onset diabetes of the young)** gọi là đái tháo đường bắt đầu ở người trẻ, dưới 25 tuổi. Loại đái tháo đường này gây bởi ba loại đột biến, nhiễm sắc thể thường, trội:

\* **Đái tháo đường MODY 1: đột biến của gen TCF 14 (TCF = T cell factor)** mã hóa protein HNF-1 $\alpha$ , thụ thể của hormon steroid, thụ thể này khởi phát sự bài tiết của yếu tố phiên mã HNF - 1 $\alpha$  (hepatic nuclear factor 1 $\alpha$ , hay yếu tố 1 $\alpha$  của nhân tế bào gan). Yếu tố sau này kích thích sự phiên mã của một số gen của tế bào  $\beta$  của tụy, nhất là gen của insulin. Như vậy sự tổng hợp của insulin giảm, hoặc bị hủy bởi sự đột biến này.

\* **Đái tháo đường MODY 2: đột biến gen của glucokinase của tế bào  $\beta$** , đó là enzym trụ cột trong cơ chế bài tiết insulin. Kết quả là sự giải phóng insulin không đáp ứng những kích thích bình thường. Dạng này, thực ra là một dạng của đái tháo đường typ 1.

\* **Đái tháo đường MODY 3: đột biến gen của yếu tố phiên mã của tế bào gan và tế bào  $\beta$** , HNF-1 $\alpha$  vừa nói ở trên. Khuyết tật di truyền do thêm vào exon 4 một cystein phụ, do đó làm thay đổi những mã tiếp theo và làm ngừng phiên mã sớm. Yếu tố phiên mã này hoạt hóa nhiều loại ARNm.

Cơ chế sinh bệnh đái tháo đường do sự đột biến này còn mờ昧.

### 9.1.4. Những biến chứng của bệnh đái tháo đường

Những biến chứng của bệnh đái tháo đường là đáng sợ. Nó gắn liền đến sự có mặt của glucose với nồng độ rất cao trong máu và các mô. Nó xảy ra ở tất cả các loại đái tháo đường và tác động đến tất cả các mô ở bốn điểm nhạy cảm nhất: mô mạch, thần kinh ngoại vi, thận và những hợp phần của mắt.

Những biến chứng trên cơ những nguyên nhân hóa sinh. Hai giả thuyết cùng giải thích sự xuất hiện những biến chứng:

- Sự tăng glucose huyết gây ra tất cả những biến chứng.
- Sự tăng glucose huyết là nguyên nhân của phần lớn những biến chứng, những biến chứng khác phụ thuộc vào những yếu tố nội tiết riêng rẽ, độc tính của insulin dùng trong điều trị.

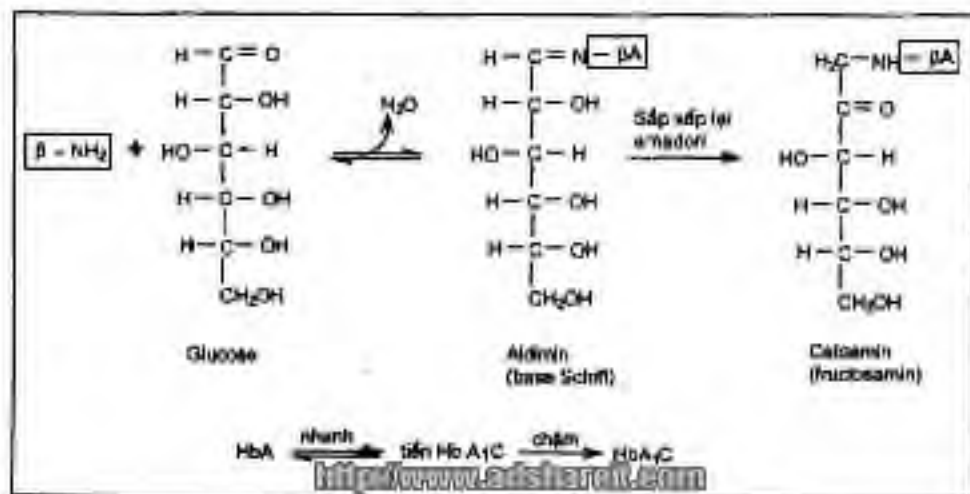
#### 9.1.4a. Tác dụng trực tiếp của sự tăng glucose huyết (Glycosyl hóa protein)

Sự tăng glucose huyết, mặc dù được bù trừ một phần bởi sự đào thải glucose qua nước tiểu, gây tăng nồng độ hexose này ở tất cả các mô, đặc biệt ở những khu vực ngoài tế bào như mô liên kết, ở đó, sự khuếch tán những ose đơn thuần, thực tế được tự do. Glucose có tính chất kết hợp chức aldehyd (còn gọi là chức bán acetal hoặc chức khử) của mình với những peptid hoặc protein.

Nguyên lý của phản ứng, có tên là **glycosyl hóa**, đơn giản: ose kết hợp với chức amin của protein, tách ra một phân tử nước, với sự tạo thành một liên kết đôi (Hình 9.3). Sản phẩm tạo thành thuộc nhóm có cấu trúc hóa học tên là base Schiff. Liên kết đôi được sắp xếp lại để tạo thành một sản phẩm glycosyl hóa vững bền (cetoamin).

Đặc điểm đáng chú ý của phản ứng glycosyl hóa là nó xảy ra không cần sự tham gia của enzym. Hiệu suất của phản ứng tỷ lệ thuận với nồng độ glucose có mặt cùng protein trong phản ứng và thời gian tiếp xúc giữa hai phân tử.

Danh sách những protein được glycosyl hóa dài: trước hết là những hemoglobin (protein đầu tiên được phát hiện của phản ứng glycosyl hóa) mà đại diện rõ nhất là HbA<sub>1c</sub>, rồi đến serum-albumin, những lipoprotein huyết tương LDL và HDL, những globulin miễn dịch, những protein huyết tương khác, những chất tạo keo v.v...



Hình 9.3. Phản ứng glycosyl hóa hemoglobin

Phản ứng glycosyl hóa Hb (không cần xúc tác của enzym) ở valin-NH<sub>2</sub> tận cùng của globin β để tạo thành hemoglobinglycosyl (HbA<sub>1c</sub>): những gốc valin của protein, thoát tiên, biến đổi nhanh chóng tạo thành một base schiff (tiền HbA<sub>1c</sub>), tiếp theo là sự sắp xếp lại, chậm hơn, thành cetoamin (HbA<sub>1c</sub>). Thuật ngữ fructosamin để chỉ liên kết cetoamin giữa glucose và protein và biểu thị tổng số những liên kết glucose-protein ở trong mẫu xét nghiệm.

Việc định lượng HbA<sub>1c</sub> được sử dụng làm xét nghiệm thông thường để đánh giá sự cân bằng chuyển hóa của bệnh đái tháo đường. Những protein có cấu trúc được biến đổi như vậy mất tác dụng sinh học. Chúng trở nên không tan, không được nhận biết bởi những thụ thể của mình.

Một số dạng protein glycoacyl hoá mang một gốc hóa học có tên acetol (gốc hydroxyl gắn với gốc ester). Gốc này có khả năng tác dụng, không cần sự tham gia của enzym, với oxy nguồn gốc phổi, tạo thành gốc tự do superoxyd. Gốc tự do này, khi gặp ion sắt hai ( $Fe^{2+}$ ) chuyển thành gốc tự do hydroxyl ( $OH^{\cdot}$ ), mạnh hơn nhiều, có khả năng thoái hóa acid nucleic, protein và lipid. Những sự thoái hóa này, sản sinh ra những chất độc làm nặng thêm những rối loạn (xem phụ lục: Gốc tự do).

Gốc superoxyd cũng được chuyển thành nước oxy già ( $H_2O_2$ ) nhờ *superoxyd dismutase*. Nếu nước oxy già được phá huỷ nhanh chóng bởi *catalase*, tác dụng của nó bị giới hạn, nếu không, phần tử này, do có tính chất oxy hoá rất mạnh, phá hoại những phân tử mà nó tiếp xúc. Người ta hiểu ra rằng những ảnh hưởng của sự glycoacyl hóa không cần enzym ở bệnh nhân đái tháo đường là đa dạng và trầm trọng, từ sự lão hóa sớm tới những rối loạn về cấu trúc mô, đặc biệt lên mạch và thận.

Những thí nghiệm gần đây cho thấy sự tăng glucose huyết kích thích hệ phosphoryl hóa trong tế bào cơ trơn và tế bào mạch nội mô. Những hệ này làm thay đổi tính co và tính thấm của những tế bào trên. Như vậy, một số biến chứng về mạch ở bệnh đái tháo đường có thể do tác dụng độc trực tiếp của glucose.

#### 9.1.4b. Độc tính của sorbitol

Ở trong một số mô, có những enzym chuyên biệt của chuyển hóa glucose, những phản ứng đường hexose này được kích thích bởi sự tăng glucose huyết. Đó là trường hợp thủy tinh thể của mắt, cơ quan có chức năng điều chỉnh sự hội tụ hình ảnh lên võng mạc. Ở trong mô này, có một *aldose reductase*, một enzym có khả năng khử glucose thành sorbitol, một hexoalcol. Sorbitol tích tụ trong thủy tinh thể, gây đục thủy tinh thể, một biến chứng thường gặp ở bệnh đái tháo đường. Một phần sorbitol tạo thành có thể tới gan, ở đó, *sorbitol dehydrogenase* chuyển sorbitol thành fructose. Fructose tiếp nối quá trình chuyển hóa bình thường. Sorbitol cũng có thể khuếch tán tới những mô khác của mắt và có tác dụng độc, đặc biệt lên võng mạc (viêm võng mạc ở người bị đái tháo đường).

### 9.1.4c. Những biến chứng mạch

Những biến chứng khác của bệnh đái tháo đường gắn liền với những rối loạn chuyển hóa lipid. Sự tăng triglycerid và cholesterol huyết gây rối loạn mạch. Điều mà người ta gọi là bệnh vi mạch máu ở bệnh đái tháo đường là một dạng phát triển nhanh của bệnh xơ vữa động mạch. Bệnh vi mạch máu tác động lên những mao mạch nhỏ, làm cho màng đáy của mạch dày lên do tăng sản lượng mô liên kết, đặc biệt là collagen IV. Người ta giải thích hiện tượng này là do có sự tăng tạo thành hormon tăng trưởng (GH), kích thích bởi tác dụng của glucagon. Bình thường, glucagon kích thích sự phiên mã của hormon tăng trưởng ở tế bào somatotrope của tuyến yên trước, trong khi đó, insulin có tác dụng ngược lại, ức chế sự phiên mã của GH. Như vậy, hình như có sự mất cân bằng trong sự điều hoà tổng hợp hormon tăng trưởng, hormon này tác dụng trực tiếp lên một số mô và kích thích gen tổng hợp những yếu tố tăng trưởng IGF-I và IGF-II. Những yếu tố này sẽ chịu trách nhiệm về sự tăng sinh của những tế bào vòng mạch, sự tưới máu mới của vòng mạch, sự tăng kích thước của thận và có thể cả kích thước [hệ xương và khớp](#), là những trẻ em mới sinh ở người mẹ bị đái tháo đường.

### 9.1.4d. Hôn mê

Biến chứng cấp tính trầm trọng nhất gây mất trí thức là những hôn mê, chúng đe dọa đến tính mạng của bệnh nhân đái tháo đường.

\* **Hôn mê do nhiễm ceton**, cổ điển, đã trở nên hiếm ở những bệnh nhân được điều trị tốt.

\* **Hôn mê do tăng áp lực thẩm thấu**, do tăng áp lực thẩm thấu của máu và của những dịch sinh học tạo ra bởi tăng glucose huyết. Hôn mê xảy ra ở những bệnh nhân đái tháo đường không phụ thuộc insulin. Glucose huyết tăng rất cao, kèm theo máu có độ quánh cao, giảm khối lượng máu, tác dụng độc lên não.

\* **Hôn mê do giảm glucose huyết** luôn luôn có thể xảy ra ở những bệnh nhân được điều trị bằng tiêm insulin, vì sự cân bằng chuyển hóa khó được thực hiện. Sự xảy ra bất thần, loại hôn mê này gây khó khăn cho việc điều trị bằng insulin, nhất là ở trẻ em. Tuy

nhiên, người lớn chịu đựng được tương đối sự giảm glucose huyết, vì có sự thay thế bằng sử dụng những chất acetone. Trái lại, ở trẻ em, não nhạy cảm khi thiếu cung cấp glucose: hạ glucose huyết lặp lại hoặc kéo dài để lại những di chứng. Cũng như vậy, ở trẻ em, một hôn mê do nhiễm acid có thể tăng acid lactic, sản phẩm của rối loạn chuyển hóa do hoạt động kém của enzyme bị đột biến.

\* **Hôn mê do nhiễm acid lactic**, loại hôn mê này không đặc hiệu đối với bệnh đái tháo đường. Nó gắn liền với sự tích tụ acid lactic trong mô thiếu oxy, đó là trường hợp ở những mô được tưới máu kém như trong trường hợp bệnh vi mạch máu. Sự tích tụ những sản phẩm chuyển hóa trung gian của thoái hóa glucose (pyruvat, lactat) là cổ điển trong bệnh đái tháo đường. Loại hôn mê này thường được thấy ở những bệnh nhân được điều trị bằng các biguanid, thuốc này ức chế gan sử dụng acid lactic và gây tăng acid lactic huyết.

#### 9.1.4e. Điều trị

Việc điều trị đái tháo đường có nhiều tiến bộ vì nó nhằm vào nhiều giai đoạn của **hấp thu glucose bởi enzyme alpha glucosidase ruột** (ascarbose, pseudotetra saccharid) làm chậm lại sự hấp thu glucose ở ruột, do đó, ngăn chặn gan sử dụng quá nhanh glucose. Những sulfamid làm giảm glucose huyết dùng để điều trị những bệnh nhân đái tháo đường không phụ thuộc insulin nhằm cải thiện sự bài tiết insulin. Việc kiểm tra đều đặn nồng độ hemoglobin A<sub>1c</sub> (HbA<sub>1c</sub>) máu giúp các mô bất bị phơi nhiễm bởi glucose. Việc điều trị nhằm chống lại độc tính của sorbitol đang được nghiên cứu. Ở tất cả các trường hợp, chế độ ăn là một phương pháp hỗ trợ quan trọng.

## 9.2. BỆNH TĂNG LIPID HUYẾT

Người ta thường quen gọi tăng triglycerid huyết, tăng cholesterol huyết, hoặc gọi chung hơn, tăng lipid huyết khi nồng độ triglycerid và cholesterol trong máu vượt xa trị số bình thường, nồng độ các chất trên tăng đều đặn theo tuổi. Những bệnh về chuyển hóa lipid có thể là nguyên phát do nguồn gốc di truyền, hoặc thứ phát do mắc phải. Ý nghĩa y học của sự tăng lipid huyết ở chỗ, nó là mối liên quan, đã được biết từ lâu, đến những bệnh tim mạch. Người ta đã

biết tỷ lệ bệnh mới mắc của những bệnh trên liên quan trực tiếp tới những trường hợp tăng vừa cholesterol huyết. Lipid được vận chuyển trong máu dưới dạng kết hợp với protein, có tên gọi là apolipoprotein. Những lipoprotein lưu thông trong máu là những phân tử kết hợp có thành phần phức tạp (Bảng 9.2). Bảng này nhắc lại định nghĩa của VLDL, IDL, LDL, HDL và chỉ rõ thành phần những apolipoprotein của các lipoprotein trên. Bệnh di truyền của chuyển hóa lipid thực ra là những bệnh về vận chuyển lipid do những đột biến của apolipoprotein hoặc của thụ thể tế bào của apolipoprotein.

**Bảng 9.2.** Thành phần những lipoprotein huyết tương chính của người

Tên Lipoprotein	Tỷ trọng (nước = 1)	Tỷ lệ phần trăm các thành phần				Các apoprotein có mặt	Nơi tạo thành	Vai trò trong chuyển hóa lipid
		T	C	PL	P			
Chylomicron và remnant (còn của chylomicron)	0,92 tới 0,94	96%	4%	6%	2%	A <sub>1</sub> , A <sub>2</sub> , A <sub>4</sub> , B <sub>48</sub> , C <sub>1</sub> , C <sub>2</sub> , E	Ruột	Vận chuyển triglycerid và cholesterol từ quá trình tiêu hoá tới gan và những cơ quan ngoại vi
VLDL (LP tỷ trọng rất thấp)	0,94 tới 1,006	49%	25%	13%	13%	B <sub>100</sub> , C <sub>1</sub> , C <sub>2</sub> , C <sub>3</sub> , E	Gan	Vận chuyển triglycerid và cholesterol của gan tới những cơ quan ngoại vi. Chuyển thành IDL rồi LDL.
IDL (LP tỷ trọng trung gian)	1,008 tới 1,020	36%	35%	15%	20%	B <sub>100</sub> , C <sub>1</sub> , C <sub>2</sub> , C <sub>3</sub> , E	Từ những VLDL trong máu lưu thông	Tạo thành từ những triglycerid
LDL (LP tỷ trọng thấp)	1,020 tới 1,063	13%	44%	18%	25%	B <sub>100</sub>	Từ IDL	Từ những apo E và C và triglycerid của IDL. Nó mang cholesterol của nó cho những tế bào mang thụ thể LDL.
HDL LP (tỷ trọng cao)	1,063 tới 1,210	13%	20% (CE)	27%	40%	A <sub>1</sub> , A <sub>2</sub> , C <sub>1</sub> , C <sub>2</sub> , C <sub>3</sub> , E protein SAA	Gan, ruột	Rút cholesterol thừa của những mô ngoại vi về gan.

T: triglycerid, C: cholesterol, PL: phospholipid, P: protein, CE: cholesterol este

Rối loạn của sự chuyển lipid thể hiện bằng những chất lắng đọng ở dưới da hoặc ở gân và trong một số trường hợp, bằng sự tích tụ chất lắng đọng ở trong mô thần kinh (thăm nhiễm lipid ở mô).

### 9.2.1. Thiếu hụt lipoprotein - lipase (Tăng lipid máu huyết typ I)

Bệnh tương đối hiếm, do nguyên nhân đột biến của *lipoprotein - lipase*, enzym này có tác dụng tách trực tiếp những acid béo khỏi chylomicron lưu thông và đưa những acid béo qua thành mạch để vào tế bào mô. Những dấu hiệu chung là tích tụ chylomicron và VLDL trong huyết tương, huyết thanh đục như sữa, u vàng, phát ban, cơn đau ổ bụng, gan to, lách to. Bệnh có thể biến chứng thành viêm tụy. Thiếu hụt lipoprotein - lipase (gen ở nhiễm sắc thể 8) là một bệnh nhiễm sắc thể thường, lặn. Apolipoprotein CII (gen ở nhiễm sắc thể 19) là coenzyme bắt buộc của lipoprotein - lipase. Người ta đã mô tả một bệnh cận học thứ ba của công hội chứng là sự có mặt một chất ức chế lưu thông của lipoprotein - lipase.

### 9.2.2. Tăng cholesterol huyết gia đình (Tăng lipid huyết typ IIa)

Triệu chứng đầu tiên của bệnh này là cholesterol huyết tương cao, LDL cao. Người ta thấy u vàng gân, một cung giác mạc. Bệnh tuy thuộc dị dạng cấu trúc của thụ thể LDL (thụ thể này nhận biết và gắn apo B<sub>100</sub>) như Brown và Goldstein đã chứng minh. Tùy theo vị trí của đột biến trên gen của thụ thể, một phần hoặc toàn bộ thụ thể không có khả năng chuyển LDL vào trong tế bào. Cholesterol vào trong tế bào bằng con đường này, được giải phóng ở trong lysosom, ức chế giai đoạn đầu tiên của con đường sinh tổng hợp cholesterol. Nếu cholesterol không vào được trong tế bào, sự tổng hợp cholesterol nội sinh xảy ra không có giới hạn và cholesterol này ra ngoài tế bào, làm tăng cholesterol huyết mà sự ứ đọng LDL trước đó đã làm tăng cholesterol huyết. Cholesterol được tổng hợp dư thừa cũng tích tụ ở mô ngoại vi, điều này giải thích sự tạo thành những cận đặc trưng của bệnh.



Sự hiện diện của tăng lipid huyết typ IIb cũng như sự phân loại bệnh này còn bàn cãi. Nó kết hợp ở mức độ khác nhau giữa tăng triglycerid huyết và tăng cholesterol huyết.

### 9.2.3. Tăng lipoprotein huyết typ III

Tăng lipoprotein huyết typ III, trước đây được gọi là loạn beta lipoprotein huyết. Bệnh truyền theo kiểu nhiễm sắc thể thường, trội, được đặc trưng bởi sự có mặt trong huyết tương apolipoprotein E2 có cấu trúc khác với apo E3 và không có hoạt động sinh học như E3. Bệnh kèm theo tích tụ trong huyết tương VLDL và IDL, đôi khi chylomicron. Về lâm sàng, người ta thấy có u vàng phát ban, cũ. Chức năng của apolipoprotein E là gắn lên thụ thể tế bào của tế bào gan. Điều này giúp tế bào gan hấp thu phần còn lại (remnant) của VLDL và chylomicron nhằm tái tạo lại những phân tử. Vai trò của apolipoprotein E song song với vai trò của apolipoprotein B100 trong trường hợp LDL.

### 9.2.4. Tăng triglycerid huyết (tăng lipid huyết typ IV)

Đó là bệnh thường gặp nhất nó chiếm khoảng 1% dân số. Nó thuộc nhiễm sắc thể thường, trội, kèm theo VLDL và triglycerid huyết tương rất cao. Nó phụ thuộc vào sự tăng sản xuất VLDL ở gan và đôi khi sự giảm thoái hóa VLDL. Về mặt lâm sàng, người ta thấy những u vàng phát ban rải rác. Tăng triglycerid huyết phụ thuộc vào glucid, vì những đường (ose) dư thừa được chuyển thành acid béo và triglycerid. Cùng với sự hoạt hóa trực tiếp tổng hợp VLDL ở gan, thường kết hợp thiếu năng hoạt động của lipoprotein lipase của những mô ngoài gan.

### 9.2.5. Tăng lipid huyết typ V

Bệnh này hiếm, được đặc trưng bởi sự tăng triglycerid huyết vừa nội sinh lẫn ngoại sinh, kết hợp với sự tăng VLDL và chylomicron. Bệnh gắn liền với sự hoạt động kém của lipoprotein lipase (nhiễm sắc thể thường, lặn) và thường kết hợp với bệnh béo phì, đái tháo đường và tăng acid uric huyết. Bệnh có thể có biến chứng viêm tụy cấp.

### 9.2.6. Những bất thường về lipoprotein HDL

Như đã nói ở trên, xơ vữa động mạch dễ xảy ra khi nồng độ HDL huyết giảm. Người ta đã ghi nhận, những đột biến gen của apolipoprotein A1 hoặc apolipoprotein C<sub>III</sub> gây giảm tổng hợp nhóm lipoprotein này và giảm hiệu lực vận chuyển cholesteryl của lipoprotein. Những đột biến trên hiếm. Có sự biến đổi về nồng độ HDL ở người này hoặc người khác. Sự biến đổi này có thể liên quan tới chế độ ăn.

### 9.2.7. Đột biến của lecithin - cholesterol - acyl transferase (LCAT)

Enzym này được tạo thành ở gan và lưu thông trong máu dưới dạng phức hợp với HDL, có chức năng chuyển cholesterol thành este cholesterol. Este cholesterol được tái hấp thu ở gan để dùng hơn và biến thành muối mật. LCAT giữ vai trò điều hòa khi những tế bào không cần đến cholesterol. Gen mã hóa enzym ở nhiễm sắc thể 16, gần gen của haptoglobin. Bệnh hiếm. Cường độ phụ thuộc vào vị trí của đột biến. Những triệu chứng xuất hiện ở mắt với đục giác mạc, bắt đầu từ bé, đôi khi ~~thiếu máu bình sắc nhẹ~~ thiếu máu bình sắc nhẹ. Người ta ghi nhận có thiếu máu bình sắc nhẹ, có thể do những bất thường về lipid máu, làm rút ngắn đời sống của hồng cầu, đôi khi có những tế bào bọt trong tuỷ xương và những dấu hiệu suy thận (protein niệu, đái máu). Xơ vữa động mạch thường xuất hiện sớm ở loại bệnh nhân này. Bệnh thần kinh ngoại vi có thể cũng kết hợp. Một dạng lâm sàng có tổn thương ở giác mạc muộn hơn và tăng triglycerid huyết.

### 9.2.8. Tăng lipid huyết thứ phát

Dạng này chiếm 20% trong số các bệnh nhân tăng lipid huyết. Có thể kể những nguyên nhân chủ yếu:

- Giảm năng tuyến giáp (tăng cholesterol huyết).
- Nghiện rượu (tăng triglycerid huyết)
- Đái tháo đường (VLDL tăng do chuyển hóa glucid thành lipid).
- Suy thận mạn (tăng VLDL).
- Hội chứng thận (tăng VLDL và LDL).

- Ứ đọng cholesterol (tăng cholesterol huyết).
- Thuốc tránh thai có estrogen-progesteron (tăng triglycerid huyết)
- Điều trị bằng glucocorticoid.

### 9.2.9. Giảm lipid huyết

Những bệnh này được trình bày ở chương bệnh gan.

---

## 9.3. BỆNH BÉO PHÌ

---

Người ta định nghĩa bị béo phì khi trọng lượng cơ thể vượt quá 20% trọng lượng "chuẩn" của người cùng tuổi. Tỷ số giữa trọng lượng cơ thể và chiều cao với những giới hạn chấp nhận được, được ghi ở bảng 9.3. Ở bệnh béo phì, phần tăng chủ yếu là lượng của mô mỡ. Béo phì có thể xuất hiện chủ yếu ở vùng đùi chấu và cẳng chân (týp nữ tính) hoặc rù rệt hơn ở vùng bụng (týp nam tính). Hình như béo phì týp nam tính liên quan trực tiếp tới bệnh tim mạch và đái tháo đường.

<http://www.sdspharml.com>

### 9.3.1. Những yếu tố nguy cơ của sự thừa cân và của bệnh béo phì.

Những người sống trong điều kiện vật chất tốt thường dễ dẫn đến tăng trọng lượng cơ thể. Những rủi ro về sức khỏe ở người béo phì tỷ lệ thuận với sự tăng cân và tuổi tác .

- Chết sớm và bệnh béo phì

Chết sớm ở những bệnh nhân béo phì, nhất là ở nam giới, chủ yếu do biến chứng thoái hóa mạch của bệnh tăng huyết áp. Bệnh béo phì là một yếu tố có nguy cơ càng nghiêm trọng khi bệnh xuất hiện càng sớm.

- Nguy cơ tim mạch và chuyển hóa

Béo phì càng trầm trọng ở những bệnh nhân có bản chất di truyền. Béo phì gây:

- . Giảm tỷ lệ cholesterol-HDL/ cholesterol-LDL
- . Tăng triglycerid huyết.

Những yếu tố trên tăng cường sự phát triển bệnh tim mạch, làm nặng thêm bệnh tăng huyết áp.

#### - Bệnh đái tháo đường

Đã từ lâu, người ta biết có mối liên quan giữa đái tháo đường và bệnh béo phì. Sự phát triển về lâm sàng bệnh đái tháo đường phụ thuộc vào sự thiếu hụt sản xuất insulin (hoặc tác dụng của insulin) trong khi đó nó cần phải bù trừ với sự kháng insulin xảy ra ở bệnh béo phì. Người ta biết rằng khả năng bài tiết insulin bởi tuyến tụy giảm theo tuổi. Bệnh đái tháo đường gây ra và làm tăng rối loạn lipid huyết. Điều này làm dễ dàng sản sinh những tổn thương mạch.

Bản chất sinh lý bệnh đái tháo đường và béo phì không lâu nữa sẽ được xác định và hy vọng từ đó sẽ có những ứng dụng điều trị.

### 9.3.2. Bệnh căn học của bệnh béo phì

Bệnh căn học của béo phì đơn thuần (không phụ thuộc vào bệnh căn học của hormon hoặc một bệnh di truyền) do những yếu tố môi trường và yếu tố di truyền. Về phương diện thống kê, những bố mẹ "gầy còm" không có con béo phì, và những bố mẹ béo phì thường có con béo phì. Điều này có nghĩa là béo phì có tính chất gia đình chứ không phải nguồn gốc di truyền.

Béo phì là một tình trạng bệnh lý, dẫn đến rối loạn tim mạch, rối loạn chuyển hóa làm tăng nguy cơ chết sớm.

Tuy nhiên, những nghiên cứu thực nghiệm trên chuột nhất chứng tỏ sự có mặt của một gen, gọi là ob, gen này có thể là một trong những gen quyết định di truyền của bệnh béo phì, vì gen này chịu sự đột biến ở chuột bị béo phì. Gen ob chỉ được biểu hiện ở mô mỡ dưới dạng một protein có 167 acid amin gọi là leptin, sản phẩm này được bài tiết vào huyết tương. Tiêm leptin làm giảm cân ở chuột béo phì.

Người ta đã biết từ lâu, vùng dưới đồi tham gia vào sự kiểm soát bệnh béo phì vì sự "phá hoại" khu trú ở nhân bụng- giữa não (ventromedian) gây bệnh béo phì. Bởi vậy, không lấy gì làm lạ là leptin được gắn với thụ thể của tế bào của nhân này của vùng dưới đồi. Ở động

vật thực nghiệm trên, sự bài tiết leptin bởi tế bào mỡ giảm trong trường hợp sút cân hoặc nhịn ăn, tăng trong trường hợp dự trữ quá nhiều lipid. Như vậy, hormon trên có tác dụng ức chế lên dự trữ lipid và phụ thuộc vào trung tâm vùng dưới đồi.

**Bảng 9.3.** Trọng lượng cơ thể "bình thường" và những giới hạn của trọng lượng thừa và của người béo phì.

Chiều cao (cm)	Trung bình (kg)	Giới hạn chấp nhận được (kg)	Thừa trọng lượng (kg)	Béo phì (kg)
<b>Nam</b>				
158	55,8	44-64	70	77
160	57,6	44-66	72	78
162	58,6	46-68	73	79
164	59,6	47-67	74	80
166	60,6	48-69	76	83
168	61,7	49-71	78	85
170	63,5	51-73	80	88
172	65,0	52-74	81	89
174	66,1	53-75	83	90
176	68,0	54-77	85	92
178	69,4	55-79	87	95
180	71,0	58-80	88	96
<b>Nữ</b>				
145	46,0	37-53	58	64
148	46,5	37-54	59	65
150	47,0	38-55	61	66
152	48,5	39-57	63	68
156	49,5	39-58	64	70
158	50,4	40-58	64	70
160	51,3	41-59	65	71
162	52,6	42-61	67	73
164	54,0	43-62	68	74
166	55,4	44-64	70	77
168	56,8	45-65	72	78
170	58,1	45-66	73	79

Leptin cũng có ở người, nhưng tác dụng của nó chưa được biết rõ vì nồng độ leptin huyết tăng ở bệnh nhân béo phì, điều này xảy ra ngược lại đối với chuột. Người ta cũng đã tìm thấy những thụ thể của leptin ở trong não, đám rối màng mạch, tim, phổi mô mỡ, điều đó chứng tỏ tác dụng của hormon này là chung. Có thể, trong trường hợp béo phì ở người, những thụ thể của leptin không đáp ứng với peptid nữa, nên có sự tăng cân. Nhiều dấu hiệu cho phép nghĩ tới một số béo phì ở người có thể là do đột biến những thụ thể của leptin, làm rối loạn sự dẫn truyền thông tin chống béo phì của leptin. Đột biến thực nghiệm ở chuột, làm mất hoạt động của thụ thể gây béo phì ở chuột.

---

#### 9.4. NHỮNG BỆNH CHUYỂN HÓA KHÁC

---

Những bệnh fructose huyết, galactose huyết là những bệnh chuyển hóa thực sự, được giới thiệu ở chương 10: bệnh gan.

<http://www.adshareit.com>

<http://www.adshareit.com>

## Chương 10

# BỆNH GAN: VIÊM GAN, XƠ GAN

*Lương Tấn Thành*

Gan một người trưởng thành là một cơ quan rất lớn về phương diện trong khối mô (1,5kg) được tưới nuôi bởi máu động mạch và máu tĩnh mạch với lưu lượng 1,5l trong một phút, một lưu lượng cần thiết cho hoạt động chuyển hóa của gan. Gan chiếm một vị trí quan trọng cho việc xử lý những chất dịch tiêu hóa thức ăn. Thật vậy, tĩnh mạch chủ gan dẫn lưu máu tĩnh mạch của hệ mạc treo ruột và của tụy tạng; gan tiếp nhận đồng thời những chất dịch tổng hợp của những hiện tượng tiêu hóa về bên thu ở ruột và những thông tin nội tiết tố điều biến hoạt động chuyển hóa của tế bào gan. Một hoạt động dư dật những biến đổi những chất dịch tiêu hóa làm cho những dịch này trở nên hữu ích đối với những mô lân cận và đối với những chức năng của chính gan.

Gan là một tuyến nội tiết và ngoại tiết rất to lớn. Nhu mô gan được tổ chức thành những tiểu thùy biểu mô. Những tế bào gan chịu tác động của nhiều thông tin nội tiết tố; chúng thực hiện nhiều chức năng chủ yếu cho sự cân bằng chuyển hóa của cơ thể. Những chức năng của gan liên quan đến chuyển hóa những glucid, lipid và acid amin. Gan là vị trí sinh tổng hợp của những protein quan trọng. Gan đảm nhận vai trò chủ yếu để giữ vững đường huyết. Gan cũng chịu trách nhiệm về sự biến đổi sinh học của những phân tử nội sinh và ngoại sinh thành những chất dị hóa; những chất này sẽ được bài xuất vào mật hoặc nước tiểu - Gan thực hiện một nhiệm vụ tiêu hóa bằng bài xuất ngoại tiết những muối mật. Sau cùng, gan tham gia vào sự hằng định cân bằng toan - kiềm.



Gan được tạo thành bởi nhiều thể loại tế bào mà mỗi thể loại chịu tác động của những cơ chế bệnh sinh khác nhau:

- Những tế bào nhu mô (tế bào gan) là thể loại tế bào gan tiêu biểu nhất.

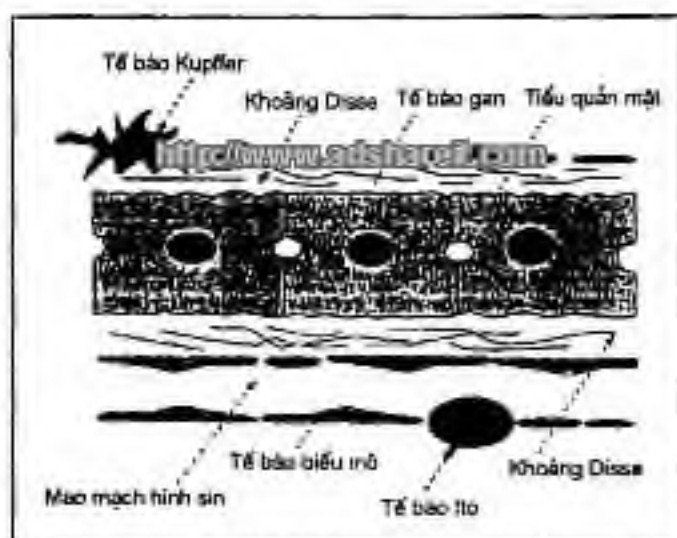
- Những tế bào nội mô hình thành lớp bao phủ của vừa nhiều vừa rộng những mao mạch gan.

- Những tế bào Kupffer là những tế bào bảo vệ tương đồng với những đại thực bào.

- Những tế bào Ito thu hút những lipid để làm dự trữ.

- Những tế bào hạt giống như một thể loại lympho bào.

- Những tế bào thuộc thể nguyên bào sợi, đặc biệt trong trường hợp xơ hóa.



Hình 10.1. Sơ đồ mặt cắt một mảnh gan (mình họa)

Về phương diện chức năng, người ta coi những tế bào nhu mô được bố trí chung quanh các mao mạch để hình thành những tiểu thụ chức năng, với một vùng quanh tĩnh mạch của giàu oxy để chủ động thu tóm các phân tử do tiêu hóa đưa tới, với một vùng trung gian là nơi xảy ra những phản ứng ít chủ động hơn và một vùng

quanh tĩnh mạch có chức năng bài tiết. Ranh giới giữa các vùng kể trên không rõ rệt và có thể chuyển dịch tùy theo hoạt động của gan. Trước tiên, những tế bào nhu mô có nhiệm vụ lọc dòng máu tĩnh mạch của, nhất là ở giai đoạn tiêu hóa. Chúng có chức năng "ăn uống". Lượng máu tuần hoàn chung, tới từ động mạch gan, cũng được lọc sạch và một số thành phần được giữ lại để biến đổi hoặc thoái biến. Ta có thể gọi hoạt động này là "chức năng khử độc".

Chức năng khử độc được phân thành hai giai đoạn, (a) thoái biến những chất mà sau đó được chuyển tới thận để đào thải vào nước tiểu như amoniac và urê, và (b) khử độc thực sự những chất ngoại lai được đưa tới gan bởi tuần hoàn chung, có nghĩa đó là một sự biến đổi hóa học để bất hoạt các chất này hoặc hoà tan chúng để chuyển tới nước tiểu hoặc dịch mật.

Những tế bào nhu mô tạo ra một số phân tử phức tạp từ những phân tử đơn giản trước khi đưa chúng vào hệ tuần hoàn chung để những phân tử phức tạp này quay trở lại những tế bào ngoại vi đương cần tới chúng; đây là *chức năng bài tiết* của gan mà ta cũng có thể coi là chức năng bài tiết. Gan cung cấp cho tuần hoàn chung những protein huyết tương (đặc biệt là albumin) những  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$  và  $\beta$  glyco-protein, những lipoprotein VLDL và một phần những HDL. Nhiều chất có ích khác như creatin được hình thành trong gan. Những tế bào nhu mô, mà hoạt lực rất mạnh, tham gia vào những chuyển hóa glucid, lipid và protid; cũng với những chuyển hóa này có thêm một chuyển hóa đặc thù khu trú trong những bào quan lysosom và peroxysom. Những tế bào gan không được chuyên biệt hóa, đặc biệt tất cả chúng đều có khả năng tạo ra những protein huyết tương. Một chức năng bài tiết chủ động khác - tiêu biểu của gan - liên quan tới dịch mật, đó là chức năng ngoại tiết; nhờ những ống nội gan, ống túi mật, túi mật và ống mật chủ, mật tới được tá tràng để tham gia vào quá trình tiêu hóa, nhất là tiêu hóa những lipid. Sự bài tiết này cho phép đào thải một số chất như lượng thừa cholesterol, hoặc những dẫn xuất của cholesterol, những muối mật cũng như bilirubin là dẫn xuất của hem.

Sau đây chúng ta sẽ nghiên cứu những bệnh liên quan đến một số quá trình chuyển hóa glucid, lipid và protid, và tiếp theo đó là nghiên cứu một nhóm những bệnh đặc biệt phụ thuộc vào những rối loạn hoạt động của những bào quan lysosom và peroxysom.

## 10.1. BỆNH VỀ CHUYỂN HÓA GLUCID TRONG GAN

### 10.1.1. Bệnh tích glycogen ở gan

#### 10.1.1a. Bệnh tích glycogen I

Bệnh tích glycogen I hoặc **bệnh Von Gierke** là bệnh thường gặp nhất trong nhóm bệnh này. Bệnh tích glycogen I liên quan chủ yếu tới gan, đôi chút tới thận và ruột, không có biểu hiện ở cơ, phát sinh do đột biến *glucose-6-phosphatase* là enzym khóa của chuyển hóa glucid ở gan để cung cấp glucose tự do cho máu, không làm cho glucose bị cầm giữ trong bào tương dưới dạng glucose-6-phosphat và do không qua được màng tế bào nên glucose được tế bào gan biến đổi thành glycogen để dự trữ. Ở bệnh này, glycogen bị tích trữ ở chỗ thành pyruvat bằng con đường tiêu hủy glucose - Để bù lại gan thoái biến những acid béo thành những chất cetoníc rồi đưa lên não nhằm thay thế cho glucose. Bệnh biểu hiện bằng gan rất to, hạ glucose huyết giữa các bữa ăn, tăng acid lactic huyết (có thể gây nhiễm toan lactic máu) và làm gia tăng hình thành những chất cetoníc dẫn tới nhiễm acid. Sự tổng hợp những purin được gia tăng cũng với sự dị hóa chúng thành acid uric, dẫn đến cơn bệnh gút, làm phức tạp thêm bệnh cảnh. Bệnh tiến triển về xơ gan với gan cực to cũng với biến dạng các chi, lắng đọng lipid ở da v.v... Bệnh nhân tử vong ở tuổi thành niên.

#### 10.1.1b. Bệnh tích glycogen II

Glycogen gan bị thoái hóa một phần, giống như glycogen ở cơ, bởi một  $\alpha$  *glucosidase* hoạt động ở môi trường acid; gen của enzym này được mang bởi nhiễm sắc 17 và ở trong lysosom. Enzym này cũng được gọi là *maltase-acid* bởi cũng tác động lên maltase và chỉ hoạt động ở môi trường acid nhẹ trong những lysosom. Enzym  $\alpha$  *glucosidase* phân

hay glycogen, glycogen tích tụ lại sau khi những tế bào gan và cơ chết đi. Thiếu hoạt tính của  $\alpha$  glucosidase - do đột biến dạng lớp vỏ nhiễm sắc thường - dẫn tới một bệnh nặng gọi là bệnh tích glycogen II (bệnh **Pompe**). Sự tích tụ polyosid gây ra những dấu hiệu quá tải ở các mô. Bị dồn nén bởi những mảnh glycogen không được chuyển hóa, những tế bào gan bị tổn thương và thoái hóa. Đây là một sự tích glycogen toàn phát, liên quan đến tất cả các cơ quan và xuất hiện ở trẻ nhỏ. Người ta quan sát thấy tim bị phì đại, giảm trương lực cơ và tình trạng dễ mệt. Những rối loạn tiến triển rất khác nghiệt sang suy tim và tử vong xảy ra trong một hoặc hai năm.

#### 10.1.1c. Bệnh tích glycogen III

Bệnh tích glycogen III, hoặc bệnh **Forbes**, là do đột biến enzym cắt nhánh (*amylol-1,6- glucosidase*). Sự dị hóa glycogen không thể xảy ra và chất này tích tụ lại. Là một bệnh toàn phát. Những triệu chứng cũng giống như trong bệnh tích glycogen I.

#### 10.1.1d. Bệnh tích glycogen IV

Bệnh tích glycogen IV, hoặc bệnh **Andersen**, chỉ liên quan đến gan và bị gây ra bởi những đột biến enzym hợp nhánh làm cho glycogen không bao giờ được hình thành với cấu trúc bình thường và làm cho cấu trúc mạch thẳng trung gian tích tụ lại. Sự dị hóa của chất vừa kể bị chậm lại và thể loại trung gian bất thường này thể hiện như một chất ngoại sinh đối với cơ thể. Bệnh tiến triển về xơ gan và rất thường gây tử vong ở tuổi đời đầu tiên.

#### 10.1.1e. Bệnh tích glycogen VI

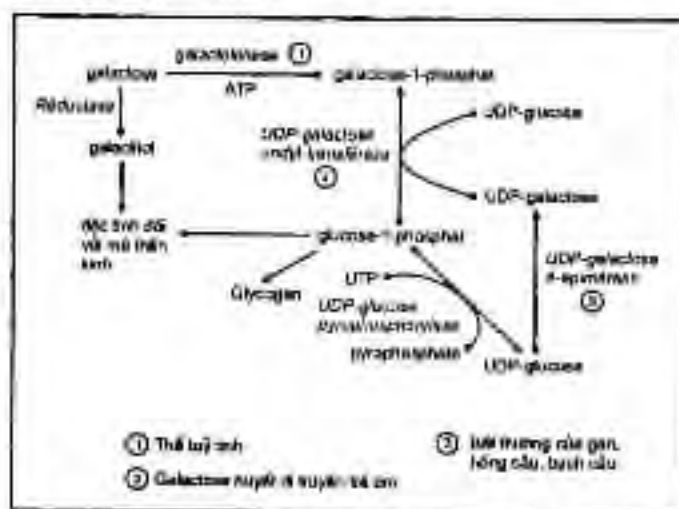
Bệnh tích glycogen VI, hoặc bệnh **Hers**, gây nên bởi những đột biến của *phosphorylase* gan, mã hóa bởi một gen khác biệt với gen của *phosphorylase* cơ (thể nhiễm sắc 14), là enzyme cần thiết cho sự dị hóa glycogen. Người ta phân biệt một thể trội nhiễm sắc thể thường và một thể liên quan đến giới tính. Những triệu chứng giống như trong bệnh Von Gierke, với một phương thức chủ yếu hơn.

### 10.1.1f. Những bệnh tích tụ glycogen gan khác

Ta có thể kể những bệnh tích glycogen hiếm gặp hơn, chẳng hạn bệnh tích glycogen VIII, tác động tới gan và óc do những đột biến của *phosphorylase*, những bệnh tích glycogen IX và X, tác động tới gan và cơ, do những đột biến của *phosphorylase-kinase* là enzym truyền cho *phosphorylase* những thông điệp kích hoạt.

### 10.1.2. Rối loạn chuyển hóa galactose trong gan

Những đột biến enzym của con đường chuyển hóa biến đổi galactose thành glucose, như *galactokinase* (thể nhiễm sắc 17), như *UDP galactose-uridyl-transferase* (thể nhiễm sắc 21) hoặc *UDP-galactose isomerase* (nhiễm sắc thể 1) gây ra ba bệnh khác biệt nhau, đặc trưng bởi sự tích tụ galactose trong những mô. Chất đường chính của sữa là lactose hợp thành bởi những tỷ lệ ngang nhau về glucose và galactose. Galactose không thể bị oxy hóa trực tiếp hoặc hợp nhất vào glycogen, mà trước tiên phải được đồng phân hóa, nhưng sự đồng phân hóa lại chỉ có <http://www.scribd.com> một số hoạt tính của galactose là uridin-diphosphat-galactose. Quá trình chuyển hóa galactose được nhắc lại trong hình 10.2 cũng với sự chỉ dẫn địa điểm những enzym bị đột biến.



Hình 10.2. Chuyển hóa galactose

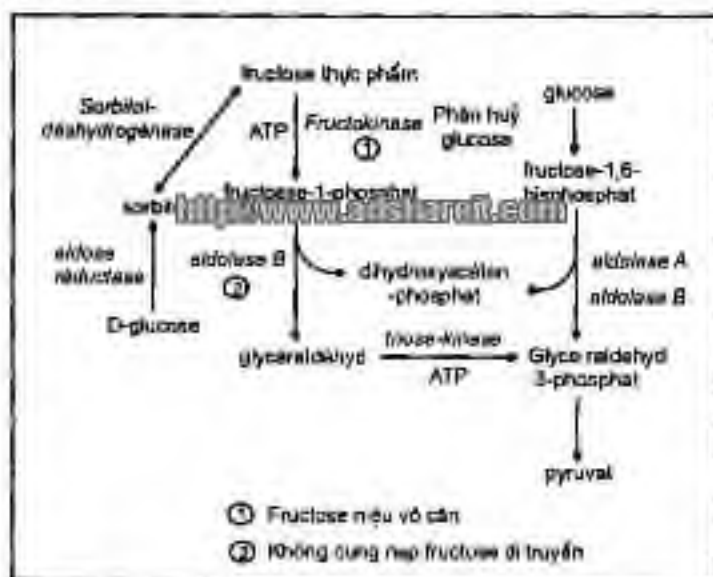
**Bệnh tăng galactose huyết bẩm sinh ở trẻ con bú** gây nên bởi sự đột biến dạng lạp nhiễm sắc thể thường của *UDP-galactose-uridyl-transferase*. Tần số gặp trong bệnh này là 1/40.000 ca sinh. Bệnh xuất hiện rất sớm sau khi sinh, cứ bú là nôn. Chế độ kiêng không có lactose và galactose đủ để ngăn không cho xuất hiện những rối loạn. Nếu không thực hiện chế độ kiêng, những rối loạn về tiêu hóa và gan (nôn, ỉa chảy, suy gan, gan to, vàng da, chậm lên cân) gây nguy hiểm cho sự phát triển của đứa trẻ. Tìm thấy galactose trong máu và nước tiểu khẳng định chẩn đoán và hướng sự nghiên cứu khảo sát về bản chất của gen đột biến. Cần nhắc lại rằng những giấy thử để phát hiện glucose trong nước tiểu không phản ứng với galactose, như vậy áp dụng phản ứng Fehling kinh điển lại là cần thiết khi xét nghiệm. Nếu không được điều trị có thể dẫn tới xuất hiện những rối loạn thần kinh (do độc tính trên những trung tâm thần kinh của galactose-1-phosphat hoặc của galactitol là sản phẩm khử hóa của galactose), dẫn tới đục thủy tinh thể nghiêm trọng (thêm nhiễm thủy tinh thể bởi galactitol, tăng áp suất thẩm thấu gây hỗn loạn tổ chức những sợi của thủy tinh thể mà bình thường được sắp xếp rất đều đặn) và <http://www.ganvietnam.com>

Thiếu hoạt tính của *galactokinase* dẫn đến tăng galactose huyết gây đục thủy tinh thể, chẩn đoán ở khoa mắt. Không có những rối loạn gan. Tìm thấy trong nước tiểu galactose và galactitol. Galactose ít độc hơn galactose-1-phosphat, mà chính xác hơn, không hình thành trong bệnh này nhưng lại biến đổi thành một polyalcol là galactitol; galactitol là thủ phạm làm đục thủy tinh thể, có thể bởi tăng hydrat hóa thủy tinh thể (đa thủy hợp) do một hiện tượng về thẩm thấu. Sự căng những sợi đều đặn của thủy tinh thể làm đục cơ quan này. Thiếu hoạt tính của *UDP-galactose-isomerase* (hoặc *UDP-galactose-4-epimerase*) hiếm gặp và chủ yếu gây nên những dị tật của hồng cầu và bạch cầu. Một thể gan với gan to, vàng da, sụt cân đã được mô tả.

### 10.1.3. Rối loạn chuyển hóa fructose trong gan

Fructose và glucose cũng có trong saccharose (đường thông thường, đường mật hoặc đường quả) với các thị phần đồng đều. Ta đã biết saccharose được thủy phân thành glucose và fructose trong tế

bào ruột. Hai đường đơn này tới gan bởi tĩnh mạch cửa. Glucose được biến đổi thành glycogen hoặc thoái biến theo con đường tiêu glucose. Bình thường fructose biến đổi thành fructose-1-phosphat bởi *fructokinase gan* rồi được tách thành những triose phosphat bởi *fructose-1-phosphat-aldolase gan*; những triose này nhập vào con đường dị hóa chính những ose hoặc con đường tiêu glucose (hình 10.3). *Fructose-1-phosphat-aldolase gan* ở ba thể protein khác nhau, có chung cùng một hoạt tính nhưng lại phụ thuộc vào các gen khác nhau: thể A biểu lộ ở cơ; B ở gan, thành ruột, thận và C ở não. *Fructose-1-phosphat-aldolase* khác với *fructose-1,6-bisphosphat-aldolase* là enzym cùng tham gia vào những con đường tiêu glucose và tân tạo glucose.



Hình 10.3. Chuyển hóa fructose

### 10.1.3a. Fructose niệu vô căn

Fructose niệu vô căn (hiếm gặp) phụ thuộc vào những đột biến lép nhiễm sắc thể thường của *fructose kinase gan*. Fructose không được chuyển hóa tích tụ lại trong các mô và đào thải vào nước tiểu. Bệnh xảy ra trầm lắng bởi bản thân fructose không độc.

### 10.1.3b. Bệnh di truyền không dung nạp fructose

Đột biến trội thể nhiễm sắc thường (1 cá thể trên 20 000) của *fructose-1-phosphat-aldolase* (nhiễm sắc thể 9) chặn khóa sự chuyển hóa fructose. Những triệu chứng bệnh lý xuất hiện ở trẻ nhỏ. Uống fructose nhanh chóng gây ra giảm glucose huyết, nôn. Ở giai đoạn trung gian, xuất hiện gan to, vàng da, suy ống thận và cuối cùng là sự chậm sinh trưởng. Giảm glucose huyết có thể phụ thuộc vào sự kim hãm giải phóng ra glucose bởi gan từ glycogen cũng như từ glucose-6-phosphat và có thể phụ thuộc vào sự giảm sản tạo glucose và vào sự ức chế *fructose-1,6-bisphosphat-aldolase*. Tăng acid lactic huyết bắt nguồn từ những kim hãm đó, đôi khi dẫn đến nhiễm acid.

Một trong những hệ quả độc tính của *fructose-1-phosphat* liên quan đến sự chuyển hóa những nucleotid-adenin. *Fructose-1-kinase* tiêu thụ nhiều ATP. Sự hình thành nucleotid triphosphat được tăng cường dẫn đến tụt giảm nồng độ phosphat tự do trong tế bào, do đó hoạt hóa enzym *AMP-deaminase* (bình thường bị ức chế bởi phosphat tự do). Nó ~~hình thành~~ chuyển những bazo puric thành acid uric: những cơn gút có thể xảy ra làm phức tạp thêm sự không dung nạp fructose.

### 10.1.3c. Bệnh thiếu hụt fructose-1,6-bisphosphatase

Bệnh này, dạng lặn nhiễm sắc thể thường, ít gặp, kim hãm sự tái sử dụng những sản phẩm thoái biến của những ose theo con đường tân tạo glucose. Nếu nhịn ăn hoặc bị nhiễm khuẩn có thể dẫn đến hôn mê nhiễm acid-ceton. Gan to, yếu cơ là những dấu hiệu thường gặp. Chế độ kiêng đường và hoa quả phòng ngừa được những cơn và thuyên giảm được bệnh gan to.

### 10.1.4. Bệnh pentose niệu

Con đường chuyển hóa những pentose-phosphat có chức năng tái cung cấp cho những tế bào những coenzym dạng khử NADPH cần thiết cho nhiều phản ứng tổng hợp. Chúng ta đã biết, con đường chuyển hóa những pentose cần thiết cho sự duy trì cấu trúc bình



thường của màng hồng cầu. Những pentose tự do còn được hình thành bởi một con đường chuyển hóa khác, đó là con đường oxy hóa acid glucuronic thành L-xylulose. Sau đó, L-xylulose được khử thành xylitol bởi *xylitol-dehydrogenase*, rồi tái oxy hóa thành D-xylulose; D-xylulose quay trở lại con đường chuyển hóa những pentose. Enzym *xylitol-dehydrogenase*, cần thiết cho sự đồng phân hóa L-xylulose không được chuyển hóa thành D-xylulose, bị nhiều đột biến, trở nên bất hoạt, do đó L-xylulose không được chuyển hóa mới tích tụ lại trong máu và được đào thải vào nước tiểu. Những tế bào gan là nơi xảy ra sự dị hóa này, nhưng bệnh này - bệnh của những người Do thái ở Trung Âu - hình như đôi khi có thể tác động tới não: hiện tượng chậm tâm thần đã được nêu lên trong một số trường hợp. Không nên nhầm lẫn L-xylulose niệu với D-glucose vì cũng khử thuốc thử Fehling, và không được điều trị như bệnh đái tháo đường. Những phương pháp hiện đại phân biệt những case trong nước tiểu giúp tránh được những nhầm lẫn này. Có thể do ăn quá nhiều hoa quả mà những người khỏe mạnh cũng chứa những pentose, đặc biệt là arabinose.

<http://www.nhantriviet.com>

## 10.2. BỆNH LIÊN QUAN ĐẾN CHUYỂN HÓA LIPID TRONG GAN

Tế bào gan là nơi tiếp nhận những lipid xuất hiện trong tiêu hóa, nơi biến đổi và kết hợp chúng với những protein để hình thành những lipoprotein VLDL. Những lipoprotein này sau đó được phân bố đi khắp cơ thể nhờ sự tuần hoàn chung như đã mô tả ở chương trên. Tầng lipid máu chủ yếu là những bệnh của sự vận chuyển những lipid trong máu. Trong một số trường hợp bệnh lý mà ở đây sự tổng hợp những VLDL, được tăng cường thì có thể phụ thuộc vào những rối loạn ở gan nhưng hình như cơ bản chất di truyền nhiều gan và cơ chế sinh lý bệnh của chúng không được mô tả rõ ràng. Một số đột biến những enzym của ty thể gan cần thiết cho sự oxy hóa những acid béo, như những *acyl-coenzym A dehydrogenase*, *enoyl-coenzym A hydratase*, *3-hydroxyacyl-coenzym A dehydrogenase*, hoặc *3-cetoacyl coenzym A thiolase*, gây nên sự tích tụ trong tế bào gan acyl coenzym A (acid béo gắn với coenzym này) không được chuyển hóa, từ đó gây nên sự rối loạn chức năng chủ yếu của acyl coenzym A mà đã không còn được

sử dụng vào sự chuyển hóa những glucid. Sự tân tạo glucose bị chậm lại, cắt nghĩa cho những sự xuất hiện những cơn hạ glucose huyết lúc đói và không có sự tạo ceton (không có những chất cetonic niệu). Nhiễm mỡ gan tuần tiến xuất hiện. Bệnh khởi phát ở trẻ nhỏ vài năm tuổi nhân khi bị nhiễm khuẩn, biểu hiện bằng nôn mửa rồi ngủ lịm dần đến hôn mê. Truyền glucose hồi phục bệnh nhân. Những triệu chứng kể trên giống như trong hội chứng Reyes. Ta sẽ nhận thấy rằng, một số trường hợp nhiễm khuẩn liên quan đến những đột biến enzym của lysosom hoặc của những peroxysom gan, cũng gây nên những triệu chứng tương tự. Chỉ sự nghiên cứu của enzym đột biến bằng các phương pháp sinh học phân tử mới cho phép xác định bản chất thật của sự đột biến.

Những đột biến gen của *glycerol-kinase* (gen mang bởi nhiễm sắc thể X) hiếm gặp có kèm theo sự mất khả năng chuyển hóa glycerol tách ra từ những triglycerid. Trong một số trường hợp, những đột biến này xảy ra cũng với bệnh nhưng cơ. Thể bệnh xuất hiện ở lứa tuổi 10 biểu hiện bằng nôn mửa, nhiễm acid huyết, ngủ lơ mơ có mức độ, chậm phát triển tâm thần vận động. Ta có thể thấy sự gia tăng nồng độ glycerol huyết hoặc sự đào thải qua nước tiểu chất trioleol này. Tuy nhiên những sự gia tăng kể trên không đặc hiệu bởi vì thường gặp tăng glycerol huyết trong đái tháo đường. Hội chứng không dung nạp glycerol còn hiếm gặp hơn, bao gồm những hội chứng giảm glucose huyết xảy ra từng cơn.

Những bệnh biểu hiện bằng sự tụt giảm toàn bộ hay một phần những lipid huyết (bệnh giảm lipid huyết) đều có nguyên nhân ở ruột hoặc ở gan. Những trường hợp suy gan nặng đều có kèm theo giảm triglycerid huyết và giảm cholesterol huyết. Kém hấp thụ ở ruột và hội chứng thiếu dinh dưỡng (Kwashiorkor), cường năng tuyến giáp đều gây nên giảm cholesterol huyết. Những rối loạn khác lại bị gây ra bởi thiếu sinh tổng hợp ở gan những protein dùng cho sự vận chuyển lipid. Một số trường hợp kém hấp thụ những lipid mà được gọi chung bằng từ giảm betalipoprotein huyết, biểu hiện bằng sự vàng mắt của những chylomicron, VLDL và LDL huyết tương, gây ra những rối loạn rất nghiêm trọng và bệnh nhân tử vong vào lứa tuổi 20.

### **10.3. BỆNH LIÊN QUAN ĐẾN CHUYỂN HÓA NHỮNG ACID AMIN VÀ PROTEIN**

Những tế bào gan giữ vai trò trung tâm trong chuyển hóa những acid amin do lượng máu của chuyển tới; những acid amin mà gan nhận được trực tiếp có mặt xử từ sự tiêu hóa những protein. Tế bào gan sửa đổi lại những acid amin bằng trao đổi nhóm nitơ (chuyển amin) nhóm sulfur (chuyển sulfur) hoặc nhóm carbon (chuyển nhóm monocarbon) rồi bằng dòng máu tuần hoàn chung chuyển gửi đi tới tất cả các tế bào ngoại vi, hoặc nhất là, khi những acid amin từ ruột tới quá nhiều thì cắt bỏ những nguyên tử nitơ khỏi những phân tử này để biến đổi những acid amin tạo glucose thành glycogen và để biến đổi những acid amin tạo ceton thành acid béo. Ta biết rằng chính bản thân những acid amin, hoặc những protein mà đã được tế bào gan sử dụng để tổng hợp acid amin đều không được đưa vào dự trữ. Dự trữ protein hiện hữu duy nhất là ở trong cơ. Dự trữ này hình thành để đáp ứng cho sự vận động và không phụ thuộc vào sự cung cấp bởi thức ăn. Từ hệ tuần hoàn chung gan nhận được glutamin là chất vận chuyển amoniac chính chính trong những mô ngoại vi. Gan sử dụng amoniac để tổng hợp thành urê rồi đưa tới thận để đào thải ra ngoài. Như vậy gan chứa rất nhiều enzym tác động lên những acid amin; những enzym này có thể bị đột biến, bất hoạt và xuất hiện những bệnh được gọi là "những bệnh acid amin". Sự chuyển hóa những acid amin không chỉ rất mạnh ở gan mà còn ở cả mô thần kinh, ở trong tất cả những cơ quan đang trong giai đoạn tăng trưởng và ở trong da. Do đó những bệnh chuyển hóa acid amin có thể được phân chia ít nhất thành 3 nhóm:

- Bệnh acid amin gây rối loạn gan nổi bật.
- Bệnh acid amin gây rối loạn tăng trưởng.
- Bệnh acid amin gây rối loạn thần kinh.

Ta sẽ không liệt kê những bệnh chuyển hóa acid amin với những bệnh đào thải acid amin bởi thận. Sơ lược lại, trong một bệnh chuyển hóa acid amin thì đồng thời có sự gia tăng nồng độ acid amin trong máu và trong nước tiểu, nhưng nếu là một bệnh của sự đào thải

ở thận thì lại được đặc trưng bởi nồng độ bình thường trong máu và tăng đào thải trong nước tiểu. Những phân tích hiện đại chuyên biệt cho phép không chỉ xác định được bản chất những acid amin mà còn định lượng được riêng từng acid amin trong máu hoặc nước tiểu, để rồi từ đó định hướng chẩn đoán, thường rất khó do những triệu chứng ban đầu rất mờ nhạt nhất là ở trẻ sơ sinh. Những phương pháp sinh học sau đó cho phép xác định rõ bản chất của gen đột biến.

### 10.3.1. Bệnh liên quan đến những đột biến enzym của chu trình urê

Bốn enzym tham gia vào chu trình urê có thể bị đột biến:

- *Carbamoyl-phosphat synthetase*
- *Ornithin-transcarbamoylase*
- *Arginino-succinat synthetase*
- *Arginino-succinase*

Những rối loạn gây nên bởi những đột biến này hầu như đồng nhất và được phân bố về mặt địa lý song, trong hai nhóm: những thể thiếu nặng, phát triển sớm, gây tử vong và những thể muộn có tiên lượng tốt hơn. Không được điều trị bệnh nhân chết trong bệnh cảnh tăng amoniac huyết. Trong cả hai trường hợp, chẩn đoán enzym bị đột biến chỉ thực hiện được trong những phòng xét nghiệm chuyên khoa.

#### *Những trường hợp tăng amoniac huyết.*

Những nguyên nhân gây tăng amoniac huyết thì rất nhiều. Những enzym của chu trình urê có nhiệm vụ thủy phân amoniac chuyển tới gan; những đột biến những enzym này ngăn cản sự đào thải amoniac dưới dạng urê. Những đột biến khác những enzym chuyển hóa gây nên tăng amoniac huyết. Đó là: acid glutaric huyết thể II; sự thiếu hoạt tính của enzym *dehydrogenase - những acyl-CoA* chuỗi trung bình; sự không đồng nạp lysine; sự thiếu hụt *3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-CoA-lyase*. Trong xơ gan, hoạt tính những enzym của chu trình urê bị giảm sút, những thay đổi huyết động lực làm cho sự đào thải amoniac khó khăn hơn, sự tăng sinh vi khuẩn ở ruột là nguồn gốc tạo ra amoniac, cuối cùng là thường xuyên chảy máu dạ

dây-tú tràng được tiếp theo sau bằng tái hấp thu đối đảo ở ruột những acid amin và amoniac. Tất cả những bệnh kể trên, bẩm sinh hay mắc phải, có thể trở nên phức tạp với hôn mê tăng amoniac huyết, hôn mê chập chờn, ngất quăng bởi cử động của những chi, bởi tăng thông khí phổi và nhiễm kiềm hô hấp. Hình như những triệu chứng hôn mê tăng amoniac huyết đôi chút khác với những triệu chứng hôn mê gan: hôn mê gan thì tiếp theo suy gan nặng và không chỉ phụ thuộc vào sự gia tăng nồng độ ion amonium mà còn là tăng những chất độc hại không được đào thải ra ngoài.

### 10.3.2. Bệnh do đột biến những enzym thoái biến acid amin có chuỗi nhánh (valin, leucin, isoleucin)

Những acid amin chuỗi nhánh (valin, leucin, isoleucin) có những con đường chuyển hóa phức tạp và đôi chút tương tự nhau. Lượng thừa của chúng được phá huỷ bởi sự chuyển amin, chuyển thành những acid amin ceton chuỗi nhánh. Những acid ceton này bị oxy hóa và khử carbonxyl bởi những enzym *dehydrogenase những acid  $\alpha$  ceton chuỗi nhánh* (những acid  $\beta$  oxonic chuỗi nhánh). Những đột biến enzym này gây nên bệnh nước tiểu có mùi xi-rô cây thích (*sirop d'érable*). Bệnh này khởi phát ít lâu sau khi sinh ra, bệnh nhân không chịu ăn uống, nôn, nhiễm acid ceton, có những cơn ngưng thở, co giật; hoặc khởi phát ở trẻ nhỏ với những rối loạn thuyên giảm hơn, không có nhiễm acid nhưng với mất điều vận động; hoặc cuối cùng, khởi phát ở người trưởng thành những bệnh cảnh thuyên giảm hơn, với những cơn nhiễm acid ceton hoặc mất điều vận động gây ra bởi những sự thay đổi trong chế độ dinh dưỡng. Bệnh có tên gọi như trên vì nước tiểu có mùi rất đặc biệt, hơi ngọt, hơi có mùi ceton, là do sự đào thải những acid hữu cơ chuỗi nhánh. Nồng độ valin, isoleucin, và nhất là của leucin trong máu và nước tiểu rất cao. Những thay đổi mức độ phụ thuộc vào bản chất sự đột biến enzym *dehydrogenase*, enzym này có những thể phụ được mã hóa bởi những gen gần trên những nhiễm sắc thể 12 và 19. Thể bệnh nặng là dạng lếp, nhiễm sắc thể thường. Người ta đã mô tả một thể lâm sàng đáp ứng với điều trị bằng thiamin được dùng làm coenzym cho enzym dưới

dạng pyrophosphat. Leucin là một trong những tác nhân kích thích sự bài tiết inulin. Tăng leucin huyết có thể gây nên sự rối loạn điều hoà chuyển hóa những glucid. Bệnh được điều trị bằng một chế độ nghèo protein, cùng với những loại bột đã được xử lý để chỉ có ít acid amin chuỗi nhánh. Như vậy là có thể phòng ngừa được rối loạn não hoặc gan và đảm bảo cho bệnh nhân sống thêm tương đối lâu.

### 10.3.3. Bệnh về chuyển hóa những acid amin chứa lưu huỳnh

Nhóm những acid amin chứa lưu huỳnh bao gồm methionin, cystein và homocystein. Chứa năng chính của methionin, đặc biệt trong gan, là chất nhường gốc methyl. Mất gốc này, methionin chuyển thành homocystein, thông thường homocystein bị dị hóa do ngưng tụ với serin để chuyển thành một phân tử trung gian gọi là cystathionin mà sau đó được tách rời thành cystein và serin. Mỗi giai đoạn được xúc tác bởi một enzym khác nhau mà những đột biến được thể hiện bằng những phenotyp khác biệt. Enzym ở gan, *methionin-adenosyl-transferase*, đối tượng của những đột biến hiếm gặp, thông thường được phát hiện bởi phân tích những acid amin, chứng minh cho sự gia tăng nồng độ methionin trong máu cũng như trong nước tiểu. Người ta đã cho biết, trong trường hợp này, hơi thở của bệnh nhân hơi hám, khó chịu, do sự hiện diện của dimethyl-sulfoxyd. Sự chuyển hóa của những gốc monocarbon hình như không bị ảnh hưởng.

Những khuyết tật của *cystathionin-synthetase* dạng lạp-nhiễm sắc thể thường (gen trên nhiễm sắc thể 21) tương đối ít gặp (1 trường hợp trên 200 000 đối tượng) trước hết liên quan đến gan và cả óc, những lympho bào, những nguyên bào sợi. Bệnh xuất hiện ít lâu sau khi trẻ mới sinh, biểu hiện chủ yếu bởi sự tích tụ methionin và homocystein trong các mô và những thể dịch. Những triệu chứng rất khác nhau, phụ thuộc trước tiên vào homocystein; acid amin này ở dạng tại các mô liên kết, đặc biệt là trên collagen do collagen có khả năng gắn kết được acid amin này. Gan chịu một tăng gánh mỗ tuần tiến từ từ. Những triệu chứng về mắt rất nghiêm trọng: sai thể thủy

tính do thâm nhiễm những sợi dây chằng bởi homocystein; cận thị; đục thủy tinh thể, đôi khi tăng nhân áp hoặc thoái hóa võng mạc. Homocystein cũng thâm nhiễm những mô xương gây nên loãng xương, những biến dạng xương, ngừng tăng trưởng, đôi khi bị chùng tay vượn. Homocystein độc với những tế bào nhu mô và phát sinh vữa xơ động mạch. Ta có thể gặp hiện tượng chậm trí tuệ, những triệu chứng tâm thần. Bệnh được điều trị bằng những liều cao pyridoxin, có hiệu quả trong một số trường hợp.

#### 10.3.4. Bệnh về chuyển hóa những acid amin khác

Khi tới gan quá nhiều, histidin bị thoái biến bởi *histidase* thành acid urocanic; acid này bị biến chuyển thành acid imidazol-propionic bởi *urocanase* rồi thành formimino-glutamat; chất này luôn sẵn sàng nhường nhóm formimino cho coenzym tetrahydrofolat; coenzym sử dụng nhóm formimino cho sự tổng hợp mà cần tới những gốc monocarbon. Sự đột biến *histidase* gây nên tăng histidin huyết, một sự đột biến lành tính (*Hyperhistidinemia benigna*), đặc trưng bởi sự tăng cao nồng độ histidin trong máu và nước tiểu. Hình như rằng, người ta đã nhầm lẫn khi kết hợp những rối loạn phát triển thân thể và tâm thần vận động với điều kiện đột biến kể trên. Những đột biến của *urocanase* gây dãi ra acid urocanic, hiếm gặp, kèm theo hiện tượng chậm tâm thần và không có rối loạn gan. Người ta phát hiện thấy acid urocanic được đào thải rất cao vào nước tiểu.

Tăng prolin I và II trong máu là do sự đột biến hai enzym của con đường thoái biến prolin trong gan; cả hai sự gia tăng nói trên thuộc dạng lớp nhiễm sắc thể thường. Tuy theo trường hợp, hai bệnh cảnh vừa kể chỉ thể hiện đơn thuần bởi tăng prolin huyết, bởi những rối loạn thận hoặc bởi những rối loạn tâm thần.

Tăng hydroxyprolin niệu do tác nhân thoái biến hydroxyprolin thể hiện chủ yếu bởi tăng hydroxyprolin trong máu và nước tiểu.

Tăng glycin huyết nhưng không gây nhiễm ceton phụ thuộc vào đột biến những enzym của quá trình thoái biến những enzym của quá trình di hóa glycin(glycocol). Bệnh khởi phát hai đến ba ngày sau khi

sinh kèm theo những rối loạn tiêu hóa, ngũ lịm hoặc cơ giật, rối loạn hô hấp. Glycocol có ở trong máu và dịch não tủy với những nồng độ rất cao. Bệnh nhân tử vong trong phần lớn trường hợp. Người ta đã mô tả những trường hợp ít trăm trọng hơn. Tăng tyrosin huyết thể I kéo theo suy gan hoặc xơ gan và thường tổn thận.

### 10.3.5. Bệnh do đột biến những gen mã hóa những protein bình thường được tổng hợp trong gan.

Những tế bào gan bình thường tổng hợp, toàn bộ hoặc một cách trội bất hơn, albumin và những globulin huyết tương nhóm  $\alpha$  và  $\beta$ . Không có sự hình thành và bài tiết albumin (giảm albumin huyết) biểu hiện bởi những phù nề mạn tính ở mắt cá chân. Bệnh giảm albumin huyết được bù trừ bởi sự gia tăng những globulin, tuy nhiên nồng độ toàn phần protein huyết tương vẫn chỉ ở vào khoảng 50g trong một lít. Trong trường hợp này, tốc độ lắng huyết cầu rất cao. Bệnh hạ albumin huyết, dạng nhẹ nhiễm sắc thể thường, mình chứng bởi trạng thái ~~hạ albumin huyết~~ điện di đồ, là kết quả hoạt động của hai gen giống hệt mã hóa albumin. Khi một trong hai gen bị đột biến thì gen này hưởng sự sinh tổng hợp một albumin đồng loại chỉ chứa một dư thừa acid amin khác; điều này cũng đủ để thay đổi diện tích của protein, tức làm thay đổi sự dịch chuyển điện di của albumin. Hiện tượng hóa sinh kỳ lạ này không có kèm theo những triệu chứng bệnh lý. Trước khi viện dẫn bản chất di truyền của một biểu hiện bất thường như vậy thì cần phải kiểm tra xem bệnh nhân đã được điều trị bằng penicillin hay chưa; kháng sinh này gắn kết với một đoạn albumin và cũng làm thay đổi sự di chuyển điện di của albumin.

Haptoglobin là một  $\alpha_2$  globulin phụ thuộc vào nhiều gen liền kề nhau hoặc biến đổi giữa chúng với nhau do lẫn vào sang nhau, tạo nên những nhóm có tính chất di truyền (nhóm huyết thanh). Không có hoàn toàn haptoglobin hoặc giảm haptoglobin huyết thì cực hiếm và không gây ra những rối loạn hiến nhiên. Haptoglobin có khả năng kết hợp chặt chẽ với hemoglobin và phức hợp này rất nhanh



chúng bị cố định và thoát biến bởi những đại thực bào của gan và của những mạch. Như vậy bất cứ trường hợp tan máu nào quá mức trong mạch máu cũng có kèm theo một sự tụt giảm hoặc giảm nhanh nồng độ haptoglobin trong máu và có giá trị chẩn đoán lớn. Ngược lại mọi trường hợp viêm tấy đều có tăng haptoglobin huyết bởi vì haptoglobin ở trong số những protein của giai đoạn cấp tính.

Người ta đã nêu ra vai trò bảo vệ những phế quản của  $\alpha_1$  antitrypsin là chất ức chế lưu hành chủ yếu những *proteinase*;  $\alpha_1$  antitrypsin được tổng hợp và bài tiết bởi những tế bào gan và là thành viên của chủng loại những protein trong giai đoạn cấp tính. Tu sẽ gặp lại sự thiếu hụt  $\alpha_1$  antitrypsin trong bệnh căn của một số trường hợp xơ gan ở trẻ nhỏ.

## 10.4. NHỮNG BỆNH DO TĂNG GÁNH TRONG GAN CỦA NHỮNG PHÂN TỬ VÔ ÍCH HOẶC ĐỘC HẠI

### 10.4.1. Những lysosom gan

Những bào quan này, hình cầu hoặc bầu dục, đường kính từ 0,3 đến 1  $\mu$ m, bao bọc bởi một màng phospholipid không thấm nước, có chức năng phá huỷ những chất vô ích. Bên trong chứa một chất dịch mà độ acid được duy trì bởi những bơm proton có khả năng xuyên qua màng. Những bơm này liên tục bơm những ion  $H^+$  từ bào tương vào trong dịch lysosom. Hơn năm mươi enzym tiêu tan, có khả năng phân huỷ những glucid, lipid và protein, những enzym này có mặt dưới dạng dung dịch ở trong dịch lysosom, chỉ hoạt động ở môi trường acid trong những điều kiện rất khác biệt với những điều kiện thường thấy ở bào tương. Chúng nào tế bào còn sống, những cơ chất của những enzym đó phải được đưa vào trong lysosom để được thoái biến trong chất dịch acid. Khi tế bào đang chết hoặc đã chết, những enzym này có thể hoạt động ở ngoài bào quan. Những lysosom phát triển rất đặc biệt trong gan và thận.

Những phân tử để thoái biến được đưa vào trong các lysosom bằng nhiều con đường: những thụ thể hoặc những chất chuyển vận có khả năng truyền qua màng lysosom bởi một số lớn phân tử. Những

phân tử lớn chui vào trong để được thoái biến, những phân tử nhỏ lại đi ra ngoài để nhập vào bào tương. Một phương thức rất tích cực để nhập nội những phân tử tế bào là sự tự thực. Đây là một cách thực bào trong chất nguyên sinh. Những lysosom phóng ra những chân giả, bao cuốn lấy những phân tử hoặc nhóm phân tử của bào tương, nuốt chúng trong những hốc nhỏ (không bào) và tiêu hóa chúng. Những lysosom còn có thể chiếm bắt những phân tử ở ngoài tế bào bằng sự thực bào thực sự hoặc bằng nội huỷ tế bào. Những sự tách tiêu giải phóng ra một số phân tử có thể tái sử dụng bởi tế bào; những phân tử này quay nhập trở lại bào tương để tham gia vào sự chuyển hóa. Nhưng cũng còn những phân tử không thể thu hồi được (có cấu trúc mà tế bào không sử dụng được); chúng bị huỷ bỏ nhờ vào trạng bị rất phong phú enzym oxy hóa (*oxygenase và peroxydase*) của những lysosom. Những lysosom còn có hoạt tính sinh tổng hợp; chúng bài tiết ra những interleukin 1 và 2 và một số prostaglandin là những chất kiểm soát sự tổng hợp glycoprotein của những tế bào nhu mô. Những dữ liệu trên đây có nghĩa cho những cơ chế khác biệt của những bệnh thuộc ~~lysozym~~ những bệnh này tác hại không những tới gan mà còn cả những thể loại mô khác như mô sụn, mô thần kinh.

#### 10.4.1a. Bệnh của lysosom gan

Khi sự đột biến cản trở sự sinh tổng hợp một phân tử cần thiết thì thông thường sẽ gây nên một chứng bệnh gây tử vong sau khi thụ thai: bệnh sẽ không xuất hiện. Ngược lại, nếu những bệnh gây nên bởi những đột biến enzym của lysosom hoặc bởi những hệ chuyển vận qua màng có chức năng hoạt động trong những lysosom thì những bệnh này tương hợp với một khoảng thời gian sống tương đối dài: cần thiết rằng sự tích tụ những lysosom mang những phân tử không thoái biến phải gây nên những sự ép nèn hoặc những sự huỷ diệt các nghĩa cho sự xuất hiện những triệu chứng bệnh lý và cho thấy rõ tầm quan trọng sinh lý của những con đường thoái biến lysosom. Người ta đã biết những bệnh mắc phải của lysosom. Những chấn thương, thiếu oxy mô, sốc do sự thêm nhập endotoxin vào cơ thể, những công kích

của một số virut hoặc liên cầu, tất cả những điều vừa kể đều gây nên những thoái biến không thuận nghịch của màng lysosom, từ đó dẫn đến những thương tổn bào tương và cái chết của tế bào.

Bệnh Chediak-Higashi, dạng lép nhiễm sắc thể thường, là do sự đột biến một gen mã hóa một protein đặc biệt của màng lysosom, từ đó xuất hiện khuynh hướng kết hợp và sinh ra những lysosom khổng lồ chứa đựng những enzym bình thường, đó là những nguyên nhân gây ra gan to, lách to, phù đại những hạch bạch huyết. Phần lớn những bệnh của lysosom bị gây ra bởi sự đột biến một hoặc nhiều thể loại enzym có ở trong dịch lysosom. Những đột biến này dẫn đến sự tích tụ những chất không được thoái biến. Người ta gọi những bệnh do quá tải này là những bệnh tích lipid mô lưới. Bệnh Pompe, bệnh tích glycogen II, thuộc nhóm những bệnh của lysosom bởi vì là do đột biến *maltase acid* của lysosom. Những lysosom này do cứ tích tụ dần những chất không thể dị hòa và vô dụng nên sinh ajin ra những "thể cận bã" là những chất ngoại lai cho tế bào. Những lysosom đó chứa đầy những lipid (những hình thái myelinic), những sắc tố (bilirubin, lipofuscin) và ferritin.

#### 10.4.1b. Bệnh tích tụ những este của cholesterol

Bệnh này, dạng lép nhiễm sắc thể thường. Bệnh khởi phát muộn, sau năm sinh thứ 10, kèm theo gan to, lách to, và vàng da. Sự thâm nhiễm những mô bởi những este của cholesterol liên quan không những tới gan mà còn với cả màng ruột, lách, những động mạch, những mô liên kết. Những phenotyp của bệnh vừa kể không giống nhau. Chúng phụ thuộc vào những đột biến khác nhau của cùng một enzym.

#### 10.4.1c. Bệnh Niemann-Pick

Bệnh này gây nên bởi thiếu hoạt tính của *sphingomyelinase*, enzym của lysosom: enzym này tách những acid béo ra khỏi những sphingomyelin. Kết quả sự thiếu hụt hoạt tính của enzym này là gan bị thâm nhiễm bởi những lipid đó. Những cận động bất thường đó cũng liên quan tới nhiều cơ quan khác, lách, phổi, thận, hệ thần kinh. Như vậy là một bệnh toàn thân mà người ta phân biệt được ba phenotyp:

- Thể cấp tính, khởi phát trong tử cung hoặc ở tuổi thơ ấu sớm, với gan rất to, những rối loạn tiêu hóa, lách to, những rối loạn thần kinh (như mất phân xạ, nước trương lực, hoặc ngược lại là cứng đờ, co cứng, múa vờn, rối loạn nuốt) mà kèm theo là sự thiếu hụt về phát triển tâm thần vận động, dẫn tới tử vong trong vòng vài năm.

- Thể bán cấp, cũng khởi phát sớm nhưng ít nặng hơn, trong thể này những triệu chứng về phổi có thể nổi trội hơn.

- Thể ở tuổi trưởng thành hoặc thể mạn tính có những triệu chứng thuyên giảm hơn.

Những triệu chứng tỷ lệ thuận với cường độ bất hoạt sphingomyelinase mà sự bất hoạt này phụ thuộc vào vị trí đột biến trong phân tử enzym. Những thể bệnh khác biệt kể trên là kết quả của kiểu cách dạng lớp nhiễm sắc thể thường. Những tế bào bọt (tế bào Niemann-Pick) là những đại thực bào chứa đầy những sphingomyelin đến nỗi bị biến dạng và những khổng bào của chúng làm cho chúng có dạng bọt. Trong 80% trường hợp, khám đáy mắt, thấy một điểm màu đỏ mận ở điểm vàng là nơi những neuron bị chún huỷ. Trẻ nhỏ bị mù và điếc. Những bội nhiễm, đặc biệt bội nhiễm phổi, làm cho bệnh tiến triển nhanh hơn. Trong các thể kể trên, xác định hoạt tính của sphingomyelinase cho thấy sự tụt giảm hoặc không có hoạt tính của enzym. Tuy nhiên người ta cũng đã gặp những thể bệnh có những triệu chứng lâm sàng rất gần gũi mà không phát hiện được sự tụt giảm hoạt tính của enzym.

Những protein màng lysosom được sử dụng trong sự chuyển vận chuyên biệt của từng thể loại phân tử cũng có thể bị đột biến. Những đột biến của chất chuyển vận acid sialic gây nên bệnh Salla.

**Bệnh những tế bào có túi vùi** (bệnh tích mucopolysaccharid và glucolipid II) là do những phân tử enzym mất khả năng nhận biết vị trí của chúng ở trong lysosom bởi vì hệ đánh dấu bằng mannose-6-phosphat của chúng bị hỏng. Khuyết tật này là do đột biến của *UDP-N-acetyl glucosamin-1-phosphotransferase* là enzym dùng cho sự gắn kết mannoeyl-phosphat trong chuỗi phản ứng tổng hợp protein của enzym. Những tế bào tích chứa đầy những hạt tơi đờ (những túi vùi)

trở nên phũ phàng rồi chết. Chẩn đoán xác định dựa vào lượng tăng cao rất nhiều trong huyết thanh những enzym của lysosom như *hexosaminidase*, *iduronat-sulfatase* hoặc *arylsulfatase  $\beta$*  (những enzym này không có thể chui qua màng để vào trong tế bào để từ đó, vào trong lysosom. Chúng ở lại ngoài tế bào)

#### 10.4.2. Những peroxysom

Những bào quan này, hình bầu dục hoặc hình cầu, đường kính từ 0,2 đến 1,5  $\mu\text{m}$ , như vậy là nhỏ hơn lysosom. Chúng có mặt trong tất cả thể loại tế bào, đặc biệt là ở gan và thận của động vật có vú. Chúng có tên gọi như vậy vì là nơi sản sinh và dị hóa của nước oxy già (peroxyd-hydro). Chúng được hình thành, một phần do sự nảy chồi của lưới nội chất nguyên sinh nhân nhiều hơn do sự phân chia peroxysom sẵn có và sau cũng là do được phong phú thêm những protein hoặc những phân tử khác tới từ bào tương; những protein này đã được những peroxysom gắn kết một cách đặc hiệu.

Hơn năm mươi những peroxysom. Một số gắn liền vào màng phospholipid, một số khác có mặt trong chất cơ bản mà thành phần chính xác không được rõ. Trong gan, lượng protein enzym của peroxysom chiếm khoảng 2% toàn bộ lượng protein tế bào. Đại bộ phận những enzym này điều hành sự dị hóa và sự thoái biến những chất được cơ thể coi là bất thường. Dù rằng gan là nơi chứa đại bộ phận peroxysom của cơ thể, những bệnh liên quan đến những bào quan này không bắt buộc phải có triệu chứng học thuần túy của gan, vì rằng, những sản phẩm chuyển hóa bất thường của peroxysom thường khuếch tán ra ngoài gan giải phóng ra những phân tử bất thường vào huyết tương và khởi phát ra những rối loạn tại những cơ quan khác. Phải nói thêm rằng, những peroxysom của những cơ quan khác, đặc biệt của thận, mô thần kinh, nguyên bào sợi, giữ một vai trò không nhỏ. Những khái niệm mà chúng tôi cung cấp ở đây có giá trị chung cho những peroxysom của tất cả các mô.

Những cơ chất cho những enzym của peroxysom, nếu là những phân tử nhỏ, thì khuếch tán qua màng, nếu là những phân tử lớn thì

nhờ vào những hệ chuyển vận xuyên qua màng có tính đặc hiệu và có bản chất protein, như vậy là có thể bị đột biến. Sự chuyển hóa những lipid, rất mạnh, được điều hành bởi những enzym  $\beta$  oxy hóa những acid béo; những enzym này cũng xúc tác những phản ứng giống như những phản ứng của hệ ty thể nhưng là những enzym khác. Phản ứng đầu tiên chuyển trực tiếp những điện tử tách ra khỏi cơ chất tới oxy phân tử do hô hấp cung cấp; phản ứng này gây nên một hao tổn rất mạnh năng lượng, không thu hồi được, có kèm theo sự hình thành nước oxy già là một độc chất. Những acid béo và những chất đa nối đôi (những acid béo có nhiều dây nối đôi của những lipid trong não), eicosanoid (những prostaglandin, leucotrien), những được phẩm có nhiều dây nối đôi phức tạp và những chất "ngoại vật sinh học" (xenobiotic) do thức ăn hoặc môi trường đưa vào cơ thể và có khả năng gây ngộ độc, thậm chí gây ung thư - những chất vừa kể - có lợi thế là có những enzym  $\beta$  oxy hóa đặc biệt ở trong peroxysom nhưng chúng lại ít bị biến đổi trong ty thể hoặc ngay chính chúng lại có thể ức chế những phản ứng oxy hóa ở ty thể. Một trong những giai đoạn bình thành những muối mật từ cholesterol xảy ra trong peroxysom gan. Những peroxysom thoái biến một số chất chứa nito. Chúng chứa những *D-amino-acid-oxydase* là những enzym sử dụng oxy phân tử và tạo nên những acid cetonic (chất osonic) amoniac và nước oxy già. Người ta không biết được vai trò thực sự của những enzym này bởi vì bình thường những tế bào không thể có những acid amin nhóm D là những chất không hợp sinh lý đối với những động vật có vú, ngoại trừ những tế bào gan là có thể nhận được những acid loại này từ thức ăn (là những loại acid amin do những vi khuẩn tạo thành). Một số phản ứng thoái biến những acid amin nhóm L, sinh lý phù hợp, xảy ra vừa ở trong bào tương, vừa ở trong peroxysom. Chẳng hạn sự đi hóa L-lysine xảy ra theo hai con đường. Phản ứng xảy ra tại những peroxysom tạo nên acid pipercolic. Có những enzym thuộc nhóm những *amino transferase (transaminase)* trong những peroxysom này. Những enzym này tham gia vào sự đi hóa hydroxyprolin, ethanolamin và glycerol. Sự đột biến những *transaminase* vừa kể gây tăng acid osalic niệu thể I.

Phần lớn sự oxy hóa được xúc tác bởi những enzym trong peroxysom; những phản ứng này sử dụng oxy phân tử và không sử dụng coenzym NAD' thông thường có trong bào tương. Kết quả là năng lượng thoát ra từ những phản ứng này mất đi dưới dạng nhiệt và hình thành nước oxy già độc đối với cơ thể và phải được phân huỷ bởi catalase có nhiều trong chất cơ bản của peroxysom. Nước oxy già cũng có thể được sử dụng bởi catalase hoặc bởi những peroxylase để oxy hóa những cơ chất ví dụ như alcohol etylic hoặc formaldehyd. Gốc tự do peroxyl độc đối với tế bào có thể được hình thành. Gốc tự do này bị phân huỷ bởi những enzym thuộc nhóm superoxyd dismutase, đặc biệt là superoxyd dismutase chứa đồng và kẽm của những peroxysom nguyên bào sợi và của những tế bào gan. Trong phản ứng này vẫn còn sản sinh ra nước oxy già. Nếu catalase đủ mạnh để phân huỷ nước oxy già thì những tế bào được bảo vệ. Không xảy ra như vậy nếu tế bào không chứa catalase. Trong trường hợp này, gốc superoxyd phản ứng với ion sắt 2 (nếu ion này có mặt trong mô) để hình thành gốc tự do hydroxyl, gốc nguy hiểm nhất trong những gốc tự do; gốc hydroxyl có thể huỷ hoại rất nhiều <http://www.nhiho.com>

Trong quá trình xảy ra những phản ứng oxy hóa để phân huỷ và loại bỏ những chất "ngoại vật sinh học" (xenobiotic) thường hình thành những epoxyd là những chất được đặc trưng bởi sự hiện diện một cầu oxy giữa hai nguyên tử carbon liền kề; những epoxyd này phản ứng hoặc với những acid nucleic, hoặc với những protein tạo nên những vết cắt là nguyên nhân của những sửa chữa bất thường, từ đó xuất hiện nên những đột biến và ung thư trong trường hợp thứ nhất (phản ứng với acid nucleic) hoặc hình thành những chất độc trong trường hợp thứ hai (phản ứng với protein). Những peroxysom chứa những epoxyd-hydrolase có khả năng chuyển những epoxyd thành diol (hai nhóm alcohol trên hai nguyên tử carbon liền kề) bằng cách gắn kết với một phân tử nước.

#### tổ 4.2a. Những bệnh của peroxysom gan

Phạm vi những hỗn loạn gây ra bởi những bất thường của những peroxysom chứng minh cho thấy tầm quan trọng sinh lý của những bào quan này, cho đến nay ít được nghiên cứu. Trong những

bệnh toàn thân do thiếu những peroxysom hoặc do hoạt tính yếu kém của chúng, phải kể tới **hội chứng não - gan - thận Zellweger** (dạng lớp nhiễm sắc thể thường) là bệnh trầm trọng hơn cả. Bệnh Zellweger khởi phát ở phổi và tiếp tục ở trẻ còn bú. Bệnh thể hiện bằng sự loạn dạng sọ - mặt, trán có hình tháp, thóp trước rất rộng, phía trên những hốc mắt lồi ra, có nếp quặt ở mắt, dài tai biến dạng, rối loạn thính giác, bệnh võng mạc, đục thể thủy tinh, suy gan (với gan to và xơ hóa gan), u nang thận, rối loạn não, đào thải vào nước tiểu những acid dicarboxylic bất thường. Có thể xảy ra sự tích tụ ở gan acid phytic là dẫn xuất của phytol, thành phần của chlorophyll; acid phytic bình thường thoái biến trong peroxysom. Tuy nhiên sự tích tụ acid này quan trọng hơn nhiều trong bệnh Refsum. Trong tất cả các tế bào các cơ quan bị tổn thương, không có những peroxysom hoặc chỉ có với số lượng rất ít và không hoạt động. Tử vong xảy ra ở tuổi nhỏ.

Tăng acid pipercolic huyết là do sự thoái biến không đầy đủ lysin theo con đường của những peroxysom. Chứng bệnh này thể hiện bằng những cơn nhiễm acid kết hợp với những rối loạn trầm trọng tăng trưởng và với hình thái tương tự như trong hội chứng chung mô tả trên đây.

#### 10.4.2b. Sự tăng sinh những peroxysom bị kích thích bởi những phương tiện dược lý

Sự tăng sinh những peroxysom là do **cảm ứng**. Người ta gây nên một sự tăng mạnh số lượng những peroxysom có trong một tế bào bằng tác động của một số dược phẩm thuộc những họ hóa chất khác biệt. Số những peroxysom có trong tế bào càng nhiều thì sự thoái biến những lipid càng mạnh. Trong điều trị người ta lợi dụng tác động này nhằm chống chọi lại chứng tăng lipid huyết. Trong những dược chất có khả năng hoạt hóa sự hình thành những peroxysom, trước tiên phải kể những dẫn xuất của fibrat (clofibrat bezafibrat, fenofibrat, nefenopin). Tiếp sau là dẫn xuất của những acid béo có chuỗi dài thay thế (dẫn xuất của acid hexadecadienoic, alkyl - thioacid, acid béo perfluor, phthalat và những dẫn xuất của adipat). Những chất này độc, với liều cao chúng gây ung thư gan ở chuột.



Cơ chế hoạt động của những chất gây tăng sinh peroxysom thì không được biết rõ. Một số gen mã hóa đối với những enzym của những bào quan này phụ thuộc vào một yếu tố đặc hiệu kiểm soát sự phiên mã gọi là yếu tố hoạt hóa tăng sinh peroxysom PPRE; một protein gọi là thụ thể hoạt hóa peroxysom PPAR sẽ tới gắn lâu yếu tố PPRE. Chất LT - B4 và một số được chất nêu trên đây kết hợp với yếu tố phiên mã PPAR để hoạt hóa chất này. Hệ thống này kích thích đặc biệt sự phiên mã những enzym oxy hóa những acid béo đơn chuỗi, có nhánh ghép hoặc được khử bão hoà cũng như đối với cả những nhánh bên của cholesterol. Sự sinh tổng hợp PPAR được hoạt hóa rất mạnh bởi acid retinoic - 9 - cis nhờ trung gian của thụ thể RXRa của nó. Những tác nhân gây nên sự tăng sinh peroxysom có những hiệu lực rất lạ lùng tương tự như hiệu lực của những hormon tuyến giáp; những hormon này có tính chất làm hạ lipid huyết bằng cách ức chế sự hình thành VLDL bởi gan và hoạt hóa sự tiêu mỡ của những dự trữ mỡ. Tuy nhiên những chất này (tức những chất gây tăng sinh peroxysom) không gây nên gia tăng nồng độ hormon tuyến giáp trong huyết tương và không nhắc lại tất cả những hiệu lực của những hormon này đặc biệt là không hoạt hóa sự sao chép gen của hormon tăng trưởng.

## 10.5. NHỮNG BẤT THƯỜNG TRONG CHUYỂN HÓA NHỮNG SẮC TỐ MẠT

### 10.5.1. Vàng da có bilirubin không liên hợp

Chúng được gây nên, hoặc bởi một khuyết tật của sự tiêu tẩm bilirubin gắn với albumin, nghĩa là bởi khuyết tật về cấu trúc của một thụ thể màng tế bào gan, hoặc bởi thiếu hoạt tính của *glucuronosyl-transferase*. Những trường hợp vàng da này ít nguy hại hơn những vàng da tan máu cấp, bởi vì bilirubin được hình thành ít hơn, bởi vì sắc tố không có khuynh hướng tích tụ trong các mô và bởi vì những đối tượng mắc bệnh muộn hơn khi mà hệ thần kinh của họ bị myelin hóa. Sau vài tuần, mô này không còn bị tổn hại bởi sự thâm nhập của bilirubin không liên hợp. Một đặc tính âm tính quan trọng, trong bất cứ thể loại vàng da này (có bilirubin không tan trong nước) là người ta không tìm thấy sắc tố này trong nước tiểu.

Hai protein của gan để gắn kết albumin vào màng tế bào gan và để vận chuyển bilirubin trong bào tương thì có thể bị đột biến làm giảm hoặc loại bỏ khả năng vận chuyển của chúng. Trong trường hợp này, bilirubin nhập vào gan khó khăn, có khuynh hướng tích tụ lại trong huyết tương và lắng đọng lại ở những mô; bệnh nhân mắc chứng vàng da mạn rất vừa phải, không có những rối loạn nào khác. Người ta gộp những trường hợp này vào tên gọi là **hội chứng Gilbert**, đặc trưng bởi chứng vàng da vừa phải, chịu đựng tốt, và có bilirubin phản ứng gián tiếp. Một số trường hợp của hội chứng Gilbert được gán cho sự đột biến enzym *UDP glucuronosyl - transferase*. Những trường hợp đột biến khác làm cho enzym này hoàn toàn hoặc phần nào mất hoạt tính thì thể hiện bằng những phenotyp khác nhau. Trong một trường hợp tương đối nặng, được gọi là **hội chứng Crigler - Najjar typ I** và trong một trường hợp khác, được gọi là **hội chứng Crigler - Najjar II**. Đó là những trường hợp vàng da mạn. Trường hợp thứ nhất hiếm gặp, nhiễm sắc thể thường khởi phát ngay sau khi sinh và có thể gây ra những rối loạn thần kinh. Liệu pháp ánh sáng <http://www.scribd.com> thành hai bán phần hoà tan được là một trị liệu hàng đầu cho thể vàng da này. Hội chứng Crigler - Najjar II, dạng lép nhiễm sắc thể thường, hoặc dạng trội tuý trường hợp, lại lành tính. Rất ít khi nguy hại tới não. Hai mức độ nguy hiểm của những hội chứng Crigler - Najjar phụ thuộc vào vị trí đột biến enzym *UDP - glucuronosyl - transferase*.

Cũng một enzym *UDP - glucuronosyl - transferase* này có nhiệm vụ bình thường là gắn ghép hai phân tử acid glucuronic vào những phân tử khác, đặc biệt trong những trường hợp những phản ứng khử độc.

Chẳng hạn enzym *UDP - glucuronosyl - transferase* gắn acid glucuronic vào gardenal nhằm thải loại chất này. Những phản ứng liên hợp này có chủ đích là để tăng cường độ hoà tan của những phân tử đã được biến đổi như vậy. Enzym có thể cảm ứng được khi ghi đơn cho thuốc bằng những liều cao gardenal thì sự sao chép gen được tăng cường. Chính vì vậy mà hàng ngày người ta cho những bệnh nhân mắc hội chứng Crigler Najjar II một liều cao nào đó chất barbituric để kích thích những phản ứng glucuronosyl liên hợp.

### 10.5.2. Vàng da có bilirubin liên hợp nguồn gốc gan

Một số trường hợp vàng da có bilirubin liên hợp, tức loại bilirubin tan trong nước và bài xuất bởi nước tiểu, thì phụ thuộc vào những đột biến protein vận chuyển nội tế bào hoặc protein màng tế bào gan. Hội chứng **Dubin - Johnson**, dạng lép nhiễm sắc thể thường, thường không có triệu chứng, hay gặp ở những người Do Thái gốc Ba Tư (Irắc), ở cả hai giới, tuổi dậy thì, với những triệu chứng đau bụng, gan lách to, cảm giác mệt mỏi. Gan bị thâm nhiễm dần dần bởi một chất màu đen, bản chất chưa được biết rõ, có thể gắn với những melanin. Protein đột biến được sử dụng vừa để vận chuyển bilirubin liên hợp tới mật cũng như để vận chuyển chính sắc tố này. Ở phụ nữ những triệu chứng gia tăng khi họ uống thuốc ngừa thai. Sự bài xuất coproporphyrin I niệu gia tăng.

**Hội chứng Rotor**, rất hiếm gặp, bao gồm vàng da nhẹ, có bilirubin cho phản ứng trực tiếp trong máu, với rất ít rối loạn kèm theo, chỉ có sự bài xuất bất thường chất màu bromosulfon - phtalein bởi gan. Vị trí khuyết tật ~~chưa được biết rõ~~, có thể là ở nơi một protein có chức năng dẫn chuyển tới những tiểu bào mật đồng thời cả bilirubin lẫn bromosulfon - phtalein. Những cách thức chuyển giao gen còn cần phải được xác định.

Nguyên nhân chủ yếu của vàng da với bilirubin cho phản ứng trực tiếp nguồn gốc ở gan, dĩ nhiên liên quan đến những viêm gan do virus mà chúng tôi sẽ mô tả dưới đây.

### 10.5.3. Vàng da sau gan

Người ta gọi như vậy những trường hợp vàng da do tắc nghẽn. Chúng xảy ra khi những đường dẫn mật bị tắc nghẽn bởi một sỏi mật hoặc bị nén ép bởi một khối u (như trong ung thư kinh điển đầu tụy, khối u bao quanh ống mật chủ mà từ đó mật chảy xuống ruột). Trong trường hợp này, bilirubin liên hợp trong gan, ù ngược vào huyết tương gây tăng rất cao nồng độ trong máu. Những triệu chứng liên quan tới bilirubin gần giống với những triệu chứng mà ta vừa xem xét trong trường hợp trên đây. Có tăng nồng độ bilirubin trong máu và có rất

nhiều trong nước tiểu. Nếu tắc nghẽn rất chặt thì phân bọt máu. Khác với những trường hợp vàng da kể trên, nhiều chất khác bình thường được vận chuyển bằng mật cũng ứ ngược vào máu, và tham gia vào triệu chứng học của bệnh. Những muối mật, bắt nguồn từ sự dị hóa của cholesterol đang lẽ trôi ruột, lại phát tán khắp nơi trong cơ thể. Tới da chúng đọng lại ở đầu các dây thần kinh và gây nên ngứa.

#### 10.5.4. Sự hình thành bilirubin tại chỗ

Một trường hợp đặc biệt là sự "sinh mật" tại chỗ, xảy ra ở những mô sau một cú đập hoặc va chạm. Những mạch bị vỡ ra và do những điều kiện lý - hóa bất thường tại chỗ, nên những hồng cầu của vùng đó bị tiêu tan. Phần hem của chúng bị oxy hóa tức thời hoặc bởi những *oxydase* không đặc hiệu có mặt trong những peroxysom. Như vậy trước tiên xuất hiện trên dịch, dịch này có màu đỏ do hem, rồi màu xanh do biliverdin, cuối cùng màu vàng do bilirubin. Người ta nhận ra rằng đó là những máu sắc mà một vùng bầm máu thể hiện trong quá trình liền sẹo. ~~Quá trình này không liên quan~~ thành hai bán phần bởi một *oxydase* của mô và những "dipyrrol" này, dễ tan hơn, được loại bỏ dần dần khỏi dòng máu, do đó mô quay trở lại màu sắc bình thường.

## 10.6. VIÊM GAN

### 10.6.1. Những thể loại viêm gan cấp khác nhau

Trước tiên ta có thể phân biệt vàng da do virus và vàng da do nhiễm độc. Trong cả hai trường hợp, hình như rằng, những cơ chế miễn dịch bệnh lý của bệnh, mặc dù hiện nay chưa được biết rõ, giữ một vai trò hàng đầu về sinh lý bệnh học của chứng bệnh. Dù rằng dưới ỉt của từ ngữ hepatitis về lý thuyết thì đồng nghĩa với trạng thái viêm tấy, trạng thái này vẫn ít nhiều bị che lấp trong nhóm những bệnh này. Thật vậy, những dấu hiệu sinh học khách quan nhất của viêm tấy là sự gia tăng những protein huyết tương trong pha cấp tính lại vắng mặt do sự suy yếu của những quá trình tổng hợp ở gan. Những dấu hiệu lâm sàng bị lấn át bởi trạng thái suy gan có kèm

theo những rối loạn tiêu hóa cùng với một vài hội chứng nhiễm khuẩn như sốt nhẹ hoặc nhức đầu. Thông thường hội chứng vàng da mô tả trên đây, là dấu hiệu chủ yếu, lại không xuất hiện trong viêm gan không vàng da.

Một số lớn virus đã tỏ ra có hướng tính đối với những tế bào gan (bảng 10.1)

**Bảng 10.1**

Những virus có khả năng gây viêm gan
Virus viêm gan A, B, C, D, E, G
Virus viêm gan ecpat (virus mụn rộp)
Virus Epstein – Barr
Virus thủy đậu
Adeno virus
Virus sởi
Cytomegalo virus (virus cự bào)
Virus bệnh J. hassa
Virus Ebola
Virus sốt vàng
Virus Coxsackie

Một số thể viêm gan, triệu chứng học giống hệt lại có nguồn gốc tự miễn không do virus. Rất nhiều chất độc, đặc biệt là những dược phẩm, gây viêm gan mặc dù là viêm gan do nhiễm độc, không do nhiễm khuẩn, lại vẫn có những triệu chứng giống như trong viêm gan tự miễn, gây khó khăn cho chẩn đoán (bảng 10.2)

Bảng 10.2

Những dược phẩm có thể gây viêm gan
<i>Hoại tử trung tâm tiểu thùy</i>
Acêtoaminophen
Halothan
Isoniazid
Metyl - DOPA
Tetracyclin
Ứ mật
Steroid có chuỗi ngang ở C17
Chlorpromazin
Erythromycin
Captopril
Chlopropamid
Sudilac
<i>Viêm gan hỗn hợp</i>
Phenytolín
<a href="https://www.adshareit.com">https://www.adshareit.com</a>
Allopurinol
Phenylbutazon
Sulfonylurée

### 10.6.2. Viêm gan virus

Triệu chứng học lâm sàng đều giống nhau cho bất cứ chủng loại virus nào có liên quan. Sau khi bị lây nhiễm, là một giai đoạn khởi phát, dài ngắn khác nhau, bao gồm những triệu chứng tâm thường, cường độ tăng dần, biếng ăn, buồn nôn, đôi khi nôn, sốt vừa phải, đau cơ, đau khớp. Xuất hiện giảm bạch cầu. Chẩn đoán rõ dần khi phát hiện vàng da nhẹ kết mạc, nước tiểu màu nâu rượu bia và phân bọt màu. Chẩn đoán được xác định bởi sự gia tăng mạnh hoạt độ những *aminotransferase* huyết thanh. Những virus này tiêu huỷ mạnh tế bào mà những cơ chế thuộc phạm vi miễn dịch hơn là trực tiếp. Từ thời điểm mà sự miễn dịch đã được thiết lập, bắt đầu một sự thâm nhập những lympho bào T độc hại với tế bào; những lympho bào T độc

hại với tế bào; những lympho bào này nhận biết và phá huỷ những tế bào bị virus thâm nhập. Những lympho bào tử thần, những đại thực bào, những bạch cầu đa nhân ưa eosin thâm nhập vào những thương tổn, tiết ra những cytokin và chemokin, những chất này lôi kéo và hoạt hóa các tế bào khác. Sau một thời gian, nội cấu trúc của những tế bào gan bị phá huỷ và rối loạn hoàn toàn. Đó là trường hợp của màng những tiểu quản và của hệ bài tiết chất bilirubin liên hợp chứa đựng trong tế bào. Những màng bào tương không còn khả năng lưu giữ lại những protein hoà tan trong bào tương; những protein này phát tán ra khỏi những tế bào. Những enzym của gan, đặc biệt là những *amino transferase*, được sử dụng như là những dấu ấn của sự tiêu huỷ tế bào vì kỹ thuật dùng enzym để định lượng chúng có độ nhạy tốt. Cần lưu ý rằng những enzym mà bình thường gắn với những vật thể hữu hình của tế bào chẳng hạn những enzym của ty thể, của vi tiểu thể, của nhân, hầu như hoàn toàn ở trong khung xương tế bào. Như vậy, những isoenzym của *amino transferase* gắn ghép với vi tiểu thể rất hiếm khi xuất hiện trong huyết tương.

Một tính chất đáng chú ý khác là sự chống kháng lại của enzym *glucuronyl transferase* đối với những phá huỷ kể trên vì enzym này gắn ghép với các tiểu vi thể. Có một ngoại lệ, trong viêm gan do virus D, enzym này giữ nguyên hoàn toàn hoạt lực và trong quá trình viêm gan, luôn luôn liên hợp với bilirubin để hình thành bilirubin glucurono liên hợp. Do tổ chức tế bào bị rối loạn, bilirubin glucurono liên hợp không tới được những đường mật, ù ngược lại vào huyết tương mà trong đó bilirubin có thể được lưu hành không bị gắn chuyển vận cùng albumin và cho phản ứng Van den Bergh trực tiếp, rất đặc hiệu của viêm gan. Bilirubin này nhuộm màu những mô và đi qua thận, thận bài tiết một phần lớn do hoà tan trong nước. Như vậy nước tiểu có màu vàng đậm nhưng ngược lại phần lại mất màu, nom giống như mất tốt. Như ta có thể tiên đoán, những tổn thương nặng tế bào gan gây ra sự suy gan - tế bào mà người ta có thể định nghĩa là tổng thể những biểu hiện liên quan đến sự suy giảm hoặc sự ngưng những hoạt động của tế bào gan.

Một đặc điểm đáng chú ý khác của chứng bệnh là khả năng phục hồi hoàn toàn của mô gan sau khi bị tổn thương như vậy. Những yếu tố sinh trưởng liên đới trong hiện tượng này còn chưa được nghiên cứu. Trong những trường hợp tốt nhất, những tế bào gan khôi phục lại cấu trúc của chúng trong vài tuần và chấm dứt vàng da.

#### 10.6.2a. *Virut viêm gan A*

Virut viêm gan A, họ hàng với những virut đường ruột, chỉ có một sợi ARN, rất bền vững với nhiệt và những dung môi hữu cơ. Virut này lây truyền qua đường tiêu hóa, xuất hiện trong những tế bào gan sau khoảng 15 ngày, chỉ được thể hiện bằng một protein duy nhất bởi những hệ tổng hợp protein trong vật chủ. Protein này được enzym tách thành nhiều protein. Hai trong số protein này là những enzym (một *replicase* và một *helicase*) cho phép chúng tự nhân đôi. Những triệu chứng đầu tiên xuất hiện bốn tuần sau khi bị lây nhiễm cùng với sự xuất hiện đồng thời những kháng thể. Cơ chế của sự tiêu tan quan trọng những tế bào gan chưa biết rõ, hình như phụ thuộc vào sự can thiệp của những lympho bào T, độc với tế bào, tìm cách huỷ diệt virut trong tế bào gan. Virut A chỉ tự nhân lên trong một khoảng thời gian tương đối có giới hạn và cuối cùng tự nhiên biến mất khỏi cơ thể bệnh nhân.

#### 10.6.2b. *Virut viêm gan B*

Virut viêm gan B là một virut có 2 sợi ADN được bao quanh bởi những protein của màng HBsAg; những protein này được bao bọc bởi một màng lipid mà chính màng này lại được bao bọc bởi protein HbcAg. Bên cạnh phân tử ADN, ở bên trong, có một *ADN polymerase* được sử dụng cho sự nhân đôi virut trong những tế bào vật chủ. Sự lây nhiễm xảy ra do tiếp xúc với máu bị lây nhiễm (nhân viên y tế) hoặc do quan hệ tình dục. Sự lây truyền từ mẹ sang thai nhi là có thể. Virut xâm nhập vào những tế bào gan, những bạch cầu đơn nhân to, những tế bào của tuỷ xương, của lách, của tụy và của thận. Vào tới nhân của tế bào gan, ADN của virut ra khỏi vỏ bọc protein lipid và



nhờ vào chính hoạt tính polyme hóa của nó mà hình thành một vòng khép kín. ADN của virus có thể được phiên mã thành ARNm bởi hệ của vật chủ hoặc tồn tại ở trạng thái *microchromosom* virus trong một thời gian không xác định. Virus cũng có thể hoà nhập vào bộ gen. ARNm được dịch mã thành những protein có khả năng kết hợp với ADN virus khi virus đi ra ngoài nhân tế bào. Một số những protein này ra khỏi tế bào gan và lưu hành trong huyết tương. Đây là một virus rất đặc hiệu của loài người. Chỉ những con tinh tinh, gorila (khi dạng người), macmot, là nhạy cảm với virus B.

Những triệu chứng lâm sàng chỉ xuất hiện khi phản ứng miễn dịch của vật chủ được khởi động. Phản ứng này bắt đầu bằng sự thâm nhập vào nhu mô gan bởi những lympho bào T độc với tế bào và bởi những hỗ trợ bào - nhận diện được kháng nguyên H<sub>bs</sub>Ag và phản ứng miễn dịch được biểu thị bằng sự hiện diện của những kháng thể được phát triển để chống lại một số protein của virus. Những lympho bào huỷ diệt những tế bào mang virus, gây nên sự tiêu tan tế bào. Những interferon cảm ứng *antiviral interferonase*: enzym này huỷ diệt những ARNm của virus. Trong một số trường hợp, phản ứng miễn dịch rất mạnh gây vàng da đột ngột. Trong rất nhiều trường hợp, một sự đáp ứng miễn dịch đối với những kháng nguyên được thiết lập. Virus tự nhân đôi cũng nhập độ với ADN của vật chủ. Bệnh trở nên mạn tính hoặc, trong trường hợp tối nhất, bệnh nhân trở nên người lành mang virus. Tiêm chủng cho những đối tượng có nguy cơ cao là phương thức phòng bệnh rất tốt.

#### 10.6.2c. Virus viêm gan D

Virus viêm gan D đi kèm với virus viêm gan B để cùng thâm nhập vào cơ thể bằng con đường tiếp xúc do máu và sử dụng protein H<sub>bs</sub>Ag của máu để hình thành vỏ bọc của chính nó. Virus D có hai sợi ARN nằm trong một vỏ bọc hình thành bởi protein H<sub>bs</sub>Ag, một lớp lipid và một protein gọi là kháng nguyên D. Sự lây nhiễm đồng thời bởi những virus B và D gây viêm gan nặng, đôi khi đột ngột nhưng không thường gây biến chứng viêm gan mạn và xơ gan như

trong viêm gan B đơn thuần. Những kháng thể hình thành ở bệnh nhân để chống lại virus D thuộc nhóm những IgM. Có thể rằng những kháng thể này gây tiêu tan tế bào. Ngược lại với những gì đã xảy ra trong những thể viêm gan khác, chúng có khả năng phản ứng chống lại và ức chế enzym *glucuronyl - transferase*; thành thử trong viêm gan D một phần bilirubin huyết thanh không được glucuronyl liên hợp, do đó cho phản ứng gián tiếp như bilirubin của viêm gan tiêu máu.

#### 10.6.2d. Virus viêm gan C

Virus viêm gan C có một sợi đơn ARN chứa đựng trong một vỏ bọc protein - lipid và chúng tổ có khả năng biến dị gen lớn. Đôi khi người ta gọi nó là "virus không A không B". Lấy nhiễm bằng đường ngoài ruột hoặc bằng quan hệ tình dục và không được xác định trong 30% trường hợp. Virus C giống virus của sốt vàng da do cấu trúc hợp thành của nó. Vào tới tế bào, virus C có thể sử dụng ARNm để tổng hợp một protein gọi là kháng nguyên  $\delta$ ; kháng nguyên này có nhiều chức năng (hoạt hóa sự phân đôi virus, bảo vệ ARN, hình thành vỏ bọc của virus). Virus C cũng sử dụng *ADN polymerase* của vật chủ (về phương diện hóa sinh thì đây là một hiện tượng đặc biệt chuyển hướng về chức năng và lưu gạt về cấu trúc). Hơn phân nửa bệnh nhân viêm gan C trở nên người mang mạn tính virus C và có thể chuyển thành xơ gan. Một phương thức tiêm phòng chống virus C đang được nghiên cứu.

#### 10.6.2e. Virus viêm gan E

Virus này được lây truyền qua đường tiêu hoá do nước hoặc thực phẩm bị nhiễm bẩn. Những đợt dịch nhỏ đã xảy ra, liên quan đến các đối tượng trẻ. Viêm gan E tương đối lành tính, ngoại trừ đối với phụ nữ có mang thì viêm gan E thường gây ra suy gan cấp.

#### 10.6.2f. Virus viêm gan G

Đây là một nhóm virus mới được tìm thấy (đanh sách chưa kết thúc) ít nhiều tương tự virus C, những virus G có thể gây phức tạp cho những bệnh lây nhiễm virus B và C.

### 10.6.3. Viêm gan không vàng da và viêm gan đột ngột

Trong một số trường hợp tổn thương các tế bào gan bởi virus ít gây tiêu tan tế bào; những *aminotransferase* huyết thanh không tăng nhiều; những triệu chứng chung tương đối là thứ yếu và không có vàng da. Chẩn đoán lại là "cúm" trừ khi bệnh cảnh chứng bệnh không bị bỏ qua. Người ta giải thích không rõ nguồn gốc của hình thái bệnh này, cho rằng là do một phản ứng miễn dịch yếu hơn so với hình thái vàng da. Có thể vì lý do này mà hình như tần số của những trường hợp viêm gan mạn sau khi bị viêm gan vàng da cao hơn so với trong viêm gan vàng da.

Viêm gan đột ngột đại diện cho vấn đề sinh lý bệnh học ngược lại: tại sao một số trường hợp viêm gan, sau một thời gian khởi phát thông thường, lại chuyển sang rất nặng, hoặc như là, tại sao một số trường hợp viêm gan lại lập tức rất nặng, ngay từ ngày đầu đã nguy hiểm tới tính mạng của bệnh nhân? Vàng da rất nhiều với kèm theo là những triệu chứng toàn thân rất dữ dội, là những triệu chứng bệnh não và những triệu chứng *chứng viêm não màng não*. Yếu tố chính của căn nguyên được biết là do lây nhiễm đồng thời bởi những virus B và D. Lây nhiễm bởi virus C thì hiếm khi có kèm theo viêm gan đột ngột.

### 10.6.4. Viêm gan tự miễn

Người ta đã biết ba thể loại gọi là viêm gan tự miễn 1, 2, 3, tùy theo bản chất những kháng thể lưu hành. Viêm gan tự miễn 1 hoặc viêm gan giống lupus xảy ra đối với những người lớn từ 20 đến 50 tuổi, đặc trưng bởi sự hiện diện của những kháng thể kháng nhân hoặc kháng ty thể. Bệnh này xảy ra ở những đối tượng chủ yếu thuộc nhóm HLADR3 bên Châu Âu, HLADR 4 bên Nhật Bản. Người ta vẫn chưa biết được danh tính của kháng nguyên khởi động và kháng nguyên này tương ứng với tự kháng nguyên nào? Tần số xảy ra đối với những thương tổn tự miễn kết hợp khác với viêm tuyến giáp, viêm khớp, phát ban ở da, cho phép nghĩ rằng những bệnh cảnh này thường là những bệnh toàn thể. Người ta đã gợi ý rằng, một tổn thương trước đây bởi viêm gan C không có triệu chứng lâm sàng có thể là khởi điểm của tính tự miễn.

Viêm gan tự miễn 2 tấn công những đối tượng trẻ hơn so với trường hợp kể trên và chuyển nhanh sang xơ gan. Những tự kháng thể nhận dạng được nhiều vị trí thuộc vị tiểu thể của gan và thận. Người ta đã phân lập được một kháng nguyên xác định; đó là một sắc tố tế bào P<sub>450</sub> (P<sub>450</sub>JID6) ở bề mặt màng tế bào, như vậy là dễ tiếp xúc với những tế bào của hệ miễn dịch. Một trong những chức năng của những sắc tố tế bào P<sub>450</sub> là oxy hóa những chất độc hoặc chất ngoại lai, đặc biệt là những dược phẩm; người ta mới nghĩ rằng yếu tố khởi đầu của sự tự miễn này là sự gắn ghép một phân tử ngoại lai với sắc tố tế bào làm biến đổi cấu trúc không gian của sắc tố tế bào đến mức tạo thành một đích cho hệ miễn dịch.

Viêm gan tự miễn 3 phụ thuộc vào sự hình thành những kháng thể kháng một kháng nguyên hoà tan của gan, cũng tìm thấy trong thận và có thể đó là một cytokeratin.

#### 10.6.5. Viêm gan nhiễm độc

Chức năng giải độc của gan bị suy giảm bởi tất cả các tế bào gan. Những dược phẩm là những chất ngoại lai, chịu tác động của những phản ứng giải độc ở gan làm giảm nhanh chóng hoạt lực của chúng. Khi những biến đổi ở gan làm xuất hiện những chất độc thì có thể xảy ra sự tiêu tan những tế bào nhu mô. Và lại, không chỉ riêng những dược phẩm là những chất độc có liên can.

Những tế bào gan sử dụng hai nhóm quá trình để vô hiệu hóa những phân tử độc hại và để đào thải chúng:

- Sự oxy hóa làm xuất hiện trên phân tử những nhóm hydroxyl hoặc carboxyl thấm nước được. Những enzym thuộc thể loại những sắc tố tế bào P450 giữ một vai trò lớn trong quá trình này. Những enzym này tác động chủ yếu lên những steroid và những phân tử có nhân vòng.

- Sự liên hợp tạo nên sự gắn ghép những gốc khác nhau vào những phân tử độc đã trở nên hoà tan trong quá trình oxy hóa. Acid glucuronic, glutathion, glycoeol, acid glutamic, sulfat được gắn vào

phân tử cần được hoá tan nhờ sự can thiệp của những enzym đặc hiệu như trong trường hợp đã nói trên đây về sự đào thải bilirubin. Enzym *glycuronyl-transferase* tác động không chỉ riêng với bilirubin mà còn trên nhiều phân tử khác, điều này có nghĩa là trong trường hợp viêm gan (ít nhất không phải là viêm gan D) chức năng này vẫn được giữ nguyên.

Khi một tế bào gan có đặc một chất độc hoặc biến đổi một phân tử ít độc thành một phân tử độc hơn, chẳng hạn như trường hợp oxy hóa alcohol etylic thành acetaldehyd thì có thể xảy ra những phản ứng thoái hóa trực tiếp. Ví dụ sự phá huỷ nhiều hay ít màng tế bào, từ đó xuất hiện một hội chứng tiêu tan tế bào cũng với sự gia tăng thường lệ những *amino-transferase* huyết tương. Phản ứng oxy hóa có thể được thực hiện bởi những *peroxysom* mà đã được mô tả. Trong trường hợp này, có sự hình thành những gốc tự do của oxy và nước oxy già rất độc hại cho phần lớn những thể loại tế bào sống, tất nhiên là dẫn đến tiêu tan tế bào và hoại tử. Khi những cơ chế kể trên huỷ hoại từng phần những phân tử thì những vết tích của phân tử này có nguy cơ không được nhận biết bởi những hệ miễn dịch của đối tượng. Những phân tử bị biến đổi thành kháng nguyên và tế bào gan lại chịu một sự công kích miễn dịch như trong trường hợp xâm nhập virus. Như vậy, những phương thức tiến triển và những triệu chứng viêm gan nhiễm độc rất gần gũi với viêm gan virus với sắc thái là bệnh tiếp tục nặng thêm vô thời hạn nếu tác nhân gây nhiễm độc không được loại bỏ. Một vài thể loại độc chất phá huỷ đặc biệt nhiều hơn màng những tiểu quản mật làm cho sự đào thải những chất mà bình thường được vận chuyển cùng với mật, như bilirubin liên hợp và những muối mật, không thể xảy ra. Trong trường hợp này, viêm gan nhiễm độc gây ứ mật cùng với gia tăng trong máu bilirubin liên hợp, những muối mật và *phosphatase kiềm*. Chẩn đoán rất khó. Sự ứ mật có thể kéo dài nhiều quá thời gian đã ngừng cung cấp chất độc.

#### 10.6.6. Viêm gan mạn

Người ta cho rằng viêm gan chuyển sang mạn tính khi 6 tháng sau hoạt lực của những *aminotransferase* rõ ràng vẫn còn cao như khi

bệnh khởi phát. Viêm gan mạn do virus B được chẩn đoán dựa vào sự tồn tại dai dẳng hơn 6 tháng của kháng nguyên HBsAg trong máu. Những phương pháp sinh học phân tử cho phép khẳng định là virus đang ở trong giai đoạn nhân đôi, giai đoạn tiềm tàng hoặc giai đoạn không nhân đôi của thời kỳ lại sức. Trong trường hợp lây nhiễm bởi virus C, 70% chuyển sang mạn tính và tiến triển âm thầm trong vài thập kỷ. Những sự khác biệt đó về tiến triển của bệnh giữa các thể loại viêm gan cho thấy rõ ràng rằng mỗi một thể loại virus hoạt động theo những cơ chế khác nhau. Sinh lý bệnh học của viêm gan sẽ chỉ hiểu được khi những khác biệt đó sẽ được làm rõ. Viêm gan tự miễn xảy ra ở những phụ nữ trẻ với đặc điểm là tăng gamma globulin máu và nhanh chóng tiến triển sang xơ gan. Chỉ có thể khẳng định chẩn đoán khi loại trừ được bệnh cần do virus. Đôi khi người ta phát hiện trong máu những kháng thể kháng nhân hoặc hướng về kháng những cơ trơn. Lại gặp nhiều hội chứng tự miễn khác trong một số trường hợp. Viêm gan nhiễm độc hiếm khi chuyển sang mạn tính. Những chất độc bị lên án cũng là những chất đã gây nên viêm gan nhiễm độc, kể cả alcol.

<http://www.nhantriviet.com>

Nhiễm độc rượu gây nên viêm gan mạn hoặc thường tham gia vào sự hình thành xơ chướng. Hình thái nhiễm độc này nguy hiểm do biến chứng chủ yếu sang xơ gan. Những phương thức của tác động độc tính không đơn giản. 95% alcol uống vào chuyển hóa trong gan do oxy hoá thành acetaldehyd. Bốn enzym khác nhau có khả năng xúc tác sự hình thành acetaldehyd. *Alcol dehydrogenase* của tế bào gan sử dụng coenzym NAD<sup>+</sup> trong phản ứng này do đó tiêu thụ nhiều coenzym, khác trừ coenzym khỏi nhiều phản ứng khác mà trong đó coenzym có thể có ích hơn, ví dụ sự oxy hóa những acid béo. Sắc tố tế bào P<sub>450</sub>2E<sub>1</sub> của vi tiểu thể sử dụng coenzym NADP dạng khử mà sắc tố loại trừ bớt những chức năng sinh tổng hợp, đồng thời P<sub>450</sub> giải phóng ra những gốc oxy tự do của oxy rất độc hại.

*Catalase* của peroxysom sử dụng nước oxy già để oxy hóa alcol, như vậy lại có lợi hơn cho tế bào. *Xanthin-dehydrogenase* thông thường có nhiệm vụ thoái biến những purin thành acid uric, cũng oxy hóa alcol thành acetaldehyd và chỉ hơi thiếu oxy một chút là xanthin-

dehydrogenase chuyển ngay sang xanthin - oxydase có khả năng tạo ra những ion superoxyd. Người ta biết rằng trung tâm những tiểu thụ ở trạng thái hơi thiếu oxy một chút so với những vùng ngoại vi xa hơn. Những tế bào gan có nhiều khó khăn để tự loại bỏ acetaldehyd bởi vì chúng chứa ít những enzym có khả năng oxy hóa acetaldehyd thành acid acetic; acid acetic rất có thể sau đó quay trở lại quá trình chuyển hoá. Acetaldehyd không được loại bỏ tích tụ dần và gắn vào những hóa chức amin của những protein trong gan, biến tính những enzym, tạo ra những kháng nguyên bất thường là những chất kích hoạt những phản ứng miễn dịch. Những gốc tự do được hình thành trong phản ứng của sắc tố tế bào P450 về phía chúng, lại huỷ hoại những phân tử protein và nhất là làm rối loạn sự chuyển hóa những acid béo, cảm ứng gây ra sự tự sát tế bào để hình thành những peroxyd độc hại.

Acetaldehyd khuếch tán tới tận các tế bào Ito và những nguyên bào sợi của những khoang kẽ gan, kích hoạt đặc trưng sự phiên mã di truyền những gen của collagen I trong những tế bào đó. Kết quả là xảy ra xơ hóa mà còn bị làm cho nặng hơn lên do tác động của một số interleukin hoặc chemokine như TNF $\alpha$  và bởi những lympho bào T, chẳng hạn IL-4 hoặc TNF $\alpha$ . Rồi có thể rằng acetaldehyd lại khuếch tán tới thận mà ở đó nó hoạt hóa sự phiên mã di truyền angiotensinogen. Lượng angiotensin II tới gan tăng lên. Những *peptidase* tại chỗ có nhiệm vụ hạn chế sự gia tăng nồng độ angiotensin lại bị ức chế bởi acetaldehyd. Sự gia tăng nồng độ angiotensin II trong mô gan dẫn đến hai hậu quả: angiotensin II gây tăng áp lực tại chỗ (cũng thường gây tăng toàn thể) là khởi điểm của những rối loạn huyết động trong xơ gan và kích hoạt sự phiên mã di truyền những gen của collagen trong những tế bào Ito và trong những nguyên bào sợi. Nó cũng kích hoạt sự tổng hợp fibronectin; chất này tham gia vào sự hình thành mô sợi. Để hoàn tất, angiotensin II kích hoạt sự hình thành yếu tố sinh trưởng TGF $\beta$ 1, chất được biết rất nhiều bởi những tác động gây xơ hóa. Còn một điểm quan trọng chưa được làm rõ: đâu là những vai trò riêng biệt của alcol và của những lây nhiễm do virus gây viêm gan trong sự phát triển của xơ hóa gan? Hình như sự phối hợp giữa những yếu tố kể trên phải thường xuyên hoặc cần thiết. Thực nghiệm trên

động vật, cho uống alcohol gây nhiễm mỡ gan, không gây xơ gan, điều này cho phép có một thái độ phê phán nào đó đối với những lý thuyết quá dễ dàng về sự hình thành xơ gan.

Kinh nghiệm cho thấy, hoạt lực của enzym  $\gamma$  glutamyl - transferase, tới từ gan, hầu như luôn luôn cao trong huyết tương những người nghiện rượu. Enzym này có thể bị cảm ứng, đặc biệt bởi alcohol etylic, nó tham gia vào những phản ứng liên hợp với acid glutamic là những phản ứng thuộc nhóm những phản ứng giải độc. Người ta chưa biết rõ sản phẩm chuyển hóa của alcohol mà trên đó enzym  $\gamma$ GT đã gắn một gốc glutamat, hình như không phải là acetaldehyd.

## 10.7. XƠ GAN

### 10.7.1. Định nghĩa và phân loại bệnh

Rối loạn chủ yếu của hệ thống xơ gan là sự hình thành một chất cơ bản ngoài tế bào, phát triển bất thường, thay vào vị trí của những lỗ khuyết bao quanh tiểu thùy và những màng của mao mạch bình sin. Sự xơ hóa nhanh chóng chèn ép những tế bào nhu mô và bít kín những mạch máu. Hậu quả là vừa gây ra thiếu năng gan khi mà số lượng những tế bào gan còn hoạt động trở nên quá ít để có thể duy trì được tất cả các quá trình chuyển hóa và vừa là gây ra những rối loạn nặng của hệ tuần hoàn máu trong gan.

Xơ gan là một biến chất không thuận nghịch về cấu trúc của gan mà ở đó cũng hiện diện những thương tổn xơ hóa và sự tăng sản cực tái sinh. Tất cả những bệnh nhân xơ gan ở các mức độ nặng nhẹ khác nhau đều có những thương tổn chức năng gan. Sau cùng dù cho bất cứ nguyên nhân nguyên phát nào (rượu, thứ phát sau viêm gan virus B, C và D và do những nguyên nhân chuyển hóa, nhiễm độc được phẩm hoặc tác mật...) xơ gan là một cơ địa thuận lợi cho phát sinh ung thư gan. Nguy cơ này là đặc biệt hiển nhiên trong trường hợp nhiễm ất sắc tố và trong những di chứng của viêm gan B, C và D.



## 10.7.2. Căn nguyên

Có một số nguyên nhân rất khác biệt gây ra những xơ gan. Đó là một hội chứng, không phải là một bệnh (bảng 10.3)

**Bảng 10.3.** Những thể loại xơ gan chính

Xơ gan rượu
Xơ gan biến chứng viêm gan
Xơ gan nhiễm sắc tố sắt
Xơ gan của bệnh Wilson
Xơ gan mật
Xơ gan tim
Xơ gan trẻ em

Tìm ra những nguyên nhân này tự chung là nghiên cứu những cơ chế gây xơ hóa gan. Nói chung tất cả những cơ hội phát triển một công kích gây viêm tấy đều là những nguyên nhân của xơ hóa. Xơ hóa phát triển như là một **hội chứng biến chứng của viêm gan** mục tiêu. Những khác biệt giải phẫu đã biết rõ từ lâu cho phép đầu tiên phân biệt xơ gan teo với xơ gan phì đại. Người ta cũng có thể phân biệt chứng xơ gan ở người lớn và ở trẻ em; trong những trường hợp đó, một số phụ thuộc vào những đột biến protein.

Những viêm gan, đã được khảo sát ở chương trên, dù bất cứ do nguyên nhân nào, đều chịu trách nhiệm về phần lớn những xơ gan. 10% những viêm gan virus có tiếp theo là xơ gan. Sự chuyển sang một giai đoạn trung gian bằng một trạng thái viêm gan mạn gây ra xơ gan tuần tiến. Những lây nhiễm gan bản chất khác, những bệnh ký sinh trùng, những trường hợp nhiễm độc cũng có thể gây xơ hóa, ít nhiều khu trú, tiến triển về xơ gan. Sinh thiết gan cho phép khẳng định những phương thức mở rộng của những tổn thương dạng sợi. Xơ gan rượu, xơ gan nhiễm sắc tố sắt đều là những dạng hạt nhỏ. Xơ gan viêm tấy thuộc dạng hạt lớn. Xơ gan mật biểu hiện bằng trạng thái phôi mống của những vách dạng sợi có kèm theo những bất thường của tiểu quản. Xơ gan tim thể hiện bằng xơ gan quanh tĩnh mạch có cách sắp đặt ngược lại cách sắp đặt của các thể loại xơ gan khác.

### 10.7.3. Sinh lý bệnh học của những triệu chứng xơ gan

Kích thước gan thay đổi tùy theo thể loại xơ gan: nhỏ, sa sút trong xơ gan Laennec, to trong những viêm gan khác nhau ở trẻ em. Thể tích gan phụ thuộc nhiều vào sự thâm nhập của những chất bất thường hoặc vào sự gia tăng thể tích những xoang, gia tăng bởi những rối loạn tuần hoàn của và gan hơn là phụ thuộc vào sự xơ hóa. Thiếu năng gan tăng theo tiến triển của bệnh mà triệu chứng nhạy cảm nhất liên quan đến sự cầm máu. Sinh tổng hợp ở gan của fibrinogen, prothrombin, những yếu tố V, IX, X bị rối loạn. Những tế bào Ito ít ra phần nào chịu trách nhiệm về sự tăng tổng hợp collagen. Một khác, sự chuyển hóa vitamin K, bình thường đi kèm theo những lipid, bị rối loạn nặng. Định lượng fibrin, đọc thời gian Quick, được sử dụng làm chỉ số cho thiếu năng gan và cho phép định hướng những liệu pháp thích hợp. Một số lớn những protein huyết tương, albumin,  $\alpha$  và  $\beta$  globulin, bình thường được tổng hợp trong gan; sự sụt giảm của chúng cũng là một thử nghiệm về thiếu năng gan.

Một triệu chứng sinh học rất điển hình là sự gia tăng rất nhiều những  $\gamma$  globulin của huyết thanh, bao gồm những  $\beta_2$  và  $\gamma$  globulin, phát hiện được bằng điện di protein huyết thanh. Đây là một thử nghiệm mà chỉ ít người thấy thuộc phải đòi hỏi thực hiện.  $\gamma$  globulin tăng song song với sự tiến triển của bệnh. Những tế bào mà bình thường chịu trách nhiệm tổng hợp những protein này thì ở cách xa gan; đó là những lympho bào B. Như ta đã thấy, sự lây nhiễm virus gây nên một phản ứng miễn dịch mà chắc chắn có sự tham gia của những globulin miễn dịch đã được hình thành. Tuy nhiên số lượng những  $\gamma$  globulin lưu hành chắc chắn là rất nhiều hơn số những globulin miễn dịch đặc biệt có khả năng gắn ghép vào những kháng nguyên virus hoặc những protein gan đã bị biến chất. Và lại, điểm chủ yếu của những phản ứng miễn dịch xảy ra trong gan hình như là thuộc trách nhiệm của những lympho bào T. Cuối cùng, đã được chứng minh rằng, những tế bào máu phụ trách sự tăng tổng hợp những globulin miễn dịch IgG có thể là những tế bào bạch cầu đơn nhân lưu hành chứ không phải là những lympho bào B. Và chúng số lượng tế bào này không tăng thêm trong máu. Những nghiên cứu miễn dịch học thực hiện trong lĩnh vực này vẫn chưa chứng minh

được rằng, nếu nồng độ IgA rất tăng trong xơ gan hình như lại được hình thành bởi chính những tế bào đó. Một điểm cuối cùng cần làm sáng tỏ là phải chứng minh được rằng chính những thông tin khởi phát từ gan bị bệnh đã kích hoạt sự sinh sản những tế bào đơn nhân và kích hoạt sự tăng sản xuất IgG hoặc IgA. Những thông tin đó có thể là những interleukin 1 và 6, TNF $\alpha$  và có thể là những thông tin viêm tấy khác.

Do xơ gan được đặc trưng bởi sự tăng tổng hợp mô liên kết của gan, một số phân tử liên kết (collagen, proteoglycan) hoặc những mẫu của những phân tử này xuất hiện trong máu lưu hành và có thể trở thành những dấu ấn sớm của sự xơ hóa. Với mục đích này, người ta đã đề xuất định lượng bằng kỹ thuật miễn dịch chất propeptid amino tận cùng của procollagen typ III.

#### 10.7.4. Xơ gan mật nguyên phát

Bệnh này tương đối hiếm gặp (10 ca cho 1 triệu đối tượng) là do tắc ứ mật mạn gây nên sự phá hủy tuần hoàn ống mật gian thuỳ và vách mật. Bệnh này gặp 10 lần nhiều hơn ở nữ giới so với nam giới. Nguyên nhân khởi phát ban đầu có thể do tự miễn. Thật vậy, người ta tìm thấy ở bệnh nhân những kháng thể kháng ty thể và nhất là, một kháng thể kháng nguyên gọi là M<sub>2</sub>; M<sub>2</sub> có thể tương ứng với một *dihydro-lipoamid-acetyl-transferase* ở trong ty thể. Người ta cũng chưa thể biết được mối quan hệ giữa khả năng bất hoạt của enzym này và vị trí của bệnh ở chỗ những ống mật. Sự bất hoạt do enzym có thể tùy tính hình xảy ra bởi sự gắn ghép của kháng thể. Chứng bệnh biểu hiện bằng sự mệt mỏi, toàn thân và ngứa lan rộng. Một hội chứng ứ mật xuất hiện cùng với một dấu hiệu khách quan là sự tăng cao hoạt lực *phosphatase kiềm* trong máu. Bệnh tiến triển ít nhiều nhanh chóng. Chỉ tới giai đoạn cuối, mới xuất hiện vàng da, chảy máu, phân mỡ và giảm thiểu xương có khả năng chuyển thành loãng xương hoặc nhuyễn xương. Điều trị bằng acid ureo desoxy cholic, một đồng phân của acid desoxy cholic, không độc đối với gan, làm thuyên giảm những triệu chứng và làm chậm lại sự tiến triển bệnh.

### 10.7.5. Xơ gan do những căn nguyên khác

Nhiệm sắc tố sắt và tất cả những nguyên nhân tích tụ thêm sắt (thiếu máu tan huyết, thiếu máu vùng biển, sốt rét, truyền máu, thẩm phân lọc máu) đều gây xơ gan bởi vì gan là cơ quan đầu tiên tăng trữ kim loại này. Độc tính của sắt đối với tế bào bắt nguồn từ hóa tính của sắt là những và nhận dễ dàng những điện tử. Sắt can thiệp vào những hệ thống oxy hóa. Ở dạng khử, sắt biến chuyển ion peroxyd thành gốc hydroxyl rất độc đối với các mô. Gốc này gây nên sự lành sẹo mãnh liệt bằng con đường xơ hóa, từ đó dẫn đến xơ gan.

Bệnh Wilson và tất cả nguyên nhân tích tụ thêm đồng có thể gây nên xơ gan. Kim loại này chủ yếu được dự trữ tại gan và lượng thừa được đào thải qua mật. Giống như sắt, đồng can thiệp vào những hệ thống oxy hóa - khử hóa của tế bào, đặc biệt trong chuyển hóa những acid béo, điều làm bất hoặc phải nghĩ tới sự thâm nhập lipid quanh tinh mạch cửa, sự thâm nhập này được phát hiện thấy khi sinh thiết gan ngay sau khi bệnh khởi phát. Một thể lâm sàng tương tự gặp ở Ấn Độ - bệnh xơ gan Ấn Độ ở trẻ em - là một sự nhiễm độc thực sự do chế độ ~~thực phẩm~~ ~~không~~ ~~đúng~~ ~~đồng~~.

Thiếu hụt  $\alpha_1$  antitrypsin là nguyên nhân chính gây xơ gan ở trẻ em. Chỉ 20% những trẻ em thuộc nhóm ZZ tiến triển sang xơ gan, điều này chứng minh rằng sự hiện diện của những yếu tố kết hợp đã tạo thuận lợi cho bệnh phát sinh. Hình như rằng ruột hấp thụ một số protease có mặt trong thức ăn mà không huỷ hoại những enzym này và rằng sự bất hoạt từ do gan với điều kiện là gan chứa khá đầy đủ những chất kháng protease. Trong trường hợp ngược lại, những thương tổn cảm biến bởi những protease gây nên trạng thái viêm tấy, lôi kéo những bạch cầu tới làm khuếch đại thêm những rối loạn thủy phân protein. Sự sửa chữa bởi mô sợi chung là nguồn gốc của xơ hóa. Người ta cũng nghĩ rằng một số thể đột biến gen gây nên sự tích trong tế bào gan những protein bất thường là nguồn gốc của sự hoại tử hoặc apoptosis những tế bào gan. Trong số những nguyên nhân khác của xơ gan ở trẻ em, phải kể tới bệnh tăng galactose huyết bẩm sinh, bệnh không dung nạp di truyền fructose, bệnh tăng tyrosin huyết typ I, bệnh tích tụ glycogen I, III, IV, và V. Những xơ gan ở trẻ em này thường có kèm theo gan to.

## 10.8. HẬU QUẢ HÓA SINH CỦA NHỮNG RỐI LOẠN HUYẾT ĐỘNG LỰC Ở GAN VÀ CỦA TĂNG ÁP LỰC CỬA

### 10.8.1. Huyết động lực của gan

Máu tới gan bởi tĩnh mạch cửa và bởi những động mạch gan với một tổng lưu lượng dao động giữa 800 và 1200ml trong một phút. Dòng máu đầu tiên chứa ít oxy, dưới áp lực tương đối nhỏ; dòng máu thứ hai chứa nhiều oxy hơn, dưới áp lực bình thường. Dòng máu tĩnh mạch cửa chảy qua những mao mạch hình sin, những tế bào nội mô và màng đáy mà tất cả đều là những thành phần cấu tạo của thành tế bào, chảy qua khoảng Disse và những tế bào gan được tập hợp thành những lớp ngăn đơn bào; và rồi dòng máu của quay trở về những tĩnh mạch gan. Khi tiếp xúc với những tế bào Kupffer và tế bào Ito bố trí ở trong những mao mạch hình sin, rồi khi tới và lưu thông trong những tế bào gan, dòng máu của để lại những phân tử sẵn sàng ra sau hấp thụ tiêu hóa. Dòng máu của này mang theo những phân tử hình thành trong gan hoặc để đào thải bởi thận. Dòng máu động mạch gan cũng lưu thông chung quanh những tế bào và trước hết cung cấp cho chúng oxy cần thiết. Những áp lực của những luồng máu thuộc hai nguồn gốc phản ứng qua lại: sự tăng cao áp lực tĩnh mạch cửa gây nên sự gia tăng những lực cản động mạch gan.

Tổng lưu lượng gan được xác định bằng các phương pháp vật lý hoặc bằng hoà loãng một chất chỉ thị. Lưu lượng chức năng gan là phần của tổng lưu lượng tưới cho những vùng mà chức năng gan vẫn còn được duy trì. Biết được những lưu lượng ta có thể tính được khả năng gắn kết một chất nào đó bởi gan; khả năng này được gọi là hệ số thanh thải gan. Hệ số này bằng tích số giữa lưu lượng và lượng chất được chiết rút của mỗi đợt dung dịch chảy qua gan.

### 10.8.2. Tăng áp lực cửa

Tăng áp lực cửa có thể phụ thuộc vào một vật cản trước gan, trong gan (trước mao mạch hình sin hoặc trong mao mạch hình sin) hoặc sau gan. Trong một số trường hợp những thương tổn này cũng

phối hợp với nhau. Nhiều phương pháp thông thâm dò cho phép phát hiện được những vật cản. Không điểm danh những cản nguyên của từng trường hợp một, chúng tôi chỉ đề cập tới những trường hợp mà sinh lý bệnh học nêu lên những cơ chế hóa sinh. Những vật cản trước mao mạch hình sin có thể do bệnh sán máng, bệnh sarcoid, do những di căn ung thư, xơ hóa gan bẩm sinh, viêm gan mạn đang phát, xơ gan mật tiến phát giai đoạn đầu. Những vật cản trong mao mạch hình sin bắt nguồn từ xơ gan rượu, viêm gan bột phát, xơ gan biến chứng của viêm gan nhiễm độc, những trường hợp tự phát không rõ nguyên nhân. Những vật cản sau mao mạch hình sin lại cũng do xơ gan và viêm gan rượu, huyết khối ở tĩnh mạch gan, hiếm khi bởi sử dụng quá nhiều vitamin A (do phồng những tế bào Ito). Những vật cản sau gan là do viêm dính cơ thắt màng ngoài tim, suy tim nặng, suy van ba lá.

Trong trường hợp xơ gan, yếu tố gây tăng áp lực phụ thuộc vào hiện tượng xơ hóa làm dày dần dần những khoảng Disse. Hiện tượng xơ hóa xảy ra mãnh liệt hơn trong xơ gan rượu, liên quan đến sự hiện diện của những nguyên nhân độc hại khác như virus viêm gan C; những nguyên nhân này bao quanh những mao mạch hình sin và tiểu tĩnh mạch gan. Hiện tượng xơ hóa còn làm dày thêm những màng đáy. Những tế bào gan phồng to lên và ép nén những mao mạch hình sin. Sự tuần hoàn nội tạng trở nên dữ dội hơn, lưu lượng tim tăng lên trong khi sức cản động mạch ngoại biên lại tụt giảm. Một phần lớn bất thường khối lượng máu bị giữ lại trong hệ mạch cửa. Glucagon do lưu lượng máu mang tới, oxy nitric bài tiết ra bởi những tế bào nội mô bị kích thích bởi áp lực và bởi TNF $\alpha$  tới từ những đại thực bào, tất cả những chất vừa kể có thể là đã tham gia gây tăng tuần hoàn cửa dẫn đến giãn mạch ở phía thượng lưu của vật cản.

### 10.8.3. Biến chứng của tăng áp lực cửa, tuần hoàn bàng hệ và cổ trướng

Những hậu quả chủ yếu của tăng áp lực cửa gồm hai mặt: sự phát triển sự tuần hoàn cửa chủ bàng hệ gây giãn mạch động mạch

chảy qua gan bị trở nên khô khan và sự xuất hiện cổ trướng. Xét bề ngoài, những cơ chế liên quan tới khía cạnh thứ nhất thuộc lĩnh vực huyết động học. Thật vậy, những cơ chế đó là do những quá trình tân phân bố mạch trong gan. Sự tân phân bố mạch phụ thuộc vào những tế bào nội mô, liên quan đến những yếu tố sinh trưởng và bao gồm cả sự bài tiết của những màng đáy. Sau đó, những tế bào cơ trơn phân chia nhân lên để hình thành vách mạch của những mạch mới phát sinh. Những hiện tượng này nhắc gợi lại sự phát triển của sự tuần hoàn trong chất đệm ung thư. Sự suy giảm độ bền vững thành vách của một số tĩnh mạch, đặc biệt của thực quản, có kèm theo những rối loạn cầm máu do suy gan, cắt nghĩa cho sự xuất hiện giãn tĩnh mạch thực quản và những thâm huyết chảy máu do rối loạn đông máu.

Cổ trướng bắt nguồn từ sự gia tăng áp lực thủy tĩnh máu trong hệ thống cửa. Cổ trướng xảy ra dễ dàng vì tụt giảm áp lực thẩm thấu keo do giảm nồng độ protein huyết tương, hậu quả của suy gan. Bình thường lưỡng bạch huyết phân đôi: một phần lưu thông trong ống ngực, chảy tiếp vào hệ tuần hoàn hệ thống trên khi đó phần còn lại chảy về gan qua một mạng những bạch huyết. Lượng bạch huyết này tăng lên rất nhiều trong những điều kiện huyết động kể trên không thể lưu dẫn hoàn toàn qua gan, chảy qua nội mô và tràn vào ổ bụng. Chất dịch này vô khuẩn, có ít triglycerid hơn so với chất dịch chảy trong ống ngực. Những yếu tố phụ trợ làm gia tăng sự hình thành cổ trướng. Thận phản ứng lại khi tiêm truyền không đầy đủ gây nên những rối loạn huyết động. Sự lọc natri ở thận giảm sút, sự bài tiết renin tăng cao, gây kích hoạt hệ renin-angiotensin và hệ aldosteron.

#### 10.8.4. Những thể đặc biệt của tăng áp lực cửa

Những rối loạn tuần hoàn máu toàn thân phản hồi tới gan. Trong suy tim phải hoặc toàn thể, sự ứ đọng gây giãn những mao mạch hình sên, những rối loạn cục bộ, những đợt kích phát hoại tử trung tâm tiểu thùy. Hội chứng Budd Chiari phát sinh do những huyết khối ở tĩnh mạch gan hoặc ở tĩnh mạch chủ dưới. Sự xuất hiện hội chứng này phụ thuộc vào những rối loạn tăng sinh tuỷ bào.

## 10.9. NHỮNG CHỨNG BỆNH KHÁC CỦA NHU MÔ GAN

### 10.9.1. U gan ác tính

Những u di căn gan rất thường gặp. U tiên phát khu trú ở những phủ tạng bụng. Những tế bào di căn bị cuốn hút bởi luồng dịch chủ và dễ dàng gắn ghép vào những nhóm tế bào gan để hình thành những cục hòn; những cục hòn này phát triển riêng lẻ cho chính bản thân chúng. Những tế bào Kupffer không thể tóm bắt và huỷ diệt những tế bào di căn vào gan. Những u nguyên phát có thể phát triển từ tất cả các thể loại tế bào gan. Thường gặp nhất là ung thư biểu mô phát triển từ những tế bào gan. Sự phân bố địa lý của loại ung thư này rất lạ kỳ. Tương đối hiếm gặp ở Châu Âu và Bắc Mỹ nhưng lại là một trong những thể loại ung thư thường gặp ở phần còn lại của thế giới. Những tế bào gan có khả năng tái sinh đáng chú ý là điều cần thiết cho sự tiến triển của thể loại ung thư này. Người ta ít biết rõ về những cơ chế tái sinh; những cơ chế này rất có thể phải huy động đến những yếu tố điều hòa tăng trưởng thực rằng những cơ chế đó được khởi động bất thường và đã không thể kiểm soát lúc ban đầu khởi phát khối u. Những nguyên nhân khác gây ung thư biểu mô tế bào gan thì được biết rõ; đó là những bức xạ ion hóa, là chất thorstrast - sản phẩm tương phản dùng trong chụp X quang - có nền gốc từ thorium mà rất may là đã được rút khỏi thị trường 40 năm nay; đó là những hóa chất gây ung thư, được gan lưu giữ lại để huỷ độc, ví dụ aflatoxin, những hydrocarbus vòng, những nitroamin, chất griseofulvin, những chất diệt sinh vật clo hữu cơ, chất tetrachlorus - carbon và nhiều chất khác. Ở Châu Âu thể loại ung thư thường rất dễ xảy ra khi bị xơ gan virus hoặc xơ gan rượu. Ta đã biết rằng, một trong những enzym có nhiều nhất ở gan, enzym xanthin - dehydrogenase biến đổi thành xanthinooxydase trong trường hợp thiếu oxy cục bộ, làm xuất hiện những gốc tự do của oxy đồng thời với sự oxy hóa xanthin thành acid uric. Ở mọi chỗ tại gan, trong quá trình xơ hóa xảy ra luân phiên giữa thiếu oxy mô cục bộ và oxy hóa, là những hiện tượng có khả năng sinh ra những gốc tự do của oxy rất độc hại với các mô.



Những tế bào u gan có khuynh hướng lấy lại những đặc tính của tế bào thai. Những enzym của chúng lấy lại trạng thái thai, đặc biệt là những *lactico - dehydrogenase*, *pyruvat - kinase*, *glycogen - phosphokinase*, *α L - fucosidase* và *aldolase typ B*, và quá trình chuyển hóa trở nên chủ yếu là yếm khí; những vị trí tạo huyết được hoạt hóa, miễn cũng những protein phôi được bài tiết vào máu. *α foeto - protein* là một ví dụ rõ nhất của những gia tăng này. Hình thường protein này hình thành trong gan thai và những phần phụ trong một thời gian tạm thời vài tuần sau đó biến mất hầu như hoàn toàn (ít hơn 10 ng trong một ml máu). Giá trị chẩn đoán về sự phân bố protein này chỉ là tương đối vì nó cũng được bài tiết với lượng bất thường trong xơ gan và viêm gan. Chỉ những nồng độ rất cao mới có giá trị về triệu chứng. Kháng nguyên carcinom phôi, cao trong máu nhiều bệnh nhân ung thư, lại hiếm khi tăng cao trong u gan. Chất decarboxy prothrombin - là prothrombin mà những cặn dư acid carboxy glutamic không hình thành trong quá trình trưởng thành của protein này - lại tăng cao rõ rệt trong 90% trường hợp u gan, nhưng lại là phần ảnh mờ nhạt của thiếu vitamin K hơn là của tiến triển <http://www.nhantriviet.com>

U nguyên bào gan là một u gan hiếm gặp; u này phát triển từ những tế bào gan và những tế bào trung mô ở lứa tuổi thơ ấu. Tiên lượng xấu biểu hiện bằng gan rất to.

### 10.9.2. Bệnh ký sinh trùng

Một số lớn ký sinh trùng, ở một giai đoạn nào đó vòng đời của chúng, có thể ký sinh ở gan con người. Chúng tôi sẽ không thể kể ra hết chúng và chỉ nêu ra những ký sinh trùng chính, chủ yếu khi mà phản ứng ở gan tuân theo những cơ chế hóa sinh có thể chúng mình được. Những ấu trùng giun đũa, theo vào cùng với nước hoặc những rau quả ăn sống rửa không sạch, chui qua màng ruột, lưu thông trong những mạch chủ và vào tới những khoang hình sin mà tại đó những ấu trùng bám chặt vào lớn lên, không gây nên một phản ứng nào khác ngoài sự tăng bạch cầu ưa eosin. Từ đây những ấu trùng chuyển sang hệ tuần hoàn chung, bám chặt vào phổi, ở đó chúng lột xác nhiều lần để trở thành con giun trưởng thành. Giun đũa trưởng

thành quay trở lại ruột, bám vào đó, đẻ trứng, trứng theo phân ra ngoài và cứ như vậy lan truyền gây bệnh. Những sán lá gan mà ở Pháp là loài *Fasciola hepatica*, ở Viễn Đông là *Clonorchis sinensis*; đó là những con giun dẹt, lúc trưởng thành chúng lây nhiễm những đường mật của người, của gia súc, chó, mèo, gây ra đau đờn, tịt cần, nôn, đôi khi sốt không giải thích được, vàng da ở mắt, tăng bạch cầu ưa eosin, nổi bao ở da. Trứng của chúng theo phân ra ngoài và trong chu kỳ sống ở nước tù nở thành những vi khuẩn có đuôi, bám vào các thực vật thủy sinh (rau cải xoong) và sau khi vật chủ ăn nuốt phải, sẽ sinh sôi nảy nở thành sán. Những con sán này sống nhờ vào những phần dư thừa của mucin mà bình thường bao quanh ruột và những ống mật. Sự dung nạp miễn dịch đối với sán lá gan khá đáng chú ý.

Bệnh sán máng gây nên bởi những con giun dẹt *Schistosom* (*Schistosoma japonicum* ở Viễn Đông, *Schistosoma mansoni* ở Châu Phi và Nam Mỹ). Con sán sinh trưởng tại những nhánh của tĩnh mạch cửa, đẻ trứng mà một phần chui qua thành ruột vào phân, một phần nang hóa trong gan, gây nên một phản ứng viêm tấy nặng và tăng áp lực cửa, cuối cùng dẫn đến xơ gan. Những u hạt viêm tấy phát triển chung quanh những ấu trùng, dọc theo những mạch cửa nhỏ là những khuôn mẫu của những u hạt viêm tấy nhanh chóng dẫn đến xơ hóa. Người ta cho rằng một yếu tố đặc biệt gây xơ hóa được tiết ra bởi con sán. Những con cái đẻ trứng; trứng này vào phân, tới môi trường nước và phát triển trong các con ốc sên nước ngọt là những vật chủ trung gian. Người ta nhận thấy rằng một số đối tượng được bảo vệ chống lại căn bệnh này có gen bảo vệ được mang bởi nhiễm sắc thể 5. Gen này mã hóa những interleukin IL4 và/ hoặc IL13; những gen này gây tăng tổng hợp IgE là immunoglobulin bảo vệ chống lại căn bệnh ấu trùng và làm giảm tổng hợp IgG là yếu tố giúp cho bệnh phát triển. Sán chó do nhiễm máu phải sán dây *Echinococcus granulosus* cũng gây nên một phản ứng viêm tấy mạnh ở gan, cùng với sự hình thành một vỏ xơ (u nang bảo sán) từ lâu vẫn được chống đỡ tốt nhưng nó thể bị vỡ ra để gây nên một hội chứng cấp vùng bụng.

Lây nhiễm đường ruột mạn tính do sán có thể bị biến chứng áp xơ gan.

### 10.9.3. Ghép gan

Thủ thuật ngoại khoa này cần phải được thực hiện kèm theo bởi việc chống đỡ lại những yếu tố sinh học không thuận lợi, chẳng hạn như những hiện tượng thải ghép. Thải ghép thường gặp nhất là do sự can thiệp bởi những lympho bào T; nhưng lympho bào này phá huỷ nhu mô gan. Để chống lại những thải ghép người ta sử dụng cyclosporin để ức chế những lympho bào T, không cho chúng tổng hợp được interleukin 2; người ta dùng một kháng thể gây tạo ra được từ chuột để chống lại thụ thể CD3 của những lympho bào T, hoặc hướng dẫn liệu pháp điều trị bằng corticoid để giảm thiểu những chống đỡ miễn dịch.

## 10.10. NHỮNG BỆNH Ứ ĐỌNG VÀ SỎI MẬT

### 10.10.1. Tuần hoàn mật

Ứ mật là từ được đặt cho những trạng thái mà mật không thể rời bỏ những đường mật, để chảy vào ruột. Những thành tố của dịch tiết này quay ngược trở lại gan, truyền lan trong tuần hoàn chung và tùy tính hình, được đào thải qua nước tiểu. Những chất chính của mật là bilirubin liên hợp, những muối mật, cholesterol. Sự gia tăng bilirubin liên hợp biểu hiện bằng vàng da và đào thải mạnh bilirubin hoà tan qua nước tiểu. Vàng da không đụng chạm tới những trung tâm thần kinh. Phân mật màu đỏ do bilirubin không tới được ruột mà ở đó những vi khuẩn chuyển biến thành stercobilin. Vàng da do ung thư đầu tụy thông thường ổn định hơn, dữ dội hơn, màu sắc thẫm hơn ("màu đồng đen xứ Flo-rang-xơ") so với vàng da do ứ tắc mật bởi vì biliverdin lẫn cùng với bilirubin.

Những muối mật được hình thành bởi những tế bào nhu mô gan từ cholesterol; chúng đại diện cho dạng chủ yếu của sự đào thải. Ở người, người ta tìm thấy hai muối mật cốt yếu - cholat và chenodesosychoolat - cả hai đều ở dạng dẫn xuất liên hợp với glycochol (glychololat) hoặc với taurin (taurochololat). Những muối này được vận chuyển qua bào tương của tế bào gan bởi những protein gọi là ligandin. Chúng xuyên qua màng ở vị trí những tiểu quản mật nhờ một protein vận chuyển.

protein này trao đổi những muối mật với những ion natri nhờ tiêu hao năng lượng. Rất có thể một *ATPase* màng đã tham gia vào sự vận chuyển này.

Về lý thuyết, rất có thể những đột biến gen đã tác động lên những protein này và chống chéo chúng với sự vận chuyển những muối mật. Một phần lớn lượng dịch tiêu tạo thành mật được vận chuyển cùng với những muối mật. Những muối mật cần thiết cho sự hấp thụ ở ruột những acid béo mà được chúng phức hợp rồi cùng với những acid béo quay trở lại gan, hình thành một chu trình ruột - gan. Cứ mỗi đợt vận chuyển qua ruột, một phần những muối mật bị biến đổi bởi những vi khuẩn thành desoxycholat và lithocholat trước khi được đào thải vào phân. Trong trường hợp dòng chảy sinh lý của mật bị tắc nghẽn, những muối mật (những chất hoà tan trong nước) lưu thông trong máu và lan toả vào những mô rắn chắc đặc biệt là da mà tại đó những muối mật đọng lại ở những đầu tận cùng dây thần kinh gây nên chứng ngứa kinh điển. Cần biết rằng, một acid mật, không sinh lý đối với những loài gặm nhấm là desoxy cholic - vừa có khả năng hoà tan ít nhất là một phần những sỏi mật, vừa có khả năng kích thích những muối mật chui qua màng những tiểu quản mật.

Trường hợp của enzym *phosphatase kiềm* là đặc biệt. Enzym này là một thành phần của màng những tiểu quản mật mà được phần lớn những phân tử của enzym phủ kín mặt ngoài tiểu quản. Enzym hình như khác với *ATPase* đã nói trên đây nhưng cũng có thể tham gia vào sự vận chuyển tới những tiểu quản, trừ khi chúng đã tác động đến phospholipid màng. Bình thường *phosphatase kiềm* dần dần tách ra khỏi màng để chuyển sang mật. Trong trường hợp ứ mật, *phosphatase kiềm* được tổng hợp nhiều hơn, tách ra nhanh hơn khỏi màng do tác động gột sạch của những muối mật rồi chui qua tế bào gan để nhập vào tuần hoàn chung. Người ta định lượng enzym này trong huyết tương mà ở đó sự tăng cao ít nhất phải quá bốn lần trị số bình thường mới có giá trị chẩn đoán. Tuy nhiên, tổng hoạt lực của *phosphatase kiềm* cũng phụ thuộc vào sự có mặt của những *phosphatase xương*, ruột hoặc thận. Để xác định nguồn gốc mật của nó, thì cần phải phân

lập những isoenzym của nó, khác biệt tùy theo vị trí những cơ quan vừa kể hoặc cần phải tìm mối tương quan của nó với hoạt lực của enzym gan phản ảnh thương tổn ở nhu mô gan, ví dụ enzym  $\gamma$ -glutamyl-transferase.

Một phân tử khác xuất hiện trong huyết tương khi ứ mật; đó là lipoprotein X, thực ra được hình thành từ 3 đơn vị phụ. Phân tử này được hình thành do sự can thiệp của những tế bào nhu mô; những tế bào này thu gom lại một số lipid phát sinh ra từ mật và kết hợp chúng với một apoprotein đặc biệt. Bình thường không có lipoprotein X trong máu; cao tối đa trong ứ mật nhưng người ta cũng tìm thấy một lượng nào đó trong trường hợp thiếu lecithin-cholesterol-acyl-transferase trong bệnh xơ tuỷ xương cứng hoặc khi cho ăn ngoài ruột một nhũ dịch lipid.

### 10.10.2. Bệnh cần của ứ mật

Ứ mật tùy theo trường hợp có thể là ứ trong gan hoặc ngoài gan. Những nguyên nhân [http://www.pshs.com.vn](#) sỏi và ung thư đầu tụy thất chặt đường mật chính. Những nguyên nhân của ứ mật được tóm tắt trong bảng dưới đây (bảng 10.4).

### 10.10.3. Những sỏi mật

Những sỏi mật được hình thành chiếm khoảng 10% đối tượng bệnh nhân. Tần số gặp tăng dần theo tuổi. Nhiều trường hợp không bộc lộ trong suốt cuộc đời nhưng có xu hướng tự tan biến. Một số sỏi chỉ là sỏi cholesterol, một số khác là hỗn hợp cholesterol bilirubin và những muối calci; một số khác là bilirubinat calci (sẫm màu nhất) là những sỏi màu nâu, mà chứa bilirubin, những acid béo và calci. Cholesterol rất ít tan trong nước; để lưu thông trong mật, cholesterol phải được phức hợp bởi những muối mật. Một số nguyên nhân khác gây nên sự kết tủa những tinh thể có nguồn gốc là cholesterol: tăng sản xuất steroid này trong gan; những rối loạn về giải phẫu hoặc về động lực của những ống mật và của mật gây nên ứ đọng, táo bón cũng do đó làm giảm bài tiết những muối mật (cũng

giống như những rối loạn biến đổi chuyển hóa của cholesterol thành muối mật); những lây nhiễm đường mật; béo phì; những chất chống thụ thai đường uống; điều trị bằng clofibrat.

#### 10.10.4. Giảm sút tổng hợp mật

Ở bệnh nhân xơ gan, lưu lượng mật giảm sút do suy gan, điều này gây nên những rối loạn tiêu hóa. Trong bệnh u vàng não – gân, sự tổng hợp muối mật bị giảm sút và mật có thành phần bất thường. Sự hình thành những muối mật cũng bị giảm sút trong hội chứng Zellweger.

**Bảng 10.4.** Những nguyên nhân chính của ứ mật

Ứ mật trong gan	
Hội chứng Alagille	Bệnh di truyền, dạng trội nhiễm sắc thể thường ở trẻ em; giảm sản mạn những ống mật
Ứ mật sơ sinh	Bệnh lây nhiễm (do toxoplasmosis, rubella, mụn rộp...) Bệnh di truyền (tăng galactose huyết, thiếu hụt $\alpha_1$ - <a href="http://www.vietnamnet.com">http://www.vietnamnet.com</a> không rõ nguyên nhân.
Ứ mật nhiễm độc	Phụ thuộc vào nhiều dược phẩm, captopril, chlorpromazin, cyclosporin A, erythromycin, estrogen, haloperidol, imipramin, methyl – testosterone, phenylbutazon, sulfonamid, tolbutamid.
Ứ mật phụ thuộc vào những thương tổn tế bào gan	Bệnh lây nhiễm kéo dài bởi virus viêm gan A; một số viêm gan rượu; xơ gan mật tiên phát; viêm đường mật xơ cứng Ứ mật do cholelithiasis ngoài ruột kéo dài; lây nhiễm do vi khuẩn gram âm (E.coli, S. enteridis, vai trò có thể của endotoxin). Ứ mật lành tính trong gan, hồi quy, tính cách gia đình.
Ứ mật ngoài gan	
Sỏi ống mật chủ Ung thư lỵ Ứ nên, ép bọng Vater Ứ biểu mô những ống mật Sự di chuyển của những ký sinh trùng	

**Bảng 10.5.** Những chữ viết tắt trong chương bệnh gan

Chữ viết tắt	Tên tiếng Pháp và tiếng Việt
PPRE	= élément d'activation de la prolifération des perosysomes = yếu tố hoạt hóa tăng sinh peroxysom
PPRA	= récepteur d'activation des perosysomes = thụ thể hoạt hóa peroxysom
LT - B4	= leucotriene B4 = leucotrien B4
RXR $\alpha$	= récepteur de l'acide rétinoïque $\alpha$ = thụ thể acid retinoic $\alpha$
HLADR <sub>3</sub>	= human leukocyte antigen DR3 = kháng nguyên bạch cầu người DR3
HLADR4	= human leukocyte antigen DR4 = kháng nguyên bạch cầu người DR4
IL4	<a href="http://www.adshareit.com">http://www.adshareit.com</a> = interleukin 4
TNF $\alpha$	= tumeur nécrosant facteur $\alpha$ = yếu tố khối u gây hoại tử $\alpha$
TGF $\beta$ 1	= facteur de croissance transformant $\beta$ 1 = yếu tố tăng trưởng gây chuyển dạng $\beta$ 1

## Chương 11

## BỆNH CỦA ỐNG TIÊU HÓA: BỆNH KÉM HẤP THU, BỆNH CỦA TỤY

Trịnh Văn Minh

### 11.1. BỆNH CỦA DẠ DÀY

#### 11.1.1. Chức năng của dạ dày

Sự tiết dịch của dạ dày với khối lượng 1500 – 2000ml một ngày, là một cơ chế phức tạp. Các tế bào niêm mạc dạ dày tiết acid carbonic để tách các ion  $H^+$  ra và tiết chúng vào trong lòng dạ dày. Chất bicarbonat còn lại quay trở lại huyết tương, do đó gây nên một tình trạng kiềm tính hóa không rõ rệt sau bữa ăn; kiềm tính có tính chất lý thuyết hơn là thực tế, bởi vì các hệ thống đệm của máu đã mau chóng giữ pH ở giới hạn sinh lý của nó. Các ion chlorur từ NaCl đi theo các ion  $H^+$ , làm cho dịch vị trở thành một dung dịch acid chlohydric tương đối đậm đặc (0,1 mol.); dung dịch này trước hết dùng để tiêu diệt các vi khuẩn có mặt trong thức ăn, rồi tiếp đó phân tách các phân tử thức ăn, và làm biến tính chúng để dễ dàng tiêu hóa chúng bằng enzym. Cũng chính những tế bào niêm mạc dạ dày tiết ra các enzym thủy phân protein là *pepsin*, dưới dạng một tiền chất là pepsinogen, mà những vết pepsin có trước ở trong chất chứa của dạ dày sớm làm hoạt hóa. Sự tiêu hóa bằng pepsin bắt đầu ở dạ dày. Pepsin cắt các protein thành các mảnh lớn, không có tính đặc hiệu gì lớn. Một *lipase dạ dày* cũng được tiết ra, song có vẻ ít hoạt động.

Dịch vị chứa đựng đồng thời cả acid chlohydric và pepsin. Cả hai chất này đều có khả năng làm thoái hóa các tế bào chính và các tế



bào viển tạo nên lớp trong của thành dạ dày, nằm trên một lớp màng đáy, và dưới đó là lớp áo cơ. Để chống sự tự tiêu của thành dạ dày, bề mặt của các tế bào tiếp xúc với dịch vị được bao phủ bởi các chất nhầy (mucin), là những glycoprotein đặc biệt, rất giàu glucid (xem cấu tạo của chất nhầy ở mục 7.1.5, chương 7). Các chất mucin đó kháng lại sự tiêu hóa của pepsin và bảo vệ bề mặt các tế bào mà chúng bao phủ.

### 11.1.2. Rối loạn tiết dịch dạ dày

Trong trường hợp thiếu dưỡng thấp, pH của dịch vị vào khoảng từ 7,5 đến 8,5. Kích thích tiết dịch bằng tiêm histamin hay insulin không làm xuất hiện acid phụ thêm. Tình trạng không có acid biểu hiện bằng sự lên men của các vi khuẩn, với sự hình thành acid lactic. Tình trạng thiếu acid chlorhydric dịch vị (achlorhydrie) được đặc trưng bởi một pH dịch vị ở khoảng 4,5, với ít hoặc không có hoạt tính pepsin và ít phản ứng với kích thích bằng histamin. Chất này tác động bởi các thụ thể  $H_2$  của nó, là những thụ thể làm hoạt động hệ thống dẫn truyền *adenylate-cyclase* (AMPc).

Có những trường hợp tăng tiết dịch vị, nghĩa là tăng khối lượng dịch tiết. Tăng tiết có thể kèm theo tăng độ toan, khó khăn dịch vị hiệu quả đệm của các mucin tiết ra. Tăng tiết dịch vị thuận lợi cho việc xuất hiện các loét dạ dày tá tràng hay loét cả đoạn thấp thực quản, nhất là trong trường hợp bị thoát vị cơ hoành. Thăm khám nội soi đã có những tiến bộ lớn trong việc nghiên cứu các trường hợp đó. Xét hiệu quả điều trị của các chất kháng histamin đặc hiệu của thụ thể  $H_2$  của histamin, chất trung gian đó đã được coi là có liên quan đến quá trình bệnh lý.

### 11.1.3. Viêm dạ dày

Các viêm dạ dày cấp tính được gây nên do nuốt phải các chất độc (chất sắt ăn da, hypochlorit, các dung dịch acid, chlorur thủy ngân) hoặc bởi các nhiễm trùng dạ dày. Các viêm dạ dày mạn tính là do các điều kiện ăn uống không tốt, do lạm dụng rượu hay thuốc lá, do dùng thuốc kéo dài như uống aspirin hay các dẫn xuất salicylat. Chúng có thể là biến chứng của một viêm gan. Xét nghiệm dịch vị.

người ta thấy trong một số trường hợp có thiếu acid chlorhydric dịch vị. Cũng những chất độc ấy có thể gây viêm thực quản. Chúng tôi cũng đã nói đến thiếu máu ác tính do một viêm teo dạ dày.

Những trường hợp trào ngược dạ dày thực quản thường gắn liền với thoát vị qua lỗ cơ hoành. Người ta cho rằng acid chlorhydric, ở nồng độ 0,1 M, là nồng độ thấy ở chất chứa trong dạ dày, ít tác hại đối với thành thực quản. Ngược lại, nếu có dấu vết của pepsin ở trong chất lỏng bị trào ngược, thì enzym đó sẽ dễ dàng làm thoái hóa biểu mô (hàng biểu mô) và niêm mạc ở dưới. Kết quả gây nên những tổn thương sẹo xơ. Các tổn thương đó thường không đủ sâu để tới được các tĩnh mạch. Các xuất huyết từ các tĩnh mạch thực quản, gây nôn ra máu, là do sự quá giãn của các giãn tĩnh mạch trong trường hợp tăng áp lực tĩnh mạch của. Ngoài ra, sau cắt dạ dày, người ta cũng có thể nhận thấy những trường hợp trào ngược dịch dạ dày có pH kiềm tính, kéo theo một viêm thực quản. Các tổn thương thường không bao giờ sâu.

**Hội chứng Zollinger-Ellison** được đặc trưng bởi một sự tăng tiết acid chlorhydric. Nó thường phụ thuộc vào sự có mặt của một khối u tụy tiết chất gastrin. Chất này gây nên sự phát triển phì đại của các tế bào thành của dạ dày, và sự tăng tiết của chúng, có thể trở thành rất đáng kể. Kết quả của sự tăng tiết acid chlorhydric là sự xuất hiện nhiều ổ loét dạ dày, tá tràng và cả ruột non, kèm theo nhiều rối loạn tiêu hóa. Khối u tiết gastrin cũng có thể nằm ở tuyến giáp hay các tuyến vỏ thượng thận. Cách điều trị khối u là phẫu thuật, còn điều trị tăng acid chlorhydric phải nhờ đến các chất ức chế histamin tác động lên thụ thể  $H_2$ .

**Bệnh Ménétrier** gồm một hiện tượng dày niêm mạc quan trọng kèm theo phì đại các tuyến tiết nhầy, tiết rất nhiều chất nhầy, trong khi sự hình thành pepsin không thay đổi. Sự tăng tổng hợp protein đó làm lệch lạc tổng lượng acid amin cơ thể, do đó có sự giảm tổng hợp protein ở gan, hạ nồng độ protein trong huyết tương và xuất hiện phù do hạ áp xuất keo (pression oncotique). Hơn nữa hình như albumin huyết thanh dễ khuếch tán bởi thường về phía dạ dày. Các chất mucin với số lượng tăng lớn, khó tiêu hóa, tích tụ ở đó. Bệnh có thể biến chứng bởi những xuất huyết và ung thư hóa.

#### 11.1.4. Loét dạ dày-tá tràng

Người ta gọi những tổn thương đó là loét peptain (ulcère peptique), bởi vì không phải chỉ có tác động của độ acid dịch vị, mà vai trò trung tâm là do pepsin. Các loét đó xuất hiện điển hình trên một mồm cắt dạ dày sau cắt dạ dày. Độ acid của dịch vị không phải bao giờ cũng cao. Người ta đưa ra ý kiến bệnh gây nên là do những nhân tố làm yếu niêm mạc, ví dụ những bất thường về tổng hợp các chất mucin. ACTH và cortison làm tăng tiết acid và pepsin. Stress đóng một vai trò hiển nhiên: các chấn thương nặng, các cuộc phẫu thuật ngoại khoa, các cú sốc về tình cảm, các cuộc tranh chấp tâm thần, là những nhân tố khởi phát cổ điển, tác động bằng cách chuyển các thông tin từ vỏ não đến vùng dưới đồi, và từ đó đến tuyến yên trước. Tăng năng tuyến cận giáp, thiếu năng tuyến giáp thuận lợi cho hiệu quả của stress; có thể lại có tác dụng bảo vệ. Cơ địa rối loạn pepsin của những bệnh nhân đó là đáng thâm độ, nó biểu hiện tình trạng quá mẫn cảm của niêm mạc. Ví dụ, sự nhạy cảm với nước chanh chứng tỏ tác dụng của acid; bỏng đường tiêu hóa sau khi uống rượu vang trắng, chứng tỏ hiệu quả của rượu cồn, dù đã pha loãng; cảm giác nóng bỏng sau khi ăn một hoa quả, chứng tỏ tác dụng của tăng áp lực thẩm thấu do nồng độ đường cao.

Người ta đã kể đến những trường hợp mắc bệnh gia đình song cơ chế di truyền không được sáng tỏ. Người ta đã gợi ý đến sự bất thường của các tế bào viền: dạ dày bị loét chứa đựng loại tế bào đó nhiều hơn so với dạ dày của những người lành. Tình trạng tăng độ acid trong dịch vị có vẻ không luôn luôn đóng một vai trò quyết định: nó thay đổi khi nghiên cứu bằng các bữa ăn thử nghiệm của Ewald. Trong các loét tá tràng, độ acid của dịch vị tồn dư mạnh hơn.

Trong các trường hợp mô nặng (cắt dạ dày do ung thư hay do chấn thương), sự thiếu dạ dày dẫn đến "hội chứng dumping", nghĩa là hội chứng dạ dày nhỏ gây nên một đường dẫn mạch trong tiêu hóa. Sự dôn bất ngờ thức ăn không được tiêu hóa trước vào tá tràng làm cho tá tràng bị giãn căng kèm theo những triệu chứng "choáng". Điều trị dựa vào những biện pháp về chế độ ăn uống thích hợp.

### 11.1.5. Ung thư dạ dày

Thường gặp nhất ở người trưởng thành, nó có thể tiếp theo một u biểu mô, một viêm teo dạ dày, một bệnh Ménétrier, một bệnh thiếu máu Biermer. Nó thường biểu hiện thoát tiên dưới dạng những triệu chứng rối loạn tiêu hóa thông thường, gây sút. Rồi tiếp theo là sự xuất hiện một hạch Troisier rất gợi ý ở hõm trên đòn, là sự phát hiện một lượng máu nhỏ trong phân. Chậm hơn nữa là nôn ra máu, ỉa phân đen. Khối u trở thành sờ nắn được nếu không được cắt bỏ kịp thời.

### 11.1.6. Hẹp môn vị

#### 11.1.6a. Hẹp môn vị ở trẻ sơ sinh

Sự hiện diện của một nhân tố di truyền như một nguyên nhân hay một yếu tố dẫn đường vẫn đang còn được tranh cãi. Bệnh hẹp môn vị ở trẻ còn bú phụ thuộc vào sự phì đại của lớp cơ thắt môn vị. Các triệu chứng của nó xuất hiện từ hai tuần đến hai tháng sau khi sinh dưới dạng nôn nhiều, nôn vọt thành tia sau những lần bú, và tụt cân nhanh. Người ta thấy có một sự dày lên và một sự co cứng tăng dần của cơ thắt môn vị, được phát hiện bởi các phương pháp hình ảnh y học và nội soi. Điều trị bằng phẫu thuật.

#### 11.1.6b. Hẹp môn vị phì đại ở người trưởng thành

Bệnh do sự co thắt gây nên bởi một ổ loét ở lân cận hoặc bởi một ung thư. Đôi khi đó có thể là sự tái phát của một hẹp môn vị ở trẻ sơ sinh.

## 11.2. BỆNH ỈA CHẢY

Một trong những triệu chứng cơ bản của các bệnh đường ruột là ỉa chảy. Do tầm quan trọng của triệu chứng đó và do tính phức tạp của các cơ chế hóa sinh gây nên hiện tượng đó, chúng tôi đã tách riêng "các bệnh ỉa chảy" ra khỏi toàn khối các bệnh đường ruột để nghiên cứu đầu tiên.

## 11.2.1. Phương thức hoạt động của ruột

### 11.2.1a. Sự chuyển hóa đặc biệt ở ruột

Biểu mô ruột sử dụng chất butyrat như nguồn năng lượng chính. Acid béo chuỗi ngắn này xuất phát từ sự lên men của các glucid do vi khuẩn. Nó là yếu tố chủ yếu để duy trì sự toàn vẹn về chức năng của niêm mạc. Chất glutamin cũng là một loại thức ăn chọn lọc khác của các tế bào ruột, 20% glutamin trong máu, xuất phát đặc biệt từ các cơ, đã được thu nạp bởi ruột non (ruột già ít cần đến chất đó hơn). Nó được thủy phân thành glutamat, glutamat lại được trao đổi amin thành  $\alpha$ -ketoglutarat, và chất này nuôi dưỡng cho chu trình tricarboxylic, là nguồn cung cấp năng lượng lớn. Nhiều hoạt động chuyển hóa khác nhau đã diễn ra trong các tế bào biểu mô đó của ruột: đặc biệt sự tái tạo các phân tử triglycerid và phospholipid từ các acid béo do thức ăn mang lại, sự tổng hợp các protein để tạo nên các enzym tiêu hóa; (Ở những bệnh nhân rất thiếu dinh dưỡng, sự tổng hợp các enzym đó bị giảm sút hoặc mất hẳn, làm cho ruột không còn có thể tiết ra được một dịch tiêu hoá tác động lên các phân tử đường trấp).

<http://www.nhantriviet.com>

### 11.2.1b. Hấp thu muối và nước

Sự hấp thu nước và muối khoáng rất mạnh: bình thường từ 7 đến 9 lít chất lỏng được đưa vào ruột, từ các đồ uống, thức ăn và các dịch tiết nước bọt, dạ dày, tụy, mật. Phần lớn được hấp thu lại ở ruột non và chỉ có 1,5l là xuống tới ruột già. Khi khối lượng chất lỏng xuống tới ruột già vượt quá 5l, sự thất thoát chất lỏng qua phân tăng lên và sinh ra ỉa chảy. Sự tiêu hóa, bằng cách cắt nhỏ các phân tử lớn thức ăn, làm cho nước từ huyết tương chui vào ống tiêu hóa để duy trì áp lực thẩm thấu ở giới hạn phù hợp với sự sống. Trong các quá trình hấp thụ ở ruột, chất lỏng chứa ở trong lòng ruột trở thành nước tương và nước được tái hấp thu một cách thụ động cũng với các chất hoà tan. Sự khuếch tán của nước và các muối khoáng được thực hiện qua khoảng giữa các tế bào biểu mô nằm sát cạnh nhau (liên kết chặt). Trái lại, sự choát qua nội mô mạc được thực hiện bằng các kênh hay các bơm. Ở ruột già, quá trình cơ đặc vẫn tiếp tục tiếp diễn, bởi vì khối lượng phân bình thường, khoảng 200g mỗi ngày, chứa 75% nước, tức khoảng 150ml.

Ngoài các cơ chế khuếch tán thụ động của nước, người ta còn biết có 3 quá trình hấp thụ chủ động natri từ trong lòng ruột vào tế bào ruột: một nhân tố đồng vận chuyển  $\text{Na}^+$  và  $\text{Cl}^-$ , một kênh natri phụ thuộc vào điện thế và ức chế bởi amiloride, một nhân tố đồng vận chuyển natri và đường. Natri qua màng tế bào dính với màng đáy là nhờ bơm natri; bơm tiêu thụ một năng lượng lớn (bằng khoảng 1/3 năng lượng có trong tế bào) để làm cho 3 ion  $\text{Na}^+$  ra khỏi tế bào khi 2 ion  $\text{K}^+$  đi vào từ huyết tương.

### 11.2.1c. Đấu tranh chống các tế bào và các protein lạ

Ruột sẽ dễ dàng bị xâm nhập bởi các tế bào và các protein lạ, mà một khi tới được hệ tuần hoàn, chúng sẽ có khả năng gây nên những rối loạn miễn dịch nghiêm trọng, nếu như không có nhiều tuyến phòng vệ ở trên và trong thành ruột. Những phòng vệ đó phần nào giống như những phòng vệ mà chúng tôi đã mô tả ở phổi. Có chất nhầy của ruột. Các tế bào biểu mô được gắn với nhau một cách rất chặt chẽ (liên kết chặt). Các màng được tăng cường bởi những cơ chế để kháng. Trong thành ruột, luôn luôn thường trực có những globulin miễn dịch phòng vệ, trước hết là IgA, IgM ở một mức độ ít hơn; chúng được sản sinh bởi các tế bào của các nang bạch huyết ở niêm mạc. Cũng có các đại thực bào có khả năng thực bào các protein lạ. Mặc dù có các tế bào đó, người ta cho rằng một số protein lạ vẫn đến được gan và có thể gây nên ở đó những cơ chế miễn dịch và viêm tấy có khả năng dẫn đến xơ hóa.

### 11.2.1d. Cơ chế thần kinh và các chất trung gian thần kinh ở ruột

Chi phối thần kinh không chỉ dùng để tổ chức sự vận động của các đoạn ruột khác nhau bằng sự co bóp của các cơ vòng hay cơ dọc có mặt ở thành ruột, nó còn dùng để khởi động và điều chỉnh các tiết dịch và chuyển dịch. Chi phối thần kinh ruột bao gồm một hệ thống thần kinh ruột nội tại làm cho nó có một phần tính tự chủ chức năng (các phản xạ nhu động) và một hệ thống thần kinh ngoại lai dẫn truyền các thông tin xuất phát từ lớp niêm mạc và lớp cơ, theo đường



chúng là sự vận chuyển nước. Rõ ràng là cường độ của các nhu động có ảnh hưởng đến sự hấp thụ của ruột và sự vận chuyển. Một số bệnh là chảy là do tăng tốc độ vận chuyển trong ruột già, một số khác, hiếm hơn, trong ruột non, như là chảy của các u *carcinoid*, tiết ra serotonin, là chảy của các ung thư **tuỷ tuyến giáp**, tiết ra calcitonin, gây nên một sự thoát ra ở ạt chất calci, hay là chảy của hội chứng Zollinger-Ellison đã kể ở trên. Các thức ăn có khả năng gây giải phóng chất histamin, sinh ra sự thoát các chất điện giải và nước vào trong ruột, theo các cơ chế đã nêu trên. Những hư hỏng là do tác dụng trực tiếp của thức ăn lên những liên kết chặt chẽ giữa các tế bào ruột: chỉ đơn giản truyền dịch glucose qua ruột đã gây nên một chuyển động đi vào đồng thời của muối và nước, theo độ chênh lệch giảm dần của glucose qua các tế bào ruột vào huyết tương. Vậy chất osê đó (glucose) có thể sử dụng trong điều trị là chảy nước. Các osê đơn khác ít hiệu quả hơn.

Người ta biết rằng sự vận chuyển bình thường của thức ăn cần có các chất xơ như chất cellulose và các pectin thực vật, là những chất sẽ tạo cho thức ăn một độ đặc cần thiết để đáp ứng với các nhu động của thành ruột. Tốc độ của các vi khuẩn hoạt sinh ở ruột đã có thể làm tiêu hóa ít nhất một phần các sợi đó. Sự chuyển hóa của chúng làm xuất hiện những dẫn xuất như các acid acetic, propionic, butyric, được hấp thụ và di chuyển một phần tới gan. Chất propionat ở gan ức chế sự tân tạo glucose từ pyruvat hay lactat, cũng như sự sinh tổng hợp cholesterol. Người ta không biết các hiệu quả đó biểu hiện đến mức độ nào trên các bệnh nhân. Một vài loại vi khuẩn đường ruột có thể có khả năng sản sinh ra những dẫn xuất trên với khối lượng đủ để làm đảo lộn các chuyển hóa ở gan.

Các **is chảy** gọi là "**lên men**" ("*diarrhees de fermentation*") được sinh ra do sự có mặt một khối lượng quá lớn các đường đơn (oses simples) ở trong lòng ruột, làm nước thoát ra từ các tế bào ruột, do tác dụng thẩm thấu. Đó là trường hợp is chảy của những bệnh nhân bị thiếu hụt bầm sinh *osidase* ở ruột. Sự có mặt quá dư thừa của các sợi thực vật ở trong ruột cũng có thể dẫn đến cùng kết quả, nếu sự lên men do vi khuẩn của các đường đơn được giải phóng không đủ. Các thuốc nhuận tràng thẩm thấu cũng hoạt động theo cùng một nguyên lý. Các



thuốc nhuận tràng khác tác động lên hệ thống AMPc của các tế bào ruột, từ đó chất lỏng thoát ra, hoặc làm hỏng cấu trúc màng của các tế bào đó (dầu thầu dầu, phenolphthalein).

Ỉa chảy của các du khách là một ví dụ tốt về ỉa chảy nước, với tăng vận động ruột và giảm độ đặc của phân. Trong một số trường hợp đó là một phản ứng đối với sự hấp thu những thức ăn mà người bệnh chưa quen (những quả bơ -avocat- giàu chất serotonin), hay đó là do kém hấp thu một số cation và nước. Thường gặp nhất, đó là do một nhiễm trùng virus hoặc nhiễm khuẩn nhẹ (E. coli thuộc chủng khác với các chủng mà ruột đã quen trước cuộc du lịch). Trong loại ỉa chảy này, sự mất nước thường ít.

### 11.2.3. Ỉa chảy nhiễm trùng

Nếu ỉa chảy được xác định là tăng tần số và khối lượng phân trên 300g một ngày, thì đúng hơn đó là các ỉa chảy nhiễm trùng kiểu kiết lỵ, nghĩa là kèm theo các triệu chứng của ỉa chảy dịch đặc, còn có thêm ỉa ra chất nhầy (muc) và vệt máu.

#### 11.2.3a. Bệnh tả

Đây là một bệnh dịch, có độ lây nhiễm cao, truyền nhiễm bằng đường nước, gây nên bởi phẩy khuẩn tả. Bệnh gồm ỉa chảy, buồn nôn và nôn dữ dội. Phân tả đặc hiệu được tạo bởi một chất lỏng trong, có màu trắng mờ, mang những hạt treo lơ lửng có hình hạt gạo (là những phần tử chất nhầy). Khát ghê kèm, mất nước trầm trọng, bệnh không điều trị mau chóng dẫn đến suy thận và đột quỵ.

Phẩy khuẩn bị giết bởi nồng độ acid bình thường của dịch vị. Vậy phải ăn vào một lượng lớn các mắm bệnh đó, bệnh mới phát sinh. Con vi khuẩn phải bám vào thành ruột để phát huy hoạt động sinh bệnh của nó. Chất mucin dùng làm thụ thể cho nó, qua trung gian các tập hợp nhóm glucid của nó. Những tác dụng que lại của phẩy khuẩn với các tế bào biểu mô khá phức tạp, phụ thuộc đồng thời vào các lông vi khuẩn, vào sự cân bằng giữa các hoạt động thủy phân protein bất lợi (các *proteinase*

của tụy phá huỷ nó) và sự tiết ra protein bởi con vi khuẩn giúp nó bám chắc vào màng các tế bào ruột. Các tế bào này dễ bị xâm nhiễm hơn ở trẻ em nhỏ, do đó trẻ nhỏ cũng dễ nhạy cảm hơn với nhiễm khuẩn.

Hiện tượng cơ bản của cơ chế sinh bệnh của con vi khuẩn là tiết ra một độc tố đặc hiệu. Độc tố đó hoạt hóa một trong những hệ thống dẫn truyền các tín hiệu cơ bản nhất có mặt ở trong các tế bào, là hệ thống AMPc. Độc tố phát ra bởi phẩy khuẩn được cấu tạo bởi 6 tiểu-đơn vị protein. Năm trong số đó, gọi là những tiểu đơn vị B, dùng để cố định độc tố lên màng tế bào và góp phần vào việc làm cho tiểu đơn vị A qua được màng đó. Tiểu đơn vị A to hơn các tiểu đơn vị khác bởi vì nó được tạo nên bởi 2 mảnh protein không bằng nhau, hợp lại với nhau bởi một cầu disulfur. Tiểu đơn vị A có tác dụng độc. Các tiểu đơn vị B có thụ thể màng là một gangliosid, đặc biệt thuộc kiểu GM1, mà phần glucid của nó được phơi bày ở trong lòng ruột. Trình tự glucid galactose, N-acetyl-galactosamin, acid N-acetyl-neuraminic, galactose, giúp cho sự cố định lên màng tế bào đó. Sau sự cố định đó của các tiểu đơn vị B, ~~nhất đời một thời gian nhất~~ định tiểu đơn vị A mới phát huy tác dụng trong tế bào.

Độc tố tác động lên protein Gs của các tế bào ruột một cách có thể so sánh với tác động của độc tố ho gà (toxine pertussique) lên protein Gi của các tế bào niêm mạc phế quản. Tiểu đơn vị A có một hoạt tính ADP-ribosyl-transferase. Nó mượn của NAD<sup>+</sup> gốc ADP-ribose và gắn gốc đó lên tiểu đơn vị  $\alpha$  của protein G màng tế bào (protein này gồm 3 tiểu-đơn vị  $\alpha$ ,  $\beta$  và  $\gamma$ ), vào chỗ mà đáng lẽ GTP phải chiếm. Sự gắn đó làm cho protein G hoạt hóa liên tục, nghĩa là không những nó không còn có thể cắt đứt sự dẫn truyền kích thích từ các tế bào ruột, mà còn tạo nên sự kích thích đó. Như vậy nó hoạt hóa vô hạn hệ thống AMPc và hệ thống này gây nên một sự xuất tiết quá mức chất nhầy (mucus) và chất lỏng bởi các tế bào. Một khi độc tố đã hoạt động, thì hậu quả của nó không thể phục hồi cho đến khi protein G có thể được tái tổng hợp. Như ta đã thấy, kết quả của phản ứng ADP-riboayl hóa là một sự ức chế trong trường hợp của độc tố ho gà (pertussique) và một sự hoạt hóa trong trường hợp của độc tố tả. Có

thứ nói thêm rằng một sự nhiễm độc rất mạnh có thể dẫn đến lạc hướng một phần đáng kể vốn dự trữ của cơ thể về vitamin PP, từ đó sinh ra NAD<sup>+</sup>. Điều này làm cho bệnh nhân yếu đi (xem phụ lục 2 - mục 2.3).

### 11.2.3b. *Ỉa chảy do trực khuẩn coli và các mầm bệnh khác*

Điều đã được giải thích về sự cố định của mầm bệnh vào thành ruột, về các tổn thương gây nên ở các tế bào biểu mô, và về sự tiết độc tố bởi phẩy khuẩn tả cũng có giá trị đối với các nhân tố nhiễm trùng khác, với một vài chi tiết đặc hiệu riêng. Các trực khuẩn *E. coli*, trong đó có nhiều họ-chủng (*sous-espèce*) có khả năng sinh bệnh khác nhau, tiết ra các độc tố ruột (*enterotoxines*), mà nhóm thứ nhất bị thoái hóa khi đun nóng (các độc tố LT-1) và nhóm thứ hai bền vững với nhiệt độ (các độc tố STX). Các độc tố LT-1 giống như các độc tố bệnh tả, với 2 tiểu đơn vị. B gắn với gangliosid màng GM1 và A chui vào trong tế bào. Các độc tố LT-1 có một thụ thể màng thứ hai, là một glycoprotein. Tiểu đơn vị A, khi đến bán tương, tác động lên protein màng Gs, đúng y như độc tố tả. Hơn nữa các độc tố kháng nhiệt chỉ có một đơn vị protein rất chắc và gắn vào một thụ thể gangliosid khác, Gb3 hoặc vào một glycoprotein màng. Sự gắn đó truyền trực tiếp sự hoạt hóa cho một *guanylat-cyclase* màng đặc hiệu của các tế bào ruột, *guanylat-cyclase* này tạo nên thông tin nội bào thứ hai là GMPc. Thông tin này gây hoạt hóa các *protein-kinase phụ thuộc vào GMPc* (*proteine-kinase G1*) và qua sự trung gian của chúng, gây tiết Cl<sup>-</sup>. Nhiều mầm bệnh khác (*shigella, campylobacter, clostridium perfringens, staphylococcus*) đều được biết là đã tiết ra những độc tố tập trung dưới cái tên không đặc hiệu là các độc tố ruột, bám vào gangliosid Gb3 và tác động cũng một kiểu như trên lên hệ thống GMPc.

## 11.3. CÁC BỆNH KHÁC CỦA RUỘT NON VÀ ĐẠI TRÀNG

### 11.3.1. Loét hành tá tràng

Các loét hành tá tràng đã được nghiên cứu cùng với các bệnh loét dạ dày.

### 11.3.2. Viêm ruột mạn tính. Bệnh Crohn và viêm đại-trực tràng loét - chảy máu

Bệnh Crohn và viêm đại-trực tràng loét-chảy máu là những hình thái chính của các bệnh viêm mạn tính đường ruột.

Bệnh Crohn có thể là do những đột biến đa gen, trực tiếp gây nên bệnh hay giải thích sự miễn cảm của thể của một số bệnh nhân. Một trong các gen nguyên nhân, mang bởi nhiễm sắc thể 16, đã được định dòng (clone) bằng cách xác định kiểu gen (génotypage) của những gia đình người Cáp-ca có ít nhất 2 người bị bệnh; song protein tương ứng và chức năng của gen đó vẫn chưa được biết. Bệnh đánh vào người trẻ tuổi và biểu hiện bằng ỉa chảy. Người ta thấy những bất thường ở biểu mô ruột: những vết loét, giảm tiết chất nhầy, biến dạng các hốc tuyến và viêm tấy niêm mạc nằm dưới. Biểu mô lại trở lại bình thường khi niêm mạc không còn viêm tấy.

Tần số bệnh viêm đại trực tràng loét-chảy máu ở Pháp là từ 1-5 trường hợp cho 100.000 dân số, tùy vùng. Bệnh biểu hiện bằng những ỉa chảy có máu xảy ra ở người trưởng thành trẻ tuổi. Những bất thường mô học giống hết những bất thường của bệnh Crohn, song vẫn tồn tại dù viêm tấy niêm mạc đã hết. Những bất thường về kiểu hình tế bào (phénotype cellulaire) đã được ghi nhận: ví dụ khả năng oxy hóa butyrat bị giảm sút. Viêm tấy niêm mạc làm tăng nhanh sự đổi mới của các tế bào biểu mô. Trong cả hai bệnh, các tế bào mất khả năng giữ các protein trong tế bào và cả trong huyết tương, như albumin. Trong bệnh viêm đại trực tràng xuất huyết, bất thường đó độc lập với viêm tấy. Biểu mô vẫn tiết bình thường chất *urokinase*, chất này chỉ biến mất trong 2 trường hợp. Người ta cũng nhận thấy những bất thường trong tiết chất nhầy, cả về lượng lẫn chất: chiều dài các chuỗi glucid bất thường, nhất là trong bệnh viêm đại - trực tràng, và tỷ lệ sulfomucin giảm.

Nguyên cơ di truyền đã được xác lập bởi sự tồn tại của các hình thái gia đình (từ 0 đến 33% trường hợp, tùy theo các cuộc điều tra). Hai bệnh xuất phát từ một cơ địa di truyền giống hệt nhau. Sự định hướng theo kiểu này hay kiểu khác sẽ tùy thuộc vào các nhân tố môi

trường và miễn dịch. Người ta đã gợi ý đến nhưng nhân tố ở trong lòng ruột như nhiễm trùng các tế bào biểu mô ruột bởi các mầm bệnh ở trong ruột, đặc biệt *E. coli*. Việc chứng minh hiệu quả sinh bệnh bởi vi khuẩn đó hay bởi một mầm bệnh khác vẫn chưa được xác định. Người ta đã đổ tội cho ảnh hưởng của các sản phẩm chuyển hóa vi khuẩn hay của các nhân tố thức ăn. Thuốc lá có một vai trò bảo vệ đối với bệnh viêm đại-trực tràng và thuận lợi đối với bệnh Crohn (tác dụng lên các mucin, lên sự cấp huyết ruột, cảm ứng huyết khối vi thể, giảm đáp ứng miễn dịch). Người ta đã chứng minh bằng thực nghiệm vai trò ức chế của nicotin lên bệnh viêm đại-trực tràng. Người ta đã đưa ra những nhân tố bệnh căn ở niêm mạc: sự tăng sinh các chất trung gian của viêm, các cytokin, TNF $\alpha$ , sự hình thành các tự kháng thể chống một kháng nguyên căn xác định, sự tấn công các tế bào ruột bởi các tế bào lymphô T gây độc tế bào, NK, LAK, hay các thực bào. Cuối cùng, người ta đã đề xuất đến sự can thiệp của các nhân tố thần kinh mạch gây nên thiếu máu cục bộ.

### 11.3.3. Chứng đại tràng to bẩm sinh (Bệnh Hirschprung)

Chứng bệnh sinh ra từ một bất thường bẩm sinh của các dây rối thần kinh ruột cuối, gây nên sự giãn lỏng và ý cơ thành ruột, từ đó hình thành một đại tràng phình to. Điều đó chứng minh rằng một trương lực thần kinh nhất định thường xuyên là cần thiết cho việc duy trì các cấu trúc cơ. Bệnh bắt đầu từ những ngày đầu mới sinh bằng sự thiếu hay chậm là phân su (meconium), tiếp theo là một táo bón dai dẳng.

### 11.3.4. Bệnh kém hấp thu

#### 11.3.4a. Tính chất chung

Các bệnh kém hấp thu chỉ xảy ra nếu có một rối loạn lớn trong ruột non, bởi vì diện tích bề rộng của ruột cho phép bù trừ những rối loạn khu trú. Cũng bình thường, sự tiết các enzym của ruột đã vượt quá nhiều lần mức lượng cần thiết để bảo đảm sự tiêu hóa bình thường. Lượng amylase bình thường có mặt có thể tiêu hóa 50kg tinh bột (amidon) mỗi ngày.

## 11.3.4b. Bệnh di truyền của các enzym tiêu hóa glucid.

Sự tiêu hóa các chất glucid bắt đầu ở nước bọt (*amylase*) và diễn ra chủ yếu ở ruột non. Phần đỉnh của các tế bào ruột, hay bờ bàn chải, chứa đựng 7 *glucosidase* có nhiệm vụ cắt các chất osid trong thức ăn thành các đường đơn, là những thể đường duy nhất được hấp thụ vào các tế bào đó và, từ đó chuyển tới tuần hoàn của. Phần chủ yếu của các diholosid được thủy phân và hấp thụ ở tá tràng, các polyosid tiêu hóa chậm, như tinh bột và glycogen, được thủy phân thành những đơn vị glucose chậm hơn một chút, nên việc hấp thụ của chúng xảy ra ở tá tràng và ở hỗng tràng. Tinh bột chưa nấu chín kỹ được tiêu hóa cuối cùng. Một phần các ose được giải phóng ở trong lòng ruột, được sử dụng bởi các vi khuẩn hoại sinh.

**Chứng không dung nạp saccharose và các  $\alpha$ -dextrin (isomaltose)** là loại hay gặp nhất trong các kiểu bệnh đó. Nó được gây nên bởi những đột biến gen (nhiễm sắc thể thường, lặn) của enzym *saccharase*, hay  *$\alpha$ -glucosidase*; là enzym tác động lên các  *$\alpha$ -glucosid*, như saccharose (đường tinh bột) dẫn xuất từ tiêu hóa tinh bột và glycogen. Enzym đó được gắn vào màng các tế bào ruột. Bệnh bắt đầu sau khi cai sữa bằng những ia chảy do sự có mặt của saccharose và dextrin không tiêu hóa ở trong chất chứa trong ruột. Sự lên men ở ruột tăng rất nhiều, khám thấy trường bụng. Tuy nhiên, bệnh vẫn chịu đựng được tương đối tốt, trẻ vẫn tiếp tục tăng trưởng. Chỉ cần loại bỏ đường thông thường từ sữa (trong trường hợp dùng sữa nhân tạo) và từ thức ăn là các rối loạn đó sẽ hết.

Lactose được thoái biến chủ yếu bởi một  *$\beta$ -galactosidase* (hay *lactase*) nằm ở bờ bàn chải. Các lactase khác, nằm ở bên trong tế bào ruột, có một hoạt tính yếu hơn và không đủ để bù trừ sự vắng mặt bất trắc của lactase nói trên. **Chứng không dung nạp lactose** được sinh ra bởi các đột biến gen của  *$\beta$ -galactosidase*, enzym này gồm 2 tiểu đơn vị. Ia chảy bắt đầu ngay từ ngày đầu mới sinh (hải vi lactase là đường của sữa). Nó có kèm theo nôn. Tình trạng chung giảm sút nhanh chóng. Việc chọn một loại sữa không có lactose sẽ chấm dứt các triệu chứng. Chứng không dung nạp sẽ bớt khi trẻ bị bệnh lớn lên. Sự

đột biến gen thuộc nhiễm sắc thể thường trội. Một hình thái khác không dung nạp lactose là do sự xâm nhập bất bình thường của chất ose đó vào trong các tế bào ruột mà không có sự thủy phân, bởi vì hoạt tính của  $\beta$ -galactosidase vẫn bình thường. Bệnh biểu hiện bởi nôn không ỉa chảy, lactose niệu (lactosuria) và acid amin niệu (aminoaciduria). Trong trường hợp đó cũng như trường hợp trước, việc loại trừ lactose ra khỏi chế độ ăn sẽ làm dừng các rối loạn. Người ta làm sinh thiết niêm mạc tá tràng để đo hoạt tính của  $\beta$ -galactosidase.

Chứng không dung nạp tréhalose hiếm gặp. Nó biểu hiện bởi đau bụng, trướng bụng, ỉa chảy sau khi ăn nấm, là loại có chứa tréhalose. Bệnh do sự giảm sút hoạt tính của tréhalase.

Chứng không dung nạp toàn bộ glucose và galactose được gây nên do những đột biến gen của chất vận chuyển glucose và  $\text{Na}^+$  (chất vận chuyển glucose GLUT 5 của ruột non); chất này làm cho không những glucose, mà cả galactose đi vào trong các tế bào ruột. Các triệu chứng cũng giống y như các triệu chứng gây nên bởi sự không hoạt động của <http://www.dinhdinh.com>

#### 11.3.4c. Bệnh về hấp thu lipid

Sự thiếu các muối mật (ứ mật chít hẹp) làm giảm hấp thu các acid béo. Các muối mật được tái hấp thu cùng với các acid béo này bởi một hệ thống vận chuyển của bờ bên chổi của các tế bào ruột. Hệ thống protein này có thể là nạn nhân của một sự đột biến gen (hiếm gặp), do đó kết quả là một ỉa chảy với ỉa phân mỡ (stéatorrhée) xuất hiện ngay từ khi mới sinh, và các rối loạn về sự phát triển.

Giảm beta-lipoprotein huyết (hypo-béta-lipoprotéinémie) được định nghĩa như một rối loạn của các lipoprotein trong huyết tương, đặc trưng bởi sự giảm mạnh cholesterol LDL. Từ ngữ này bao gồm ít nhất ba bệnh khác nhau. Giảm béta-lipoprotein huyết gia đình, nhiễm sắc thể thường trội, là do những đột biến hay khuyết đoạn thể nhiễm sắc của gen apoprotein B48 của ruột và apoprotein B100 của gan và không biểu hiện bởi những rối loạn hấp thu lipid.

**Không có beta-lipoprotein huyết (abetalipoproteinémie)** đột phát ngay từ khi mới sinh với ja chảy, kém ăn, nôn. Trong vài năm, rối loạn hấp thu các vitamin hoà tan trong mỡ (đặc biệt là tocopherol) gây nên một chứng thất điều (ataxie), một viêm võng mạc sắc tố và khi xét nghiệm máu một bệnh hồng cầu gai (scaethocytose). Bệnh phụ thuộc vào sự mất hoàn toàn khả năng tập hợp các vi thể đường thấp (chylomicron) trong các tế bào ruột và các VLDL trong gan. Gen bị đột biến là gen của protein MTP (protein vận chuyển các triglycerid trong microsom). Đột biến thuộc nhiễm sắc thể thường, lặn. Người ta không còn thấy các vi thể đường thấp trong máu sau bữa ăn. Một biến thể của bệnh, gọi là bệnh Anderson, là do một sự rối loạn vận chuyển các vi thể đường thấp ở trong thành ruột sau khi được hình thành. Gen bị đột biến chịu trách nhiệm chưa được biết. Bệnh thiếu protein B100 (apoprotein B100) là bình thường trong cả hai trường hợp cuối cùng này.

Bệnh thiếu lipase (do suy tụy mắc phải hay đột biến) dẫn đến chứng phân mỡ (steatorrhée) và mất khả năng hấp thu các chất lipid.

#### 11.3.4d. Bệnh về tiêu hóa và hấp thu protid

**Enterokinase** là một enzym hoạt hóa trypsinogen thành *trypsin* bằng thủy phân protein hạn chế. Nó hoạt động ở trong lòng ruột. Các đột biến của nó, hiếm gặp, thuộc loại nhiễm sắc thể thường lặn, dẫn đến một tình trạng *thiếu hoạt hóa trypsinogen*, vậy tiêu hóa hạn chế các protein. Thông tá tràng rút ra được một chất dịch có hoạt tính proteinase rất yếu. Các rối loạn bắt đầu từ thời kỳ mới sinh hoặc vào lúc cai sữa, bằng ja chảy, nôn và suy dinh dưỡng nhanh chóng. Các rối loạn sẽ hết nếu người ta cho trẻ uống các dịch thủy phân protein thay cho các protein thực ăn. Sau đó, các enzym thủy phân protein ở ruột sẽ bù trừ sự thiếu enterokinase bằng cách tự hoạt hóa.

Trong một số trường hợp, các protein có thể chui vào trong thành ruột, qua các liên kết gian tế bào, bằng hiện tượng nội thực bào hay đơn giản do niêm mạc bị viêm hoặc tổn thương. Từ lâu người ta đã coi sự thâm nhập đó như không đáng kể về mặt miễn dịch học. Tuy nhiên một



số protein thực ăn có thể vào tới tận gan, và giải thích sự hình thành quan trọng của các *globulin miễn dịch* được nhận thấy ở đa số các trường hợp *xơ gan*. Ở trẻ đẻ non và trẻ sơ sinh, sự thẩm nhập của các protein không được thủy phân quan trọng hơn. Đó là trường hợp của ovalbumin hay của gluten, là nguyên nhân của các *dị ứng thức ăn*.

Các acid amin được giải phóng trong lòng ruột bởi các *proteinase* hoà tan. Chúng được thu nhận bởi các hệ thống vận chuyển màng đặc hiệu; có hai hệ thống cho các acid amin trung tính, một hệ thống thứ 3 cho các acid amin diacid, một hệ thống thứ tư cho các acid amin dibasic và một hệ thống cuối cùng cho glycochol và prolin. Mỗi hệ thống vận chuyển protein đó có thể bị đột biến. Bệnh Hartnup phụ thuộc vào một sự thiếu hấp thu tryptophan và các acid amin trung tính, do đó gây nên những phát ban kiểu pellagra và một chứng thái điệu tiểu não. Các rối loạn chủ yếu liên quan đến sự chuyển hóa của tryptophan, bởi vì sự hấp thu các peptid ngẫu nhiên trừ cho sự khó thẩm nhập của các acid amin trung tính khác. Một bất thường khác trong hấp thu tryptophan dẫn tới bệnh các lổn xanh - một dẫn xuất của tryptophan, là indican, được tạo thành bởi các vi khuẩn đường ruột, hấp thu và đào thải bởi nước tiểu. Khi tiếp xúc với không khí, nó sẽ polyme hóa thành một chất nhuộm máu xanh sẫm.

Người ta phải kể đến khả năng *thất thoát protein ở ruột*, đặc biệt các protein huyết tương, như albumin. Người ta có thể theo dõi sự thất thoát đó bằng cách tiêm albumin người đánh dấu bằng một lượng rất nhỏ chất màu có gắn phóng xạ và đo độ phóng xạ của phân. Tuy nhiên các sự lên men ở ruột phá huỷ phần lớn các protein, và làm khó khăn cho việc định lượng chúng. Việc định lượng  $\alpha_1$ -antitrypsin trong phân đã được đề xuất. Chất protein này tương đối ít bị tác động bởi các proteinase vì khả năng ức chế của chúng lên các proteinase đó.

Teo nhung mao ruột, hiếm gặp, có lẽ là do thiếu nhiễm sắc thể thường lớn của một protein ở bộ khung xương của tế bào ruột. Nó gây nên một *le chảy nước điện giải mạnh*, với suy dinh dưỡng. Bệnh có thể kết hợp với một chứng giảm gamma globulin huyết (*hypogammaglobulinemie*).

### 11.3.4e. Bệnh Sprue

Bệnh Sprue điển hình kết hợp là chảy kéo dài với suy dinh dưỡng và thiếu máu nguyên hồng cầu khổng lồ (anémie mégaloblastique) do thiếu hấp thu acid folic. Ban đầu chủ yếu là là chảy, rồi thiếu máu nổi trội trong bệnh cảnh lâm sàng. Là chảy và kém hấp thu tạo điều kiện cho các bội nhiễm đường ruột làm tăng thêm suy dinh dưỡng. Có những nguyên nhân khác gây kém hấp thu ở các nước nhiệt đới, kể từ các bệnh ký sinh trùng, như bệnh lambliae.

### 11.3.4f. Bệnh phân mỡ thứ phát

Bệnh Whipple là một là chảy kéo dài kèm theo viêm đa khớp huyết thanh âm tính (polyarthrite sero-negative), với sốt, sút kém tình trạng chung, bệnh hạch ngoại biên, và một sự thâm nhiễm lan toả mô liên kết dưới biểu mô của thành ruột bởi các đại thực bào. Các đại thực bào này, mà hình thái đã bị biến dạng, chịu trách nhiệm về sự giải phóng các nhân tố viêm như IL-1 và TNF $\alpha$ , và có thể có khả năng gây nên hội chứng viêm ruột. Lý do sự có mặt của chúng ở trong thành ruột vẫn chưa được giải thích.

## 11.3.5. Dị ứng thức ăn

### 11.3.5a. "Các chứng không dung nạp thức ăn"

Người ta đã biết có những trường hợp dị ứng thức ăn bắt đầu từ tuổi nhỏ. Các triệu chứng thường ở ngoài da (chàm=eczema), dạ dày-ruột và hô hấp. Không dung nạp các protein của sữa bò có thể xuất hiện trong những ngày đầu mới sinh, dưới dạng choáng (sốc). Người ta cũng đã thấy có những dị ứng với lòng trắng trứng, với lạc, với cá, với lúa mì. Đến tuổi trưởng thành, những người mắc bệnh thường là những nạn nhân của những biểu hiện tự miễn. Khi xét nghiệm mô học, người ta thấy có một sự tăng số lượng tế bào của lá riếng mang kháng thể kháng-IgE. Loại kháng thể này tăng lên ở trong huyết tương. Sự không dung nạp các diholosid đã được trình bày ở trên khi nói về các bất thường gen liên quan đến các enzym tiêu hóa và hấp thu.

### 11.3.5b. Bệnh ia chảy phân mỡ (*Maladie coeliaque*)

Bệnh ia chảy phân mỡ phát sinh từ một chứng *không dung nạp gluten*, là phần tan trong cồn của *gluten*. Chất này là một hỗn hợp protein của hạt ngũ cốc, lúa mì, lúa mạch, kiều mạch, bo bo. Bệnh được phát hiện ở trẻ em hay ở người trưởng thành bởi sút cân, ỉa chảy, thiếu máu, ngừng tăng trưởng. Bệnh có vẻ phần lớn là di truyền đa gen, và phần còn lại liên quan đến các thói quen ăn uống. Nó xuất hiện ở những người thuộc một số nhóm HLA, đặc biệt DW3. Teo các nhung mao ruột non là triệu chứng giải phẫu học của bệnh. Một sự tiếp xúc mãn cảm đầu tiên là cần thiết để bệnh phát sinh. Hiệu quả của việc điều trị bằng cortison khẳng định sự có mặt của một cơ chế miễn dịch-dị ứng, mà các chi tiết còn thiếu. Một chế độ ăn không có gluten tránh được các tai biến. Ở người trưởng thành, bệnh cảnh lâm sàng vô cùng đa dạng, như thể có một đa di ứng đánh vào tất cả các cơ quan. Chế độ ăn không có gluten là cách điều trị duy nhất.

### 11.3.6. Ruột dễ bị kích thích

Một số bệnh nhân phàn nàn về những rối loạn chức năng ruột lặp đi lặp lại (đau bụng, đầy hơi, rối loạn chuyển vận) mà không có tổn thương hình thái có thể phát hiện được ở ruột. Các rối loạn (bất thường về vận động, đau kiểu đau bụng, gió) xảy ra là vì ngưỡng đau phản ứng với mọi sự căng bụng đã hạ rất thấp. Những bất thường về tâm thần có thể là nguyên nhân của các rối loạn đó về sự cảm giác nội tạng. Các thụ thể của các chất thuộc dạng thuốc phiện (*récepteur des opioïdes*) có mặt ở ngoài các trung tâm của não. Các thụ thể x nằm ở các tận cùng thần kinh cảm giác giao cảm hướng tâm. Ngưỡng hoạt hóa của chúng bị giảm. Điều trị bằng các chất có thuốc phiện sẽ làm dịu các bệnh như đó.

### 11.3.7. Bệnh ký sinh trùng đường ruột

Trong một số trường hợp bệnh lý hiếm gặp, các chất lipid không bị thoái hóa xuất hiện ở nước tiểu. Người ta gọi đó là lipid niệu (*lipurie*), hay còn gọi là **đái đường thấp** (*chylurie*), bởi vì các lipid đó

tạo nên một nhũ tương có màu trắng đục, làm cho nước tiểu có dạng đường trắng. Các rối loạn đó được gây nên bởi một số bệnh ký sinh trùng đường ruột hoặc đường tiết niệu. Chúng ta đã thấy ở trên rằng các acid béo bất thường (có nhánh) đã bị thoái hóa ở trong các peroxysom. Các mảnh vụn của chúng, khi không thoái hóa được, sẽ bị thải trừ một phần bởi nước tiểu và một phần tập trung ở các tế bào gan và thận; những tế bào này chịu trách nhiệm làm thoái hóa chúng.

### 11.3.8. Các u ruột

Các u ác tính của ruột gồm nhiều hình thái mô học: các ung thư tuyến (adénocarcinomes), các carcinoid, các sarcom cơ trơn, các sarcom lympho, các sarcom. Về mặt hóa sinh, có hai điểm đáng ghi nhớ nhất: cơ chế tuần tiến của ung thư hóa đại tràng dựa trên các bất thường về gen và sự có mặt của các u thần kinh nội tiết của ruột tiết ra các hormon.

Các ung thư đại-trực tràng ở Pháp chiếm khoảng 15% tổng số các ung thư. Một cá nhân có thể mắc bệnh này ở ba giai đoạn. Thoái tiến là sự hình thành một u tuyến lành tính, phát triển từ các tế bào biểu mô tuyến, xuất hiện trên những người có bẩm chất di truyền. Các yếu tố thức ăn khác nhau tùy vùng gây nên sự xuất hiện đó. Phát hiện nội soi của các u đó là sự hình thành một polyp lồi vào trong lòng ruột. Các polyp đó tăng dần thể tích có thể do viêm phổi hợp, bản thân sự viêm này cũng có thể phụ thuộc vào thức ăn chứa trong ruột. Các tế bào của chúng là cơ sở của các biến đổi gen liên tiếp mà cơ chế còn chưa rõ. Người ta biết có 2 trường hợp bệnh polyp đại tràng có dạng một bệnh gen nhiễm sắc thể thường trội. Chúng chỉ chiếm 10% tổng số các ung thư đại tràng. Bệnh polyp đại-trực tràng gia đình phụ thuộc vào một khuyết đoạn nhiễm sắc thể liên quan đến một gen nằm trên nhiễm sắc thể 5. Gen này đã được gọi là FAP (bệnh polyp tuyến gia đình = Familial adenomatous polyposis), song vị trí mô học và vai trò của protein tương ứng còn chưa được biết. Người ta cho rằng đó là một chất chống sinh u (antioncogene). U đa tuyến có nguồn gốc đơn dòng (monoclonale). Nó tạo nên một thương tổn tiến

ung thư. Việc cắt bỏ các u đa tuyến đại tràng bằng nội soi đã trở thành một biện pháp an toàn cần thiết. Một nhóm người khác có bẩm chất di truyền rõ nét nhưng không mắc phải u tuyến. Bẩm tính đó có lẽ gắn liền với sự có mặt của một nhóm máu hiếm gọi là Kidd mà gen được mang bởi nhiễm sắc thể 8.

Các u tuyến tiến triển dẫn đến các hình thái ác tính hơn. Các nhân tố thúc ăn sinh ung thư đã được biết. Đứng hàng đầu là các acid mật, đặc biệt các acid mật sinh ra từ một biến đổi gây nên bởi sự chuyển hóa của các vi khuẩn đường ruột, nghĩa là các acid desoxychoic, và nhất là lithocholic. Các nhân tố sinh ung thư khác đến từ thức ăn, như các hydrocarbure, một số steroid, hay nhất là các sản phẩm nhiệt phân của thức ăn, sinh ra do đun nóng các loại dầu ở nhiệt độ cao (fécapentaènes). Các chất phụ gia thức ăn, như estragenin chiết xuất từ táo và được sử dụng để làm đặc các loại kem, có lẽ có một vai trò tạo thuận lợi. Các đột biến thường được phát hiện ở vật liệu lấy được bằng đường phẫu thuật: những đột biến của các chất sinh u ras, rồi đến myc theo thứ tự giảm dần, là thường gặp nhất. Những đột biến khác ~~liên quan đến các gen sinh u như p53.~~

Các u carcinoid ruột non tiết ra các nội tiết tố. Khi chúng khu trú ở tá tràng, chúng tiết ra serotonin (5-hydroxy tryptamine), histamin, chất P, bradykinin, các prostaglandin. Chúng gây nên các bệnh nội tiết như hội chứng Cushing, to đầu chi, hội chứng Zollinger-Ellison và các bệnh khác. Chúng gây nên một tình trạng "bụng đỏ tím tái mặt" kéo dài, tiếp theo bởi sự hình thành các giãn mao mạch (telangiectasis) và phù nề mặt. Các carcinoid ở ruột giữa thường ưa bạc (argentaffines), chừa đọng và tiết ra một lượng lớn serotonin, kinin, prostaglandin và chất P. Người bệnh bị những cơn "bụng đỏ tím tái mặt" dữ dội, thời gian ngắn, từ 2 đến 5 phút, phát ban đỏ, lan toàn, ở mặt, cổ và ngực, tiếp theo là sự nhợt nhạt xanh tái. Sau cơn, người ta có thể thấy một giai đoạn ỉa chảy. Hội chứng Verner-Morrison, biến gặp, được sinh ra bởi sự có mặt của một u đảo Langerhans; u này tiết ra peptid vận mạch ruột (VIP). Chất này tác động lên đường phụ thuộc AMPc của các tế bào ruột và gây nên một ỉa chảy ra nước (diarrhoe hydrique) liên triển từng đợt, mà người ta có thể ví với ỉa chảy của bệnh tả.

Các u lành tính, như các polyp đại-trực tràng, phát triển từ các tế bào biểu mô, có khả năng biến thành các u ác tính. Chứng minh họa cho những kiến thức hiện đại về sự ung thư hóa tuần tiến.

### 11.3.9. Các bệnh khác

Các bệnh túi thừa đại tràng tương đối hay gặp. Nó phụ thuộc vào những rối loạn vận động của đại tràng (thiếu các sợi xơ thực ăn) tác động lên một thành ruột đã bị yếu đi (biến đổi của thành liên kết). Các huyết khối của các mạch mạc treo tràng gây nên những nhồi máu mạc treo thực sự. Những nhồi máu này biểu hiện bởi những "viêm đại tràng do thiếu máu" (colite ischémique) ít nhiều nặng tùy theo độ rộng và tính chất thường xuyên hay từng cơn của huyết khối.

## 11.4. BỆNH CỦA TỤY

### 11.4.1. Dữ liệu chung

<http://www.adsharoff.com>

Thiếu dịch tụy gây nên những rối loạn về hấp thu của ruột : thiếu *amylase* không gây quá nhiều khô khan. Trái lại, thiếu *lipase* gây nên thiếu hấp thu các lipid, biểu hiện bằng ỉa phân mỡ. Thiếu *trypsin* và *chymotrypsin* làm cho sự tiêu hóa các protein, đặc biệt các sợi cơ, không hoàn toàn, mà còn để lại các di tích trong phân khi xét nghiệm bằng kính hiển vi.

Trong các bệnh *viêm tụy*, người ta không những chỉ nhận thấy một sự giảm các chất tiết enzym vào ruột, mà nhất là một sự trào ngược các enzym này vào máu, với tất cả những nguy cơ tự tiêu mà người ta có thể tưởng tượng.

*Bệnh nhầy nhớt* (mucoviscidose), còn gọi là bệnh xơ nang tụy (fibrose kystique du pancreas) đã được mô tả ở chương 7, cùng với bệnh của phế quản.

### 11.4.2. Thiếu năng tụy

Hiếm khi tiên phát, các bệnh thiếu năng tụy ảnh hưởng trước hết đến chuyển hóa các lipid, và biểu hiện bằng là phân mỡ. Người ta chưa thấy nói đến các đột biến gen của các enzym tụy dẫn đến các triệu chứng lâm sàng.

### 11.4.3. Viêm tụy cấp

Các viêm tụy cấp có thể có nguyên nhân là những khu trú ở tụy của một bệnh nhiễm virus (quai bị, viêm gan) hay nhiễm khuẩn (sốt thương hàn), của một bệnh chuyển hóa như các chứng tăng lipid máu, của một đưng giẹp bụng, của một sỏi mật, một loét dạ dày ruột, và ngay cả một bữa ăn thịnh soạn. Mọi cản trở lưu thông của dịch tụy trong ống Wirsung (eo thất, sỏi, u) đều có thể gây viêm tụy. Các enzym thủy phân tự hoạt hóa tại chỗ và gây nên những phá huỷ có thể dẫn tới hình thành các nang. Rồi chúng làm tiêu tan bao liên kết của tụy, các thành mao mạch, và lan toả trong phúc mạc (hoại tử mô = steato-nécrose, nguy hiểm tới tính mạng). Bệnh tiến triển tuần hoàn chung. Con kịch phát biểu hiện bằng một cơn đau bụng dữ dội, kèm theo nôn, trướng bụng, các triệu chứng của tắc ruột liệt (ileus paralytique). Một giai đoạn choáng có thể tiếp theo rất nhanh, bởi vì hệ thống phản ứng tức thì đã lập tức được buy động bởi các kallierein đến từ tụy, là cơ quan tạo nên chúng. Chẩn đoán chỉ được khẳng định bằng cách đo nồng độ amylase trong máu, mà người ta thấy tăng lên rất cao. Triệu chứng amylase niệu ít quan trọng hơn nhiều.

### 11.4.4. Viêm tụy mạn

Viêm tụy mạn có thể tiếp theo một viêm tụy cấp, bởi vì các nang giả (pseudo-kysta) hay các vùng hoại tử hóa sẹo bằng cách hình thành mô liên kết; mô này thay thế cho các tế bào tuyến và làm giảm khả năng chức năng của tuyến. Các viêm tụy mạn gây đau bụng và suy dinh dưỡng ít nhiều trầm trọng. Chúng có thể biến chuyển bất kỳ lúc nào thành cơn viêm tụy cấp. Chẩn đoán chúng khó khăn vì sự tăng hoạt tính amylase trong máu yếu hoặc không hằng định. Một dấu hiệu điển quang hữu ích là những vôi hóa của mô xơ sẹo.

Có những trường hợp viêm tụy di truyền. Nhiều thành viên trong cùng một gia đình mắc cùng một hội chứng bụng từng cơn, bao gồm những cơn đau bụng lặp đi lặp lại giống như những cơn đau bụng của viêm tụy cấp. Người ta đã thấy trên nhiễm sắc thể 7 một loạt gen chịu trách nhiệm về bệnh này. Tám trong số đó đã được định dãy (séquences), 3 là những gen giả (pseudogène), 5 còn lại mã hóa các chất tương tự của trypsinogen, tiền chất của *trypsin*. Số lượng lớn các gen cùng lặp trung vào một chức năng giải thích sự cần thiết phải tổng hợp rất nhanh enzym đó khi tiêu hóa. Có thể xảy ra tình trạng các phân tử *trypsin* được hoạt hóa trước khi rời khỏi tụy. Bình thường, sự hoạt hóa của trypsinogen thành *trypsin* chỉ xảy ra ở trong ruột. Để tránh các rối loạn liên quan đến sự hoạt hóa sớm, có hai cơ chế tác động trong mô tụy. Cơ chế thứ nhất dựa trên sự có mặt của một protein tụy, là chất ức chế *trypsin* ở tụy (inhibiteur pancréatique de *trypsine*). Như tên gọi của nó, chất này ức chế những dấu vết đầu tiên của *trypsin* được tạo thành trong các chòm nang tuyến tụy. Sau một bữa ăn thịnh soạn gây kích thích mạnh sự hình thành và tiết dịch các enzym tụy, ~~hệ thống ức chế~~ bởi chất ức chế đó đã bị vượt qua. Lúc đó cơ chế thứ hai can thiệp, đó là sự phân tách thủy phân của các phân tử *trypsin* đã được hoạt hóa sớm bởi bản thân chúng (cơ chế tự huỷ = autodestruction). Sự tự điều chỉnh đó chỉ có thể có được, nếu có một gốc arginin ở vị trí 117 (bởi vì *trypsin* cần đến một arginin để hoạt động). Một cách chính xác, những đột biến của cái này hay cái kia trong các sản phẩm biểu hiện của các gen đó chạm đến gốc arginin (arg 117 → his) ở vùng phân tách thủy phân protein của phân tử *trypsin*. Sự đột biến làm cho enzym trở thành không lại sự tự huỷ của nó. Ngược lại, nó vẫn duy trì hoạt tính của nó lên các protein khác, và tiêu hóa mô tụy. Cơ chế đó giải thích tại sao các cơn đau thường xảy ra sau một bữa ăn thịnh soạn.

#### 11.4.5. U tụy

Phần lớn các u ác tính của tụy (ung thư tuyến = adéocarcinome) nằm ở đầu tụy và được phát hiện do chèn ép đường mật gây vàng da ở mắt. Chúng cũng gây nên ỉa chảy và thôi trừ không đủ các enzym.



*tiêu hóa*. Hội chứng Pearson bao gồm các rối loạn tụy, tiêu hoá, và máu có nguồn gốc ty lạp thể. Một hội chứng khác kết hợp những rối loạn về thận và miễn dịch học với bệnh Hirschprung, được cho là do sự thiếu di cư các tế bào của mào thần kinh; có lẽ là do những đột biến của một *protein-kinase có serin*, gọi là RET (chịu trách nhiệm về sự phát triển của mào thần kinh, thận, và các tế bào lymphô B). Các u tụy thường thấy trong quá trình tiến triển của các hội chứng đó. Một số u tụy kết hợp với các bệnh đa tuyến nội tiết (poly-endocrinopathie), như các ung thư tụy tuyến giáp.

<http://www.adshareit.com>

## Chương 12

## BỆNH THẬN

Lương Tấn Thành

Thận là một tạng phức tạp mà chức năng hiển nhiên nhất liên quan đến sự hình thành nước tiểu với mục đích để đào thải các chất vô ích hoặc độc, trong khi thận vẫn đảm nhận những nhiệm vụ khác ít rõ ràng hơn nhưng vẫn là những chức năng cốt tử, chẳng hạn sự điều hoà thành phần của nội môi hoặc sự sản sinh ra một số phân tử thuộc thể loại hormon có những chức năng bao trùm toàn cơ thể. Đơn vị có nhiệm vụ hình thành nước tiểu là nephron mà yếu tố cấu tạo đầu tiên là cầu thận có nhiệm vụ lọc khỏi huyết tương những phân tử nhỏ. Những phân tử này thoát vào nước tiểu nguyên thủy, kéo theo một thể tích lớn nước. Sau đó nước tiểu nguyên thủy lưu thông trong ống thận mà những tế bào có thể tái hấp thu những thành phần có ích. Những ống thận - mà cấu trúc và những cơ chế hoạt động thay đổi từ đoạn đầu đến đoạn cuối - được kéo dài bởi những ống góp; những ống góp này đổ vào bể thận. Mỗi quả thận chứa khoảng một triệu đơn vị thận. Để có một khái niệm về hoạt động mãnh liệt của thận chúng ta hãy hình dung lưu lượng nước chảy qua thận là vào cỡ 1000 đến 1200 ml trong một phút, từ đó suy ra rằng, những tế bào thận bắt buộc phải duy trì một quy trình chuyển hóa oxy hóa rất dữ dội để cung cấp năng lượng cần thiết cho công việc này. Thể tích nước to lớn chảy qua thận tương ứng với dòng máu chảy qua thận là bằng 180 lít mỗi ngày, tức một phần năm của lưu lượng tim. Điều này cho thấy sự phân bố mạch trong thận rất là lớn, bởi vì một mặt là cần thiết cho sự truyền máu vào thận (tuần hoàn mao mạch) mặt khác để vận chuyển tới máu lượng thừa nước tái hấp thu chính vì thể tích nước tiểu bài tiết mỗi ngày chỉ chiếm khoảng một phần năm tổng thể tích dịch lỏng chảy qua thận. Chúng ta sẽ khảo sát về mặt hóa sinh bệnh lý học của cầu thận, của ống thận, của hệ thống mạch thận.

những bệnh cảnh liên quan đến toàn thận và cuối cùng sẽ xem xét một số dữ liệu về hóa sinh bệnh lý học liên quan đến những con đường bài tiết.

Cấu trúc thận đã được biết rõ ở cơ kính hiển vi điện tử. Từ vài năm nay người ta đã có thể thiết lập được vị trí của những thể loại phân tử khác nhau ở trong những tế bào cấu thành, nephron hoặc ở môi trường chung quanh nephron và như vậy là để cập tới sự nghiên cứu bệnh lý của thận ở mức phân tử. Trong một số trường hợp, đặc biệt trong những bệnh thận có nguồn gốc di truyền, ta có thể từ một thương tổn phân tử cụ thể cốt nghĩa toàn bộ cơ chế của bệnh. Khi những thương tổn khu trú ở cấu trúc, đó là bệnh viêm cấu trúc cho dù bởi bất cứ nguyên nhân nào. Sử dụng từ viêm không có nghĩa quyết đoán trước là do một căn nguyên viêm tấy nhưng những bệnh viêm cấu trúc bao giờ cũng có kèm theo những dấu hiệu viêm tấy. Bệnh có thể là cấp tính, bán cấp hoặc mạn tính.

## 12.1. GIẢI PHẪU CHỨC NĂNG THẬN

Thận xếp hàng thứ hai trong số những nhu mô lớn của cơ thể con người do sự tiêu thụ oxy tính cho 1 gram mô. Chủ yếu năng lượng tạo ra trong sự oxy hóa hiếu khí của nhu mô thận được sử dụng cho sự vận chuyển trong ống thận.

Chức năng điều hoà của thận tham gia một cách quyết định vào sự hiệu chỉnh thể tích, thành phần và pH của những dịch thể. Trong chức năng này thận xử sự như là một nhu mô có khả năng tự điều chỉnh nhưng cũng như là một cơ quan bia đích của những hormon peptid, những steroid, những prostaglandin và monoxyl nitơ.

Bằng chức năng bài tiết, thận đào thải qua nước tiểu nhiều chất dị hóa của những chất nội sinh và ngoại sinh (được phẩm).

Do tiêu thụ năng lượng thận còn tham gia vào "sự biến đổi qua lại" những cơ chất có ích cho những mô khác, tham gia vào sự sinh tổng hợp những hormon và enzym của thận, tham gia vào sự dị hóa của những protein và polypeptid có trọng lượng phân tử thấp.

Thận phải đảm bảo cho sự phát triển và sự tái tạo chính bản thân những cấu trúc của mô thận.

Trong số những chức năng nội tiết phải kể tới vai trò tạo hồng cầu của erythropoietin, kể tới chức năng biến đổi vitamin D và vai trò của thận trong sự hằng định nội môi phospho-calcê. Bằng tiết ra renin thận đảm bảo sự bài tiết ra những mineralo-corticoid thượng thận.

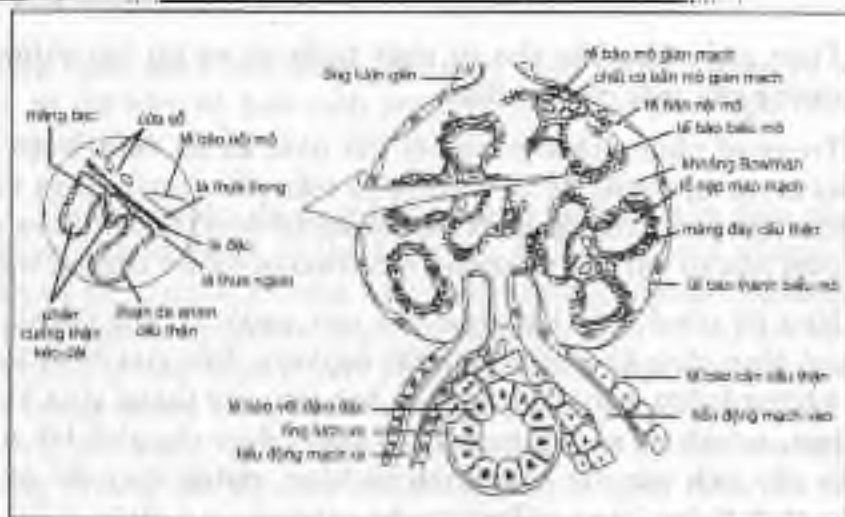
Như đã nói ở trên hai thận của một người trưởng thành khỏe mạnh có tổng cộng khoảng 2 400 000 nephron. Sau giai đoạn lọc cầu thận, những lượng dịch vô dung dịch hoá (sao- lưu thông giữa khoảng ống thận, mô kẽ và những mao mạch thận- được chi phối bởi những chuyển vận tích cực của những ion và bằng những thay đổi có chọn lọc của tính thấm, bằng những lực bổ sung về thuỷ tĩnh, thẩm thấu và điện hóa học. Giải phẫu học vi mô thận minh chứng cho thấy khả năng thích nghi đặc biệt của cơ quan này trong khi thực hiện những chức năng của mình.

Chúng ta sẽ xem xét ngắn gọn vai trò của những phần khác nhau của nephron trong hình thành nước tiểu và về sự đóng góp của nephron đối với những chức năng nội tiết và nội tiết của thận.

### 12.1.1. Nephron

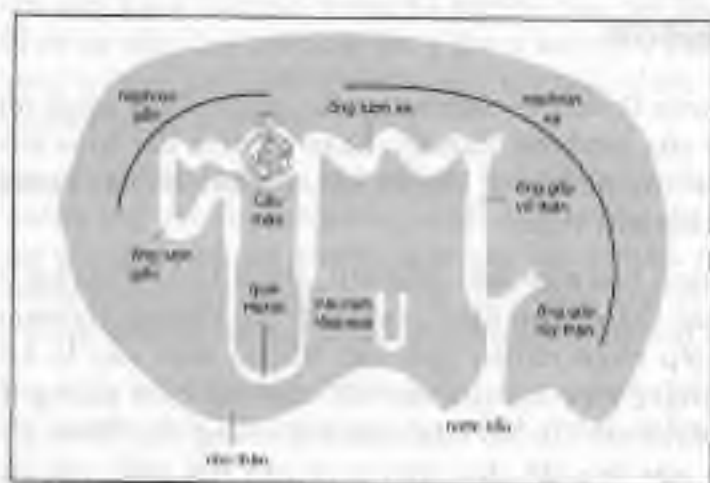
Nephron là đơn vị chức năng của thận. Chức năng những đoạn khác nhau của nephron được đảm bảo bởi tính đặc hiệu trong vai trò chuyển hóa của những tế bào và bởi sự phân bố đặc trưng trong sự phân bố mạch của thận.

Nephron bao gồm một tiểu cầu (Hình 12.1) được bao quanh bởi một biểu mô thành hạn định ranh giới cho khoảng Bowman; khoảng Bowman tiếp nhận những dịch lọc. Những dịch này là kết quả của một hiện tượng siêu lọc qua nội mô của một túm phong phú những tiểu mao mạch mà nội mô dựa trên một màng đáy. Sườn đối diện của màng đáy này tạo đỡ cho những tế bào nội biểu mô của khoảng Bowman. Tập hợp nội mô- màng đáy- biểu mô hình thành ra màng lọc. Thành phần của dịch lọc sẽ dần dần biến đổi bởi những xử lý liên tiếp được thực hiện bởi những đoạn khác của nephron.



**Hình 12.1.** Hình ảnh thể hiện cấu trúc cầu thận và bộ phận cận cầu thận

Túm mao mạch được nuôi dưỡng bởi một nhánh của một động mạch gian tiểu thụ, bởi tiểu động mạch vào (mà từ đó nhánh này hình thành nhiều phân nhánh) và rồi lượng dịch mao mạch được dẫn lưu bởi tiểu động mạch ra. Những cấu trúc khu trú ở trong vỏ thận (Hình 12.2)



**Hình 12.2.** Sơ đồ một nephron và sự phân bố thành nephron gần (cầu thận và ống lượn gần) và nephron xa (quai Henlé, ống lượn xa và những ống góp)

Nephron được nối tiếp hình thành ống lượn gần, đoạn phả ống này chui vào trong phần ngoại tuỷ thận. Quai Henlé tiếp nối vào đoạn phả này và hình thành một cấu tạo có hình dạng một kẹp tóc. Chỉ sáu mươi phần trăm những nephron ở vị trí bán vỏ và cạnh tuỷ biểu thị thành những quai Henlé đủ dài để lấy đầy tuỷ thận. Đây là điểm chủ yếu giúp cho thận hiểu về sự điều chỉnh thể tích nước tiểu và điều chỉnh độ thẩm thấu máu.

Quai Henlé hình thành bởi một đoạn dây hướng xuống vào trong tuỷ thận, tiếp theo sau là một đoạn dây hướng lên.

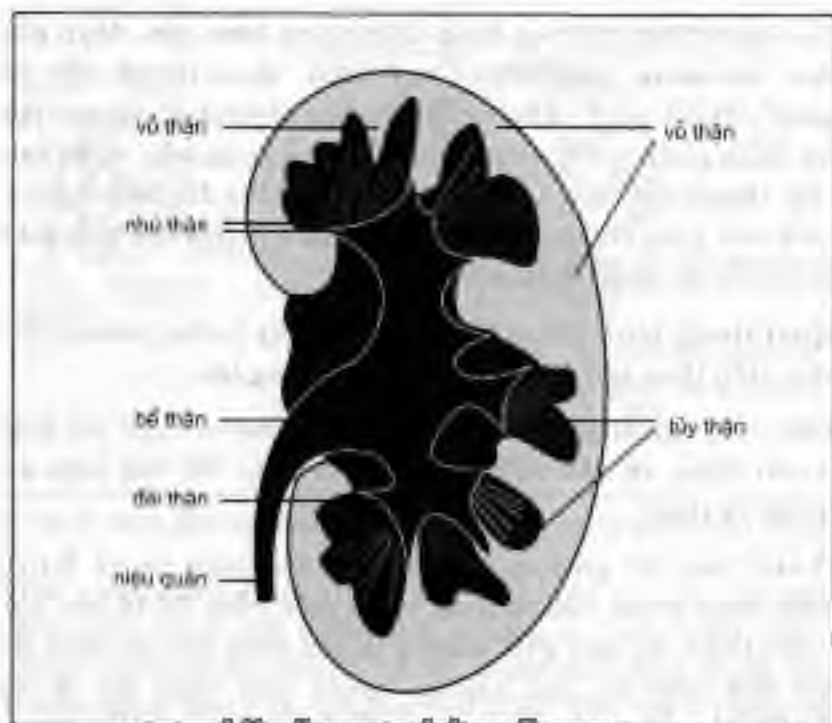
Đầu cuối của đoạn dây này tiếp vào vùng vỏ thận mà ở đó là vị trí của cầu thận, và đầu cuối này được tiếp tục bởi ống lượn xa cũng nằm trong vỏ thận.

Ở chỗ tiếp nối giữa quai Henlé và ống lượn xa và ở ngay sát cạnh tiểu động mạch vào có phát triển một vùng đa tế bào gọi là bộ cạnh - cầu thận. Bộ này gồm những tế bào được chuyên môn hóa của biểu mô ống lượn xa, tập hợp lại thành một vùng gọi là "macula densa" (với độ đậm đặc  $10^4$  tế bào/mm<sup>2</sup>) xử lý tiểu động mạch vào. Bộ cạnh - cầu thận là vị trí sản xuất ra renin.

Tiếp theo ống lượn xa là một đoạn nối tiếp, nối ống lượn xa với ống góp. Ống góp có một đoạn nằm trong vỏ và một đoạn nằm trong tuỷ thận; ống góp dẫn truyền dịch niệu tới nhú thận. Dịch niệu được gom lại trong đài thận, bể thận và dẫn vào bàng quang bởi niệu quản (Hình 12.3).

### 12.1.2. Tuần hoàn thận

Những động mạch thận phân chia trong nhu mô thận thành những động mạch gian thuỷ, động mạch gian tiểu thuỷ và động mạch vòng cung rồi từ đó chia nhánh thành những tiểu động mạch vào. Từ tiểu động mạch ra toả ra một mạng lưới dày đặc những mao mạch cạnh - cầu thận, mao mạch quanh ống thận cuốn khít với những nếp cuộn của những ống lượn gần và ống lượn xa. Những mao mạch tĩnh mạch được thu thập vào những tĩnh mạch gian thuỷ và gian tiểu thuỷ, những tĩnh mạch này bắt đầu nối vào trong tĩnh mạch thận.



<https://www.studycart24.com>

Hình 12.3. Cắt dọc một thận người lọc bỏ vỏ thận, tủy thận, nhu thận. Những con đường bài tiết của nước tiểu là đài thận, bể thận và niệu quản

Kể đến, ngoài những mao mạch sau - cầu thận, những tiểu động mạch ra còn phân nhánh thành một mạng lưới khác những mao mạch được gọi là những "vasa recta". Những mao mạch này bao khí lấy đường đi của những quai Henlé và tiếp tục ở trong mạng lưới mao mạch tĩnh mạch thận.

Phải lưu ý rằng máu trong những mao mạch quanh ống thận và máu trong những vasa recta cũng chịu sự lọc cầu thận. Độ thẩm thấu của các dòng máu này tăng lên chủ yếu nhờ vào nồng độ những protein huyết tương. Và lại, áp suất thủy tĩnh ở trong những mao mạch đó rất nhỏ ( $< 10$  mmHg).

Áp suất thẩm thấu được tạo ra do sự khác biệt về độ thẩm thấu nội ống thận và độ thẩm thấu nội mao mạch là vào khoảng 35 mmHg.

Những yếu tố vừa kể chủ yếu giúp cho sự thấm biểu về hoạt động của những đoạn khác nhau của nephron.

## 12.2. NHỮNG BỆNH CỦA THẬN

### 12.2.1. Những bệnh của cầu thận căn nguyên di truyền

#### 12.2.1a. Bệnh Alport

Hội chứng Alport bao gồm sự phối hợp giữa bệnh thận đái máu và điếc tri giác cũng có thể kèm theo những bất thường của thể thủy tinh và võng mạc. Là một bệnh nặng vì có thể tiến triển sang suy thận giai đoạn cuối tới 2% trường hợp và là hậu quả của những bất thường về màng đáy cầu thận; những bất thường này bắt nguồn từ những biến đổi cấu trúc của collagen typ IV hợp thành mô lưới của màng. Những bất thường vừa kể là do những đột biến gen nằm trên ba chuỗi polypeptid của phân tử collagen.

#### 12.2.1.b. Bệnh thận hư di truyền Phần lan

Bệnh này hiếm gặp, biểu hiện ở trẻ sơ sinh bằng triệu chứng protein niệu ở ạt không đáp ứng với bất cứ phương pháp trị liệu nào trừ ghép thận. Hình ảnh mô học của cầu thận bình thường. Màng đáy dày dần lên, những dấu hiệu xơ hóa được tìm thấy. Tầng Bowman cũng dày thêm. Đó là một bệnh di truyền dạng lớp nhiễm sắc thể thường. Đến bây giờ người ta cũng chưa phân lập được gen chịu trách nhiệm về sự đột biến dù rằng người ta cũng đã xem xét cận kề tỷ mỉ những gen của collagen IV, của laminin, của fibronectin, của proteoglycan HSPG và của thrombospondin.

#### 12.2.1c. Bệnh loạn sản xương-màng di truyền (Hội chứng nail-patella)

Bệnh này hiếm gặp, di truyền dạng trội nhiễm sắc thể thường, phụ thuộc vào những đột biến một gen liên kết với những kháng nguyên hồng cầu ABO. Chưa xác định được protein tương ứng. Bệnh cảnh bao gồm một hội chứng, thoát đầu không đáng ngại (có albumin niệu và đái máu vi thể), kết thúc bởi thận hư và một hội chứng xương với những biến dạng ngón tay, ngón chân và bánh ché. Bằng kỹ thuật miễn dịch huỳnh quang người ta phát hiện thấy những lắng cặn IgM và bổ thể C3 trong những cầu thận.



## 12.2.1d. Những bệnh di truyền khác ảnh hưởng tới hình thái của thận

Giảm sản phần thuỳ thận mà cơ chế kèm theo cả những dị tật khác, biểu hiện bởi tăng huyết áp. Những cấu thận thì nhỏ trong khi những ống thận lại bị bao quanh bởi những vùng xơ hóa. Suy phát triển hoặc giảm sản thận phụ thuộc vào những rối loạn di truyền xảy ra trong thời điểm phát triển của thận. Một số lớn bệnh di truyền có tác động tới thận chẳng hạn những chứng bệnh ba thể nhiễm sắc, bệnh xơ cứng não củ Bourneville, bệnh Von Hippel Landau.

## 12.2.2. Những bệnh thận căn nguyên miễn dịch

### 12.2.2a. Điều kiện xuất hiện bệnh

Thận là một tạng đặc biệt nhạy cảm với những phản ứng miễn dịch do lưu lượng máu rất lớn chảy qua thận và phơi đặt thận với rất nhiều những kháng nguyên ngoại lai đồng thời cùng với những chấn thương nhỏ làm lộ ra cho những tế bào miễn dịch những phần tử cấu trúc của thận mà bình thường là bị che giấu (những tự kháng nguyên). Những lây nhiễm nhỏ thận có thể gây ra sự miễn dịch tự tạo, bởi vì những cơ chế phòng vệ của cơ thể, đặc biệt là sự thâm nhiễm bởi những tế bào gây viêm tấy (lympho bào T, đại thực bào, bạch cầu đa nhân) có kèm theo bài tiết những cytokin là những chất gây thoái biến mô và phơi đặt cho những hệ miễn dịch những kháng nguyên mà bình thường được che giấu. Trong những trường hợp khác, những tương đồng cấu trúc giữa một số phần tử của thận và những hợp phần của vi khuẩn là những nguyên nhân của sự hình thành đại dương bởi cơ thể những kháng thể kháng chống lại những phần tử bình thường của thận.

Đã phải đợi cho tới khi phát minh ra những phương pháp miễn dịch hiện đại bằng kính hiển vi điện tử mới phân biệt được những căn nguyên khác nhau của những thương tổn miễn dịch đó.

Chụp bằng kính hiển vi miễn dịch điện phát huỳnh quang và bằng kính hiển vi điện tử cho phép đặc biệt định vị được những lắng đọng bất thường của kháng thể và nêu lên những độc tính của chúng.

Người ta đã thực hiện những thực nghiệm về viêm thận miễn dịch trên động vật để hiểu rõ hơn những quá trình liên quan đến bệnh tật ở người. Bệnh viêm thận Heymann được gây ra bằng tiêm một chế phẩm những tế bào thận. Bệnh biểu hiện bằng sự co rút những túc bào và bằng sự biến đổi bệnh lý của những tế bào biểu mô, những tế bào này bị cách biệt với màng đáy của chúng bởi những lớp động miễn dịch. Đây là một thể loại viêm cầu thận ngoài màng. Kháng nguyên liên đới có thể là protein CD 59, protein này là thụ thể cho yếu tố 5 của bổ thể. Bổ thể này thường tham gia vào sinh lý bệnh học của những bệnh viêm thận ở người. Người ta cũng đã sử dụng, như là một kháng nguyên thực nghiệm, một enzym có trên bề mặt những tế bào biểu mô của thận, đó là *dipeptidyl-peptidase IV* (gp 90). Tiêm kháng nguyên này vào chuột, người ta gây ra viêm thận thể lupus với xuất hiện những kháng thể không những kháng lại *peptidase* mà còn kháng lại cả những hợp phần của màng đáy.

Những kháng thể kháng lại những hợp phần chính của màng đáy, đặc biệt là những chuỗi polypeptid của collagen IV và laminin, hình thành trong một số trường hợp. Sự gắn ghép của chúng tại vị trí gây nên, do cảm ứng, sự gắn ghép những cytokin như TNF $\alpha$  và những interleukin. Cũng như trong những cơ quan khác, sự lành sẹo xảy ra tiếp theo sau sự viêm tấy. Sự lành sẹo này có dạng một sự xơ hóa cầu thận, kèm theo sau là sự thoái biến màng đáy do xuất hiện những enzym thủy phân protein. Một sự tăng sinh quá mức tế bào, có thể do bài tiết ra TNF $\beta$ , ảnh hưởng tới những tế bào biểu mô, tế bào nội mô, tế bào mô gian mạch. Cầu thận bị tổn thương mất đi những đặc tính chức năng của nó. Những kháng nguyên khác gây viêm thận không có nguồn gốc ở thận, có thể, hoặc đó là những glycoprotein lưu hành đã biến đổi, mất đi những nhóm cationic acid - điều làm cho chúng trở nên kiềm - và dính kết với màng đáy do những dây nối điện tính (màng đáy mang điện tích âm) hoặc đó là những chất anionic như albumin huyết thanh hoặc ADN, những chất mà cũng có thể dính kết giống như những protein có xuất xứ từ những tiểu cầu, những bạch cầu đa nhân trung tính hoặc những đại thực bào. Tất cả những phân tử đó tạo nên những phức hợp kháng nguyên - kháng thể khu trú, lớn

hút những lympho bào T và gây nên sự bài tiết ra những cytokin bởi những lympho bào, từ đó xuất hiện những triệu chứng viêm tấy và sự tiến triển của bệnh.

Cơ chế miễn dịch chốt cùng xảy ra lại phụ thuộc vào sự lắng đọng trên màng đáy cầu thận những phức hợp kháng nguyên - kháng thể được hình thành ở một vị trí nào đó của cơ thể; những phức hợp này lưu hành trong máu và qua cơ thể có thể được lọc thải. Những kháng nguyên ngoại lai, có khả năng gây ra sự hình thành những phức hợp miễn dịch, thì bắt nguồn từ những vi khuẩn, virus, nấm, ký sinh trùng, protein của người đã bị biến đổi do gắn dính với những dược phẩm như penicillin, sulfonamid, kim loại nặng. Về nguyên tắc những phức hợp miễn dịch được giữ lại trong tế bào Kupffer của gan và những đại thực bào của hạch bạch huyết mà ở đó chúng bị phân huỷ. Tuy nhiên một lượng nào đó phức hợp có thể lưu thông trong máu và bắt buộc phải tiếp xúc với màng đáy cầu thận. Những phức hợp này không chỉ đọng lại trên bề mặt màng mà cũng còn có chui qua màng và gắn dính sâu vào những khe kẽ của màng. Chúng gây nên sự lắng đọng những yếu tố của bố thể và do được hoạt hóa những yếu tố này giải phóng ra những yếu tố hóa ứng động. Đến lượt những bạch cầu đa nhân, đơn nhân bị gắn dính, giải phóng ra những enzyme phân huỷ, những yếu tố viêm tấy và những tác nhân lành sẹo, những yếu tố này dễ dàng dẫn đến xơ hóa.

Những triệu chứng mà những chứng bệnh biểu hiện đều tương tự chủ yếu là đái ra albumin và đái ra máu. Khảo sát mô học những sinh thiết thận cho phép phân biệt được sự đa dạng của những chứng bệnh nhưng ít ra cũng phải nhờ đến những tiến bộ về miễn dịch học mới cho phép phát hiện ra kháng nguyên hoặc tự kháng nguyên là tác nhân của từng trường hợp riêng lẻ.

### 12.2.2b. Bệnh Berger

Là bệnh của cầu thận, tương đối thông thường biểu hiện bởi sự lắng đọng ngoại tế bào những globulin miễn dịch IgA ở trong mô gian mạch cầu thận. Bệnh gặp phổ biến ở trẻ em và người trưởng thành

trẻ tuổi, đứng đầu đây những bệnh cầu thận miễn dịch. IgA theo dòng máu tới cầu thận và lắng đọng tại đó. Nồng độ IgA huyết tương cũng cao. Chứng bệnh thể hiện bằng đái ra máu và protein, khi bị nhiễm khuẩn phổi, nhiễm khuẩn dạ dày-ruột, hoặc hiếm gặp hơn là khi bị nhiễm khuẩn tiết niệu. Chẩn đoán dựa vào kết quả xét nghiệm sinh thiết thận, soi kính hiển vi huỳnh quang nhằm phát hiện những kháng thể tại những mao mạch gây ra những huyết khối; những tế bào biểu mô phản ứng lại bằng một sự tăng sinh quá mức. Chỉ gặp chảy hội chứng viêm cầu thận - viêm thận trong 50% ca bệnh. Suy thận tuần tiến gặp trong 15 đến 20% trường hợp.

### 12.2.2c. Viêm cầu thận sau nhiễm khuẩn

Điển hình rõ nét nhất là viêm cầu thận sau **nhễm liên cầu khuẩn**. Sự miễn cảm của cơ thể xảy ra khi đối tượng bị viêm họng do liên cầu khuẩn, sự hình thành kháng thể xảy ra ở giai đoạn cuối của viêm họng, thành thử cầu lắng đọng kháng thể xảy ra vào giai đoạn cuối của viêm họng. Những phức hợp miễn dịch lắng đọng kháng thể trên màng đáy cầu thận gây nên những rối loạn thận (đái ra protein và máu) vào thời kỳ lui bệnh do đó mới có quy tắc là phải tìm protein niệu ở tất cả các đối tượng đã mắc viêm họng liên cầu khuẩn.

### 12.2.2d. Hội chứng Goodpasture (Nhiễm hemosiderin phổi kèm theo viêm cầu thận phân đoạn hoại tử)

Hội chứng này là hậu quả của sự hình thành những tự kháng thể kháng lại hai biểu vị đặc biệt của những chuỗi  $\alpha_1$  collagen màng đáy. Chuỗi này có mặt cùng một lúc trong những màng đáy ống thận, đồng thời có mặt trong những màng đáy phế nang, những đám rối mạch mạc và thể thủy tinh. Sự tác động lên chuỗi này cắt nghĩa sự xuất hiện đồng thời viêm thận (thường gây đái ra máu) cùng với những dấu hiệu về phổi như ho ra máu. Chứng bệnh cũng có thể biểu hiện bằng viêm cầu thận đơn thuần, nhanh chóng trở nên tuần tiến, hoặc chỉ biểu hiện bằng ho ra máu. Người ta tìm thấy trong huyết tương những kháng thể kháng màng đáy, điều này cho phép chẩn

đoán phân biệt với những hội chứng khác phối hợp ho ra máu với viêm thận (như bệnh u hạt Wegener, bệnh lupus ban đỏ hệ thống hoặc bệnh ban xuất huyết Henoch-Schönlein). Điều trị bệnh phải thật kịp thời nhanh chóng và mạnh mẽ: bằng những steroid kháng viêm với những liều kháng suy giảm miễn dịch, bằng cyclophosphamid và rút thay huyết tương để loại bỏ những kháng - kháng thể.

### 12.2.2e. Những bệnh viêm cầu thận miễn dịch khác

Những bệnh viêm cầu thận màng (sắp để cập dưới đây) có nhiều nguyên nhân, chẳng hạn - cũng như trong một số những bệnh nhiễm khuẩn - là do uống một số dược phẩm (sulindac) hoặc sự hiện diện của những u ác, hoặc những bệnh hệ thống gọi là chứng bệnh mô liên kết. Sinh thiết chỉ cho thấy một dấu hiệu đặc trưng là sự lắng đọng dưới biểu mô những kháng thể hướng về kháng một kháng nguyên của vách những mao mạch cầu thận. Nhiều protein tham dự đóng vai trò tự kháng nguyên này.

Bảng dưới đây tại <http://www.gutenberg.org> mô tả viêm màng (bảng 12.1).

### 12.2.3. Khu trú ở cầu thận của những bệnh toàn thể

Một số lớn những bệnh toàn thể có kèm theo những biến chứng cầu thận

#### 12.2.3a. Bệnh Fabry

Bệnh Fabry là chứng bệnh gây ra bởi sự tích tụ những glycosphingolipid trong một số mô, mà đặc biệt là những thành động mạch, da, thận, phổi. Trên da có rải rác những u mạch nhỏ; những rối loạn vận mạch gây nên đau đờn ở những chi; một số dấu hiệu thần kinh thất thường xuất hiện tùy theo từng bệnh nhân. Ở giai đoạn cuối cùng là suy thận. Chứng bệnh khởi phát do đột biến enzym của lysosom là  $\alpha$ -galactosidase mà gen được mang trên nhiễm sắc thể X. Có thể gặp ở những phụ nữ dị hợp tử những dấu hiệu thứ yếu của chứng bệnh.

**Bảng 12.1. Một số bệnh viêm cầu thận màng**

Chứng bệnh	Nguyên nhân, dấu hiệu
Viêm cầu thận màng tăng sinh	<p>Do tăng sinh rộng lớn mô gian mạch, sự dày thêm màng đáy cầu thận</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Xét nghiệm miễn dịch học phát hiện thấy những lắng đọng immunoglobulin và nhiều yếu tố bổ thể có những thụ thể đặc trưng trên những tế bào.</li> </ul>
Viêm cầu thận tăng sinh mô gian mạch	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Xét nghiệm mô học cho thấy mô gian mạch bị phì đại do tăng sinh những tế bào mô gian mạch, những mao quản động mạch lại có một vách mỏng</li> <li>- Đây là một phản ứng đối phó lại sự tấn công không đặc hiệu vào cầu thận, với vai trò trung gian của những chemokine và những yếu tố tăng trưởng tiết ra bởi những tế bào viêm tấy (được lôi hút tới bởi thương tổn của mô gian mạch).</li> </ul>
Viêm cầu thận tăng sinh ngoại mao mạch (hình lưỡi liềm)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Phụ thuộc vào nhiều nguyên nhân, cơn có thể bị biến chứng thêm bởi hội chứng Goodpasture hoặc một lây nhiễm liên cầu khuẩn.</li> <li>- Biểu hiện bằng sự tập trung vào khoảng Bowman những đại thực bào và những tế bào biểu mô đường tăng sinh, vô cùng sáng bệnh biểu lộ bằng viêm thận có kèm theo suy thận cấp.</li> <li>- Cơ chế bệnh sinh chưa rõ hoàn toàn</li> <li>- Đôi khi bệnh khởi phát bởi những dược phẩm (ví dụ những muối vàng hoặc những dẫn xuất thủy ngân)</li> </ul>
Bệnh viêm cầu thận IgA (hoặc viêm cầu thận xơ hóa)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Bệnh hiếm gặp, biểu hiện bằng những lắng đọng dạng sợi của những immunoglobulin và bổ thể.</li> </ul>
Bệnh thận phụ thuộc vào yếu tố C <sub>3</sub> của bổ thể	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hiếm gặp, biểu hiện bởi bệnh protein niệu khởi phát cho hội chứng thận hư</li> </ul>
Bệnh viêm thận với màng đáy mỏng	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Chẩn đoán bằng xét nghiệm mô học</li> <li>- Là những trường hợp đại ra máu tính cách gia đình và tản tinh, có thể là do vỡ màng đáy quả mọng mỏng. Bệnh tiến triển nổi chung tốt</li> </ul>

### 12.2.3b. Bệnh đái tháo đường

Bệnh đái tháo đường, thường có kèm theo thương tổn nặng ở cầu thận. Màng đáy cầu thận dày thêm, chủ yếu là do sự glycat hóa collagen ở đó mạnh hơn lên, tạo nên những dây nối chéo vững chắc

làm cho phân tử collagen khó bị thoái biến hơn bình thường. Sự glycot hóa những protein màng đáy cấu thận, sau khi làm rối loạn tổ chức của cái lọc đều dẫn này (tức màng đáy cấu thận) gây ra bệnh protein niệu, mới đầu nhẹ, sau đó ngày càng nhiều hơn. Bệnh tiến triển về suy thận tuần tiến, đòi hỏi phải điều trị bệnh bằng thẩm phân lọc máu, điều này cho thấy cần thiết phải phát hiện sớm những rối loạn để có thể áp dụng một phác đồ điều trị thích hợp.

Cuối cùng thấy cũng cần phải nhắc tới những bệnh viêm thận biến chứng của **những bệnh hệ thống** như lupus ban đỏ rải rác, bệnh cứng bì, bệnh viêm đa cơ và kể cả những bệnh viêm thận biến chứng của viêm đa khớp dạng thấp hoặc ngay cả bệnh thấp. Trong những bệnh tự miễn này, sự xuất hiện những lắng đọng immunoglobulin trong cấu thận rất ghê rợn cho những biến chứng thận tuy không cung cấp được những thông tin về nguyên nhân chính của những bệnh toàn thể.

---

## 12.3. NHỮNG BỆNH CỦA **hệ thống miễn dịch**

---

### 12.3.1. Cấu trúc và chức năng ống thận

Ống thận tiếp nối vào cấu thận và bao gồm nhiều đoạn có bản chất khác nhau mà theo trình tự là ống lượn gần, quai Henlé với một nhánh xuống và một nhánh lên, cuối cùng là ống góp. Những tế bào biểu mô phủ lót lòng ống thận; những tế bào biểu mô này dựa vào màng đáy, màng này được bao quanh bởi một lớp đệm. Khoảng trống giữa những ống thận nằm trong ống túy được lấp đầy bởi biểu mô liên kết chứa những nguyên bào sợi; những đám rối mao mạch bao quanh ống thận chạy ngang dọc trong khoảng trống giữa ống thận. Nhiệm vụ của những tế bào ống thận là tái hấp thu những phân tử nhỏ có trong nước tiểu nguyên thủy, những phân tử này có lợi cho cơ thể và phải được tái hấp thu rồi vận chuyển đến những mao mạch lân cận với ống thận. Sự trao đổi này là trao đổi theo vectơ (tức có chiều) vì không phải chỉ là một sự vận chuyển đơn thuần qua màng đỉnh của những tế bào ống thận mà còn là sự chuyển dịch tuyến qua bào tương

cùng với sự xuyên qua màng tế bào tiếp cận với màng đáy rồi được nối tiếp bằng sự xuyên qua những tế bào biểu mô để đi vào lòng mạch. Cũng cần phải kể đến sự hiện diện của một số cơ chế bài tiết bởi ống thận và nhất là kể đến hoạt tính chuyển hóa của những tế bào đó.

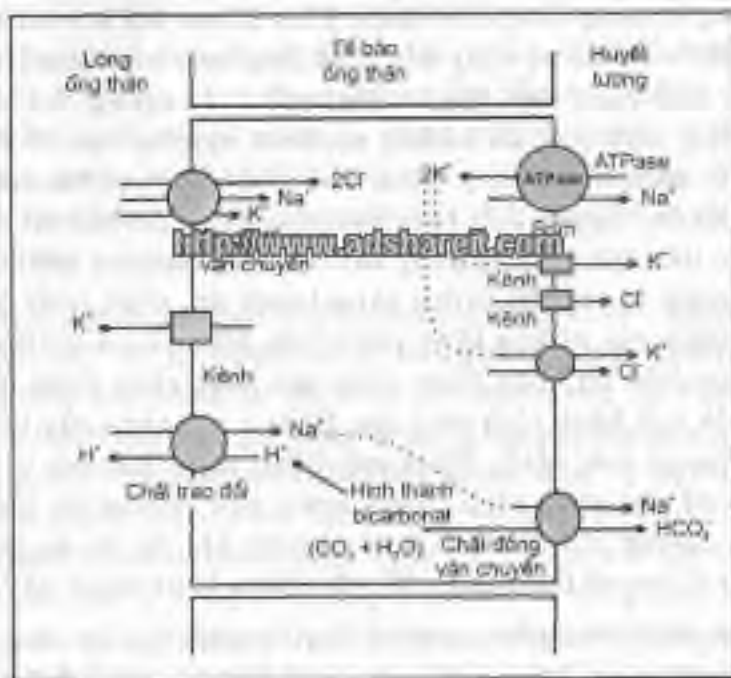
Những cơ chế tái hấp thu khác biệt nhau ở mỗi tầng mức của ống thận; chúng phụ thuộc vào những hệ chất vận chuyển ở màng hoặc những kênh ionic đặc trưng cho mỗi tầng mức, bởi vì màng phospholipid của tế bào không thấm nước, không thấm những muối kim loại và những phân tử hữu cơ.

Ở ống lượn cầu thận (Hình 12.4) bắt đầu sự tái hấp thu NaCl, trước tiên do cơ chế thẩm thấu ở nhánh lên quai Henlé, sự tái hấp thu này đưa vào cơ chế hoạt động (Hình 12.5). Những ion natri và clorua tự do đi qua màng tế bào bao quanh lòng ống và bị tổng vào huyết tương; ion natri thì bởi những bơm nằm trong màng đáy - cạnh bên của tế bào (tiêu thụ nhiều ATP), ion clorua thì bởi những chất vận chuyển. Và xảy ra sự tái hấp thu năng động những phân tử hữu cơ nhỏ. Đặc biệt những acid amin được tái hấp thu bởi những chất vận chuyển ở màng tương tự như những chất vận chuyển ở ruột. Glucose được nhận biết bởi chất vận chuyển SGLT, rồi năng động, làm cho glucose quay trở vào cùng với natri trong khi những chất vận chuyển đơn giản GLUT 1,2,3 và 5 cũng đều có mặt. Trong những điều kiện như vậy, bình thường glucose của nước tiểu nguyên thủy được tái hấp thu hoàn toàn. Nếu có những bất thường về chức năng của những chất vận chuyển này, thì suất hiện glucose niệu trong khi đường huyết vẫn bình thường. Người ta hầu ngưỡng lọc của glucose đã bị hạ thấp. Khi mà ống thận hoạt động bình thường, glucose niệu chỉ xuất hiện khi đường huyết vượt 1,4 g/L (7,8 mmol/L). Hệ tái hấp thu đã bị vượt quá.





đặt dưới sự kiểm soát của hormon vasopressin thụ sau tuyến yên ADH. Những đột biến gen của chất vận chuyển nước aquaporin 2 này gây nên **đái tháo nhạt**. Những aquaporin 3 và 4 nằm trong những màng đáy - cạnh bên tế bào của những ống góp, cũng cho phép nước tái hấp thu đi qua về những khoảng quanh ống thận. Một số hormon có một tác động quan trọng đối với sự tái hấp thu nước và những muối vô cơ, đặc biệt ở tầng mức những ống góp, aldosteron hoạt hóa chất trao đổi natri và clorua làm cho ion natri đi ra khỏi những tế bào, hoặc hoạt hóa những peptid lợi niệu và vasopressin được gắn trên những thụ thể màng những ống góp, làm cho hệ AMPc được kích hoạt để mở ra một kênh của những cation



Hình 12.5. Sự vận chuyển những ion ở tầng mức nhánh lên

### 12.3.2. Bệnh đái tháo nhạt thận di truyền

Những thể loại khác nhau đái tháo nhạt thận di truyền có chung hội chứng chủ yếu là đào thải những thể tích lớn nước tiểu

loãng. Chứng bệnh này hoặc do mắc phải hoặc do gia đình. Trong trường hợp di truyền nhất gia đình, những đột biến gen cân nguyên liên quan đến gen của chất preproarginin-vasopressin-neurophysin, đến gen thụ thể  $V_2$  của chất này và được mang bởi nhiễm sắc thể X và biểu thị bởi những tế bào ống thận, hoặc cuối cùng, liên quan đến gen của aquaporin 2 làm cho nước từ ống thận đi vào huyết tương.

### 12.3.3. Bệnh đa u nang

Có vẻ như bệnh đa u nang thận phát triển sớm hại đến một đoạn nào đó trong những đoạn của ống thận, từ nang Bowman đến ống góp. Cấu thận cũng có thể bị liên lụy. Đa hình thành trong khối thận những khoang rộng kích thước khác nhau, đôi khi rất rộng, bao phủ bởi một biểu mô và chứa đầy chất lỏng hoặc những mảnh tế bào. Hai thận cuối cùng trở nên to lớn, nổi sục, ngang dọc có những khoang rộng, không có đủ những nephron nguyên vẹn để thực hiện những chức năng của chúng. Bệnh khởi phát ở bất cứ lứa tuổi nào và thể hiện bởi đau ngang thắt lưng hoặc đau bụng đôi khi rất dữ dội, có thể do bao liên kết tạo ra bị căng ra. Bệnh đa nang có biến chứng vô những u nang hoặc biến chứng tăng huyết áp, phát triển hướng về suy thận (45% của những bệnh nhân trên 60 tuổi) và bị tử vong nếu không được điều trị chạy thận nhân tạo hoặc ghép thận. Bệnh thể hiện như là một bệnh tính cách gia đình: 1 con cháu của bệnh nhân có 50% nguy cơ mắc bệnh. Đó là một bệnh toàn thân bởi vì những u nang kích cỡ nhỏ cũng hình thành trong gan, những túi thừa trong đại tràng, những phình mạch ở não, trong khi đó thì sa van hai lá hoặc thoát vị bẹn có thể xảy ra đối với những bệnh nhân này.

Sự truyền di truyền của bệnh thật là phức tạp và cũng hơn thế vì những trường hợp bệnh xuất hiện lẻ tẻ không phải là hiếm gặp. Đa số bệnh nhân di truyền bệnh theo dạng trội thể nhiễm sắc thường. Người ta đã phân lập được hai gen khác biệt khi đột biến là thủ phạm gây nên bệnh. Đó là PKD1 (nhiễm sắc thể 16) và PKD2 (nhiễm sắc thể 4). Gen PKD1 mà trên đó trình tự những acid amin đã được thiết lập hoàn toàn, là tác nhân của 85% trường hợp bệnh; gen này mã hóa một protein tên gọi là polycystin, biểu lộ ở những tế bào biểu mô, đặc

biệt trong ống thận của phôi và cũng gặp ở người trưởng thành. Ba vị trí khác nhau của cùng nhiễm sắc thể 16 mang bởi những gen có mối tương đồng rất rõ với gen PKD1, nhưng người ta cũng chưa biết rằng những gen đó có được sao chép thành protein hay không? Đáng ngạc nhiên là polycystin không vắng mặt ở những thận bị bệnh nhưng ngược lại, có mặt rất nhiều hơn (gấp gấp hai lần)

Những đột biến gen PKD 2 gây nên những dạng bệnh đa u nang ít nguy hiểm hơn. Gen PKD 2 mã hóa một protein có những đặc tính của những protein màng với 6 lớp màng giao nhau và có những điểm tương đồng với những kênh calci hoặc natri phụ thuộc điện áp. Có thể chính protein này là tác nhân của sự truyền tín hiệu cho tế bào biểu mô. Không loại trừ sự hiện diện của một gen thứ ba đột biến PKD3 trong trường hợp đa u nang dạng trội nhiễm sắc thể thường. Trong hai trường hợp đa u nang dạng trội nhiễm sắc thể thường mà gen tác nhân đã được xác định, người ta nhận thấy gia tăng mạnh sự tổng hợp những protein của chất nền ngoại tế bào (collagen, fibronectin, ondulin, tenascin); sự gia tăng này dẫn đến phát triển xơ hóa chung quanh những u nang làm suy thận nặng thêm.

Nhiều bệnh di truyền gây nên sự hình thành những u nang thận, đặc biệt đó là **bệnh đa u nang dạng lếp nhiễm sắc thể thường** (liên quan đến sự đột biến một gen mang bởi nhiễm sắc thể 6). Trong bệnh này bao giờ cũng có sự tham gia của gan, đó là **bệnh xơ cứng não củ Bourneville** (liên quan đến sự đột biến những nhiễm sắc thể 9 hoặc 6) tác hại đến da và hệ thần kinh; đó là **bệnh Von Hippel Lindau** (hiếm gặp, dạng trội nhiễm sắc thể thường, gen ở nhiễm sắc thể 3) cũng có những u mạch của võng mạc, có những u nguyên bào não; đó là **bệnh thận suy mòn gia đình thiếu niên** (gen đột biến hoặc khuyết đoạn tại nhiễm sắc thể 2, truyền lếp) đặc trưng bởi xơ hóa kẽ nặng và bất nhiều u nang của ống tuỷ làm cho vùng tuỷ thận có trạng thái kóp.

Chúng tôi nêu lên một dạng trội nhiễm sắc thể thường của bệnh đa u nang gan mà hình như không liên quan đến thận bởi vì những nghiên cứu về di truyền của nhiều trường hợp bệnh gia đình đã loại

trừ tất cả các mối liên quan với PKD1 và PKD2. Một số u nang thận bình thành đồng thời ở phần vỏ và phần tuỷ trong giai đoạn cuối của suy thận. Chúng đại diện cho những vết tích của những ống thận đã mất hết chức năng.

### 12.3.4. Những bệnh chuyển hóa ở ống thận căn nguyên di truyền

#### 12.3.4a. Bệnh ống thận do đột biến ty thể

Những bệnh này hiếm gặp hoặc khó phát hiện, bắt nguồn từ những đột biến của một trong những thành phần của hệ những chất chuyển vận điện tử; hệ này cung cấp phần chủ yếu năng lượng của những điện tử cho những tế bào biểu mô. Một phần những gen mã hóa protein nằm trong nhân ty thể, một phần khác (ít hơn) phụ thuộc vào nhiễm sắc thể của ty thể. Có nghĩa là ta có thể phát hiện nhiều thể loại đột biến khác nhau. Những cơ quan khác với thận cũng có thể bị tác động đồng thời hoặc một cách riêng biệt, chẳng hạn cơ. Bệnh thường biểu hiện dưới dạng bệnh của ống lượn gần, đôi khi là một hội chứng DeToni, Debré, Fanconi hoặc hội chứng thận hư, có kết hợp với sự chậm phát triển chiều cao - cân nặng hoặc tâm thần vận động. Chứng bệnh sắc tố võng mạc đi kèm theo những triệu chứng đó làm cho bệnh cảnh lâm sàng giống như trong bệnh Leber.

#### 12.3.4b. Hội chứng De Toni, Debré và Fanconi

Hội chứng này đặc trưng bởi sự kết hợp tăng bài tiết những acid amin, glucose, những protein trọng khối phân tử dưới 50kDa, calci, phosphat, bicarbonat, natri và những ion kim loại khác. Có kèm theo là nhiễm toan ống thận, đa niệu mà điều trị bằng vasopressin không có hiệu quả và bất thường kèm theo là những rối loạn phát triển, những dấu hiệu về xương và hạ kali máu. Tất cả những nguyên nhân của những bất thường về chức năng của tế bào ống thận, đặc biệt là những nguyên nhân toàn thân, làm cho hội chứng thể hiện dưới dạng như tích glycogen, tăng galactose huyết bẩm sinh, bệnh Wilson, bệnh loạn dưỡng cystin, tăng tyrosin máu. Tất cả những nguyên nhân kể trên đều do di truyền. Ở một số đối tượng, hội chứng là tự phát nghĩa là

không tìm ra nguyên nhân. Đây cũng do nguồn gốc di truyền và có những dạng trội hoặc lặn thể nhiễm sắc thường, hoặc gắn với nhiễm sắc thể X. Hiếm gặp hơn là dạng mắc phải chẳng hạn như u tủy xương, tăng năng cận giáp, thoái hóa dạng tinh bột, ung thư biểu mô tụy tạng, nhiễm độc bởi những kim loại nặng hoặc bởi một số dược phẩm.

Ta có thể so sánh với hội chứng De Toni, Debré và Fanconi những rối loạn tái hấp thu ở ống thận một số acid amin, là rối loạn do đột biến những enzym sử dụng cho sự chuyển những acid amin vào trong tế bào biểu mô và cho sự chuyển từ trong ra ngoài vào huyết tương. Bệnh cystin niệu dạng trội nhiễm sắc thể thường, là do khiếm khuyết tái hấp thu những acid amin có 2 nhóm chức kiềm - không những khiếm khuyết đối với cystin mà với cả lysin và arginin; lysin và arginin là những acid amin mà ở mức phân tử có những khoảng cách giống nhau từ nhóm chức amine này tới nhóm chứa amin khác: có nghĩa là hệ vận chuyển bao gồm hai nhóm chức carboxylic cách xa nhau bằng cùng một khoảng cách; hai nhóm carboxylic này có chức năng gắn ghép hai nhóm chức kiềm. Cũng sao khuyết tật tái hấp thu này ở ruột.

Sự phát hiện ra chứng bệnh dựa vào xét nghiệm soi kính hiển vi cận nước tiểu (thấy những tinh thể đặc biệt cystin) hoặc dựa vào sắc ký những acid amin niệu để phát hiện những vết rất đậm của lysin và arginin (không phát hiện thấy vết của cystin vì đã bị lắng tủa hoàn toàn trong nước tiểu). Biến chứng chủ yếu của bệnh này là sự hình thành những sỏi.

Bệnh iminoglycin niệu di truyền, dạng lặn thể nhiễm sắc thường, gây ra bởi những đột biến chết chuyển vận chung cho prolin và glycol. Người ta biết có 4 dạng. Trong typ 1 những dấu hiệu ruột nổi trội hơn những dấu hiệu nước tiểu. Trong typ 2 thì ngược lại. Bệnh Hartnup, bất thường trong vận chuyển những acid amin trung tính mà đặc biệt là tryptophan, đã được nghiên cứu trong những bệnh đường ruột.

#### 12.3.4c. Bệnh Tyrosin huyết

Bệnh tyrosin huyết typ I, dạng lép thể nhiễm sắc thường, gây ra bởi đột biến enzym *fumaryl-acetyl-acetat-hydroxylase*, là một trong những enzym cuối cùng của con đường thoái hóa tyrosin. Bệnh này gây ra sự tích tụ trong những dịch thể, những mô, không những là tyrosin mà cả những dẫn xuất trung gian như *succinyl-acetyl-aceton* và *succinyl-aceton*, đều là độc đối với thận (là những chất ức chế chức năng ống thận). Thể bệnh cấp tính gây tử vong trước một năm, bao gồm không chỉ suy thận mà chủ yếu còn là suy gan với hơi thở có mùi rau bấp cải. Thể bệnh mạn tính bao gồm suy ống thận, còi xương kháng lại chữa trị bằng vitamin D, suy gan, những triệu chứng porphyrin niệu, gia tăng vừa phải nồng độ tyrosin trong máu và nước tiểu. Có thể biến chứng u gan.

#### 12.3.4d. Bệnh tăng acid uric huyết

Bệnh gút (thống phong) gây nên bởi rối loạn chuyển hóa acid uric, hiếm có biến chứng ngược lại, rối loạn bài tiết acid uric niệu, dẫn đến tăng acid uric máu gây nên những cơn bệnh gút (lắng đọng acid uric ở những khớp). Trong bất cứ bệnh thận nào gây tụt giảm lọc cầu thận thì độ thanh thải urat giảm bớt và urat tích tụ lại trong nước tiểu nguyên thủy. Urat có xu hướng kết tủa bởi độ hòa tan có giới hạn của chúng, dẫn đến sự hình thành những sỏi hoặc những lắng cặn trong những tế bào biểu mô kèm theo xơ hóa những tế bào này. Thể loại bệnh thận này cũng với tăng acid uric trong máu và thường gặp ở những đối tượng dưới 20 tuổi, hành như có nguồn gốc gia đình. Rất có thể những yếu tố di truyền mà hiện nay chưa được biết rõ, điều khiển sự xuất hiện hội chứng này. Những tinh thể acid uric lắng đọng trong thận và những đường dẫn niệu gây nên bệnh sỏi.

#### 12.3.4e. Bệnh giảm acid uric huyết di truyền do thận

Ngược lại với chứng bệnh nói trên, bệnh giảm acid uric huyết gia đình, dạng lép thể nhiễm sắc thường, được đặc trưng bởi sự tụt giảm rất rõ nồng độ acid uric trong máu, kèm theo là tăng acid uric





$\text{HCO}_3^-$  được sản sinh ra trong phản ứng hình thành bicarbonat ở bào tương từ  $\text{CO}_2$  và  $\text{H}_2\text{O}$ , xúc tác bởi *anhydrase carbonic typ 2*. Enzym này chịu những đột biến gây nên một chứng bệnh dạng lép thể nhiễm sắc thường, biểu thị bằng nhiễm toan ống thận, loãng xương, vôi hóa não, chậm khôn. Những đột biến khác liên quan đến  $\text{H}^+$  ATPase hoặc đến phần AE1 của chất trao đổi clorua/bicarbonat và gây ra nhiễm toan ống lượn xa.

Enzym  $\text{H}^+\text{K}^+\text{ATPase}$  cũng có thể bị đột biến gây nên hạ kali máu nặng có khả năng dẫn đến liệt hô hấp. Những bất thường khác của những hệ vận chuyển protein kể trên đã được mô tả. Thiếu hụt hoàn toàn những tế bào dạng xen gài cũng gây ra khuyết tật như vậy trong sự acid hóa nước tiểu.

Bình thường sự tái hấp thu natri ở ống lượn xa điều hoà sự bài tiết proton và được kích hoạt bởi aldosteron. Trong một số trường hợp hiếm gặp sự thiếu hụt riêng lẻ aldosteron (ngoài dạng thông thường của bệnh Addison có kết hợp với thiếu hụt glucocorticoid) dẫn đến nhiễm toan ống lượn xa kèm theo hạ kali máu.

## 12.4. NHIỄM ĐỘC BỞI NHỮNG DƯỢC PHẨM HOẶC KIM LOẠI NẶNG

Những kháng sinh thuộc dãy những amino glucosid, polycation, rất dễ hoà tan (mang nhiều điện tích dương), khi sử dụng điều trị quá liều gây nên suy thận cấp. Chúng lọc tự do qua màng đáy cầu thận và chỉ được tái hấp thu một phần rất nhỏ bởi ống lượn gần. Chúng gắn ghép với những phospholipid mang điện tích âm, được lưu trữ lại trong những tế bào biểu mô và chui vào trong lysosom. Chúng không được chuyển hóa và tích tụ lại gây tổn thương cho những bào quan đó, đến mức làm cho những bào quan đó giải phóng ra những enzym phân huỷ chúng và tiêu hóa những tế bào. Mặt khác, những amino glucosid gắn ghép vào màng ty thể, làm rối loạn sự oxy hóa tế bào, như vậy hạn chế sự cung cấp năng lượng, đồng thời cũng sản sinh ra dễ dàng những gốc tự do của oxy độc hại. Rất nhiều kháng sinh khác hoặc những dược phẩm kháng virus cũng chứng tỏ có một độc tính như vậy

đối với thận: amphotericin B, vancomycin, cephalosporin, fluoroquinolon, sulfonamid, tetracycline, acyclovir, foscarnet, pentamidin. Một số kháng sinh cũng gây nên viêm thận kẽ cùng với sự chảy đổn những lympho bào và bạch cầu đa nhân ưa eosin vào mô kẽ. Nếu ngừng uống được phẩm độc hại, phản ứng cơ hóa chưa xảy ra thì sự quay trở lại trạng thái bình thường của bệnh nhân được đảm bảo.

Những dược phẩm chống ung thư như 6 mercaptopurin, cisplatin, bleomycin, cyclophosphamid, melphalan, metothrexat, gây nên suy thận nặng. Cisplatin tích tụ lại trong tế bào ống thận, độc hại với những ty thể. Những dẫn xuất của cyclophosphamid hình thành trong gan có tác động độc đối với những ống thận do làm giảm tái hấp thu nước và làm tăng bài xuất natri vào nước tiểu. Người ta cho rằng những dẫn xuất này làm tăng hiệu lực của hormon chống lợi niệu. Metothrexat được đào thải bởi thận; chất này được cô đặc trong nước tiểu và còn có thể kết tủa dưới dạng những tinh thể độc hại. Những dược phẩm chống viêm không steroid, rồi hay được sử dụng, ít cảm ứng gây ra những biến chứng thận so với những dược phẩm chống ung thư. Tuy nhiên, ở một số đối tượng, chúng có thể gây ra suy thận cấp do đột nhiên làm giảm tốc độ lọc cầu thận hoặc cũng có thể gây ra viêm ống thận kẽ. Trong trường hợp thứ nhất (suy thận cấp) người ta cho rằng những dược phẩm chống viêm đó ức chế quá đột ngột enzym *cyclo-oxydase*, làm cản trở sự tổng hợp ở thận những prostaglandin có tính nung gây giãn mạch. Những prostaglandin này bình thường bù trừ những hiệu quả co mạch của angiotensin II, của những catecholamin và của vasopressin. Trong trường hợp viêm thận kẽ, những tế bào biểu mô của ống thận thể hiện những dấu hiệu tạo không bào và hoại tử, trong khi đó mô kẽ bị những lympho bào thâm nhập. Trong một số trường hợp, những dấu hiệu này xuất hiện ngay khi mới bắt đầu điều trị, biện minh cho giả thiết là có một sự tăng nhạy cảm tức thời đối với dược phẩm được sử dụng. Trong những trường hợp khác người ta viện dẫn ra một cơ chế dị ứng (tăng nhạy cảm muộn) do biến chứng này chỉ xuất hiện khoảng 15 ngày sau khi điều trị. Hoại tử nhu thận hoặc hội chứng thận hư cũng có thể xảy ra như là những biến chứng tiến triển của bệnh.

Sự tiếp xúc với những kim loại nặng, thường do nghề nghiệp, gây ra những đa thương tổn ống thận. Những kim loại nặng nguy hiểm là cadmium, chì, bismut, chrom, đồng, sắt, thủy ngân, bạch kim, urani, thạch tín, vàng. Những kim loại này tích tụ lại trong thận và khó thoát ra khỏi thận. Thời gian bán hủy của cadmium chẳng hạn là 30 năm. Những cơ chế độc hại thay đổi đôi chút tùy theo những kim loại được khảo sát. Sự tích tụ những kim loại này trong tế bào kích thích sự sinh tổng hợp những protein bình thường có chức năng phức hợp hóa những kim loại đó để làm cho chúng ít độc hơn, đặc biệt là tổng hợp metallothionein (một protein nhỏ giàu cystein); protein này được thể hiện rõ nét trong thận. Những cơ chế chính gây độc của những kim loại kể trên là sự khởi động viêm thận kế với kèm theo là sự thâm nhiễm của những lympho bào và sự viêm lấy gây xơ hóa, là khởi động sự thâm nhiễm những tế bào ống lượn gần, làm hỗn loạn những chức năng của tế bào mà đặc biệt là chức năng tái hấp thu những ion, và những kim loại nặng cũng khởi động những rối loạn toàn thể về tái hấp thu trong quasi Henlé, hình thành một hội chứng Fanconi

<http://www.nhantriviet.com>

## 12.5. RỐI LOẠN THẬN LIÊN QUAN ĐẾN ĐA U TUYẾT XƯƠNG

Bệnh đa u tuyết xương thường gây ra những rối loạn thận. Những chuỗi nhẹ globulin miễn dịch và đặc biệt hơn thế nữa, những chuỗi thuộc typ  $\lambda$ , đều độc hại đối với nephron ở nhiều tầng mức của nephron. Khi những globulin miễn dịch lắng đọng ở cầu thận, do số lượng lớn của chúng, chúng gây ra viêm cầu thận. Thông thường chúng đi qua cầu lọc thận do kích thước của chúng ở ranh giới của sự lọc tự do và chúng được tái hấp thu ở nhánh lên của quasi Henlé. Bình thường thì chỉ một lượng nhỏ những chuỗi nhẹ tái hấp thu bị thoái biến thành những acid amin bởi những proteinase có hoạt tính của những tế bào biểu mô. Ở đây nữa, lượng thừa những globulin miễn dịch gây nên những tổn thương tế bào không thuận nghịch và là tác nhân của viêm ống thận. Lý do làm cho chuỗi  $\lambda$  độc hơn chuỗi  $\kappa$  (kappa) chưa được nghiên cứu làm hiểu. Có thể rằng chuỗi trình tự hằng định  $\lambda$  chứa đựng một thống tin nhằm chuyển cho một số tế bào nào đó (lympho bào, bạch cầu đa nhân), thông tin này gây bài tiết ra những yếu tố viêm tẩy hoặc hoại tử (TNF $\alpha$ ).

## 12.6. TÁC ĐỘNG TƯƠNG HỖ GIỮA NHỮNG BỆNH MẠCH MÁU VÀ TỖN THƯƠNG THẬN

### 12.6.1. Sinh lý bệnh học

Hai bệnh chính của hệ mạch máu (vừa xơ động mạch và tăng huyết áp) có những mối quan hệ nhằng nhịt chặt chẽ với sinh lý thận đến nỗi rất khó xác định xuất phát điểm của những bệnh này là thuộc về mạch máu hay thận.

Sự tương hỗ này phụ thuộc trước hết vào sự bài tiết bởi thận những yếu tố hormon như chất renin, và những endothelin để đáp ứng lại sự tụt huyết áp hay giảm khối lượng máu. Sự sử dụng những hệ tăng huyết áp này phụ thuộc vào những thụ thể vận động nằm trong những tế bào biểu mô động mạch ra của cầu thận và phụ thuộc vào những hóa thụ thể nằm trong macula densa. Vị trí nằm trong thận của những hệ báo động này khẳng định vai trò trung tâm của thận là để duy trì sự hằng định nội mô. Do đó mà những rối loạn thận làm thay đổi động lượng máu tới cầu thận, những bất thường của hệ tuần hoàn lại có nhiều nguy cơ gây thương tổn thận.

### 12.6.2. Những rối loạn thận gây tăng huyết áp

Người ta biết được căn nguyên do thận của tăng huyết áp trong ba trường hợp sau đây:

- Những bất thường của những động mạch lớn ở thận, những trường hợp hẹp, sự ép nên do sắp xếp giải phẫu học bất thường, sự có mặt một khối u, đều làm giảm lượng máu thận gây bài tiết renin. Tổn thương loại này được lập lại trong vài thực nghiệm trên động vật (làm kẹp một hoặc cả hai động mạch thận), thường là cả hai bên thận và được chỉnh sửa lại bằng phẫu thuật (ghép động mạch hoặc tạo bình mạch xuyên lòng mạch). Một trong những nguyên nhân là loạn sản xơ cơ thành động mạch thận, thường gặp nhiều hơn ở nữ giới có điểm khởi phát chưa được biết và không chỉ gây nên hẹp lòng động mạch mà còn làm phân tách tuần hoàn động mạch dẫn đến sự hình thành những phình mạch. Vừa động mạch gây tắc từng phần miệng những

động mạch thận, thường xảy ra ở những người lớn tuổi nam giới. Vữa động mạch cũng đồng thời xảy ra ở động mạch chủ và có kèm theo sự giãn sau - hẹp của những động mạch thận - Bệnh Takayasu - một thể viêm động mạch có kèm theo xơ hóa - gặp nhiều hơn ở nữ giới, động chạm đến cả những động mạch mất lẫn những nhánh động mạch chủ là một nguyên nhân hiếm gặp của những rối loạn tuần hoàn gây tăng huyết áp.

- Tổn thương những động mạch nhỏ thận và những tiểu động mạch là tổn thương ở cả hai bên thận, lan toả và cũng gây bài tiết quá mức renin làm tăng huyết áp. Tổn thương này phụ thuộc vào hoặc những vữa động mạch lan toả hoặc một thể loại loạn sản vữa xơ - cơ cũng gặp ở cả hai giới nam và nữ. hoặc những bệnh của mạch thể viêm tấy (những bệnh viêm mạch) như bệnh viêm quanh động mạch có cục, những bệnh cũng bị hoặc bệnh hoại tử tiểu động mạch dạng fibrin những mạch máu nhỏ.

- Những tổn thương như mô thận, lan toả và ở cả hai thận, gây thiếu máu cục bộ tuầ*những tổn thương mô thận*nhất phát triển thành suy thận. Trong viêm cầu thận cấp, sự giảm tốc độ lọc cầu thận làm cho natri bị lưu giữ lại gây tăng khối lượng máu và thận phải làm việc nhiều hơn, do đó khởi động một chu trình bệnh lý.

Tăng huyết áp độc tính là một dạng đặc biệt của thương tổn lớn dưới màng trong mạch của thành những mạch máu nhỏ, lớp dưới màng này dày thêm lên và bị hoại tử dạng fibrin dẫn đến suy lọc cầu thận. Một hậu quả khác của những thương tổn mạch máu nhỏ thận liên quan đến những hồng cầu và tiểu cầu. Những tế bào này bị suy yếu đi bởi những va chạm liên tiếp mà chúng phải chịu đựng trong những mạch máu nhỏ thận có thành bị thu hẹp và không đồng đều. Chúng bị phân đoạn, gây tăng tan máu và giảm tiểu cầu. Người ta đã phân biệt được một hội chứng tạo máu tăng urê mà trong đó bệnh vi mạch này có kèm theo suy thận tuần tiến và thiếu máu tan huyết.

### 12.6.3. Những rối loạn tuần hoàn phát sinh suy thận

Tất cả những trường hợp tăng khối lượng máu đều phản hồi đến hoạt động của thận, tức là đến sự đào thải natri và nước làm nặng thêm những rối loạn tuần hoàn. Trong tăng huyết áp vô căn, suy thận xuất hiện ở lần nhiều hơn so với ở trong quần thể. Tăng natri máu thể hiện bởi tăng áp lực nội cấu thận ở những đối tượng nhạy cảm với chế độ ăn mặn. Ở bệnh nhân đái tháo đường, tăng lọc cấu thận là bất thường đầu tiên về huyết động lực rồi sau đó phát triển sang suy thận. Một số người cho rằng hội chứng xơ cứng động mạch thận xảy ra tiếp theo sau tăng huyết áp vô căn dù rằng yếu tố hoặc những yếu tố nối ghép hai trạng thái này với nhau chưa được xác định rõ, bởi có thể đó chính là rối loạn tự thân của huyết động lực hoặc có thể đó là những điều kiện thường đi kèm theo với tăng huyết áp chẳng hạn như những bất thường chuyển hóa lipid hoặc glucid, như tăng acid uric máu, như những rối loạn chức năng miễn dịch.

## 12.7. NHỮNG BIẾN CHỨNG CỦA VIÊM CẦU THẬN VÀ VIÊM ống THẬN

### 12.7.1. Protein niệu và hội chứng thận hư

Đào thải protein niệu sinh lý có thể tới 80mg trong 24 giờ. Một phần những protein này là những protein huyết tương, phần khác chẳng hạn protein Tamm-Horsfall, lại có nguồn gốc thận, phần khác nữa lại có xuất xứ ở những đường dẫn niệu. Protein niệu tăng nhiều ở thể đứng và nhất là sau vận động thể lực. Tăng đào thải protein niệu được phát hiện bằng định lượng (miễn dịch học) và định tính bằng những phương pháp điện di trên gel hoặc miễn dịch điện di - là một hội chứng hơn là một biến chứng của phần lớn những bệnh về cấu thận và ống thận. Không nên quên rằng hemoglobin cũng là một protein, cũng được phát hiện và định lượng bằng những phương pháp kể trên (trừ phương pháp miễn dịch) vì vậy có thể dẫn đến những nhận định kết quả sai lầm. Albumin là protein nổi trội nhất trong những protein huyết tương. Hiện nay người ta nhấn mạnh đến giá trị định lượng albumin để phát hiện ngay từ đầu những tổn thương thận

chẳng hạn ở những bệnh nhân đái tháo đường (albumin niệu vi thể). Trong trường hợp này, hình như rằng ranh giới bình thường nồng độ albumin vào khoảng 20mg trong 24 giờ, thấp hơn những trị số thông thường đã được chấp nhận và cũng bình như rằng sự gia tăng tuần tiến nồng độ này khi xét nghiệm định kỳ 3 tháng một lần, có giá trị lớn trong điều tra phát hiện sớm viêm thận.

Những phương pháp điện di trên gel acrylamid cho phép phân biệt nhanh chóng thể loại protein niệu bởi đã thực hiện sự tách biệt những protein dựa vào khối lượng phân tử của chúng, không dựa vào điện tích của chúng. Những protein có khối lượng phân tử lớn hơn so với albumin được đào thải trong viêm cầu thận; khối lượng phân tử của albumin được dùng làm điểm mốc. Người ta dễ dàng kiểm tra được xem protein niệu là chọn lọc - nghĩa là chỉ giới hạn thu hẹp lại cho những protein nhỏ nhất, albumin và transferrin, hoặc là mở rộng cho tất cả các protein, ngay cho cả những phân tử lớn như immunoglobulin. Viêm ống thận được đặc trưng bởi sự đào thải những protein nhỏ, khối lượng phân tử thấp hơn so với albumin chẳng hạn như những chuỗi nhẹ của immunoglobulin,  $\beta_2$  macroglobulin, những prealbumin, khi mà những protein này không bị phức hợp hóa để không thể được lọc qua thận. Khi những chuỗi nhẹ  $\kappa$  và  $\lambda$  đồng thời có mặt thì người ta có thể kết luận đó là suy cầu thận chứ không phải là u tuỷ xương. Khi đồng thời có mặt cả những protein lớn và nhỏ trong nước tiểu thì đó là protein niệu hỗn hợp, báo hiệu cho một thương tổn toàn bộ thận.

Khi protein niệu vượt quá 3,5g trong 24 giờ ở một người trưởng thành (tính cho 1,73m<sup>2</sup> thân diện) thì đó là hội chứng thận hư. Nguyên nhân thì có nhiều. Bệnh có thể bị phức tạp thêm bởi nhiều các thể bệnh toàn thân hoặc bởi những thương tổn đặc thù hơn của thận. Một thể bệnh gia đình xuất hiện ở trẻ nhỏ dưới 3 tháng tuổi, đặc biệt là ở Pháp Lan. Sự tiêu hao những protein do thận có kèm theo sự sụt giảm nồng độ những protein huyết tương bởi vì những cơ quan tạo sinh ra chúng (tế bào gan, lympho bào) không đáp ứng nổi yêu cầu, từ đó phát sinh ra một loạt những rối loạn do mất khả năng vận chuyển tới cho những tế bào có nhu cầu một số yếu tố thường được gắn với những protein huyết tương và cũng từ đó mà phát sinh

ra giảm áp lực keo gây nên phù nề. Sự tụt giảm áp lực này được bù trừ phần nào bởi sự tăng tổng hợp những lipoprotein mà kích thước lớn của chúng ngăn cản không để chúng bị đào thải qua màng đáy cầu thận ngay cả khi màng này đã bị thương tổn nhiều.

### 12.7.2. Hoại tử nhú thận (Hoại tử tuỷ thận)

Đó là một hội chứng có biến chứng bởi nhiều bệnh như sỏi thận, viêm bể thận, huyết khối ở một tĩnh mạch thận, viêm tụy tạng, đái tháo đường hoặc đó là một hội chứng xảy ra sau khi sử dụng một số được phẩm. Một tổn thương hoại tử do thiếu máu cục bộ xuất hiện ở một khu vực ít nhiều rộng hẹp của tuỷ thận liền kề với bể thận. Lúc đầu không có nhiễm khuẩn nhưng có thể sau đó lại xảy ra. Bệnh thể biến bởi đau ngang thắt lưng và đái ra hồng cầu. Vùng bị hoại tử cũng có thể được loại bỏ bằng đường niệu như là một cục sỏi. Nói chung, tuy cả hai thận đều bị tổn thương nhưng phần thận bị hoại tử lại quá khu trú để có thể gây nên những rối loạn chức năng. Khởi phát của thương tổn có thể là do tắc một nhánh tận cùng của những động mạch niệu quá nhỏ hoặc do sự tắc nghẽn phần chủ yếu cho sự phân bố mạch ở khu vực đó của thận. Sự tắc nghẽn này phụ thuộc vào những trạng thái tăng đông tụ cục bộ, vào sự ép nén tĩnh mạch hoặc vào một khuyết tật của dòng chảy nước tiểu.

### 12.7.3. Tăng urê huyết

Tăng urê huyết hoặc bệnh Bright trước đây là đại diện cho phần lớn những bệnh thận ở giai đoạn cuối, gây nên bởi vì một tỷ lệ lớn những nephron đã mất tác dụng, lớn đến nỗi những nephron không thể bù lại được sự thiếu hụt do sự mất tác dụng đó. Lúc đầu người ta đã cho rằng sự tăng nồng độ urê huyết là nguyên nhân của một sự tự đầu độc thực sự do tích tụ trong máu những phân tử mà thận không còn khả năng thải loại. Bây giờ người ta đã biết rằng, thực tế bản thân urê không độc nhưng nó có thể bị phân huỷ một phần thành những phân tử độc là cyanat và amoniac. Mặt khác sự gia tăng urê phản ánh sự tích tụ những chất độc mà trong số này hình như những hợp chất nitơ chiếm đa số, cũng với một số phenol. Lượng những



hormon peptid hiện diện trong máu - ví dụ hormon tuyến cận giáp - tăng lên gây nên những rối loạn về xương. Tuy nhiên hiệu quả độc toàn thân thực sự, đối với não và những tế bào gan, chưa được quy cho một phân tử xác định nào. Đã từ lâu người ta nêu ra rằng một số peptid có kích thước trung bình ("những phân tử trung bình") là thể phạm nhưng chưa chứng minh được điều này. Rất có thể một số trong những phân tử độc kể trên bắt nguồn từ những thay đổi sau dịch mà những protein sinh lý, đặc biệt của huyết tương, chẳng hạn như sự carbamyl-hóa là kết quả của sự gắn ghép cyanat-xuất xứ từ urê-với những nhóm chức amin thuộc gốc lysin của những protein đó. Những protein bị biến đổi như vậy trở nên xa lạ đối với cơ thể, không được hệ miễn dịch chấp nhận. Chúng trở nên độc hoặc tạo thành những cặn lắng đọng mà những enzym phân huỷ không thải loại chúng được. Người ta đổ lỗi cho sự carbamyl hóa những apolipoprotein B là đã tạo thuận lợi cho sự hình thành những cặn vữa xơ. Hemoglobin cũng bị carbamyl hóa mạnh bất thường trong suy thận mạn. Người ta chưa ghi nhận được những rối loạn gây nên bởi sự carbamyl hóa hemoglobin nhưng định lượng hemoglobin carbamyl hóa là một dấu chỉ hữu ích về mức độ suy thận.

Những sản phẩm glycat-hóa sâu và oxy hóa những protein tăng lên trong huyết tương và trong mô khi bị suy thận; những sản phẩm này phần nào chịu trách nhiệm trong ngộ độc tăng urê huyết.

Nhiệm vụ là đo lưu lại giữ phosphat và sulphat mà thận không thải loại được. Tăng phosphat trong máu gây hạ calci huyết (tăng phosphat làm giảm lượng ion hóa calci hoà tan trong máu) và gây nên giảm phản ứng thần kinh - cơ là xuất phát điểm của co cứng cơ, rung cơ, tăng cường độ phản xạ. Mặt khác, tăng kali huyết và tăng magnesi huyết gây nên những rối loạn tính kích thích cơ tim và tính dẫn truyền nội tại.

#### 12.7.4. Rối loạn xương trong quá trình suy thận mạn

Những bất thường về xương thường gặp trong quá trình suy thận mạn, ở trẻ em cũng như ở người trưởng thành, hợp thành hệ

chứng loạn dưỡng xương - thận, biểu hiện bởi chậm hình thành xương cũng như chậm tái tạo xương; biểu hiện bởi một khuyết tật khoáng hóa xương dẫn đến nhuyễn xương, biểu hiện bởi đau đơn và biến dạng xương, viêm khớp, những rối loạn cơ (yếu cơ, những triệu chứng tương tự như trong bệnh cơ) đứt gân tự phát, chậm lớn ở trẻ em.

Những triệu chứng này làm ta phải nghĩ tới sự chuyển hóa calci. Ở bệnh nhân bị tăng năng tuyến cận giáp thứ phát, bệnh này biểu hiện bằng sự phì đại thường gặp của tuyến cận giáp mà trong một số trường hợp lại phát triển thành u tuyến và cũng được biểu hiện bằng tăng bài tiết hormon cận giáp dẫn đến gia tăng nồng độ hormon này trong máu. Những cơ chế sinh lý bệnh của tăng hoạt lực cận giáp rất phức tạp. Hormon thứ 3 tác động lên chuyển hóa phospho - calci (cùng với parathormon và calcitonin) là chất calcitriol. Hợp chất này, bản chất là steroid, được hình thành từ vitamin D sau hai phản ứng hydroxyl hóa liên tiếp, trong đó phản ứng đầu tiên xảy ra ở gan, phản ứng thứ hai - tức phản ứng 1-hydroxyl hóa - xảy ra trong những ty thể tế bào ống thận. Enzym 1-hydroxylase bị ức chế ở bệnh nhân tăng urê huyết do một cơ chế còn đang được bàn cãi, cơ chế này xảy ra ngay ở giai đoạn đầu của bệnh. Để giải thích, người ta nêu ra sự giảm số lượng những tế bào ống thận có hoạt tính, sự thâm nhập vào trong những tế bào này những chất độc (phần tử trung bình đã nói trên đây) và sự gia tăng nồng độ phosphat. Sự hình thành calcitriol bắt đầu giảm bớt khi độ thanh thải creatinin xuống thấp dưới ngưỡng ở khoảng 80ml/min. Những hậu quả của sự giảm thiếu bài tiết calcitriol được biểu hiện với nhiều mức độ. Bình thường calcitriol ức chế sự tổng hợp và bài tiết parathormon do đó dẫn đến tăng bài tiết hormon này và tác động của hormon này đối với mô xương, có nghĩa là tác động đến sự huy động toàn thể calci và phospho, có nghĩa là làm chậm lại sự hình thành chất nền dạng xương. Những thương tổn xương xảy ra từ đó. Hormon cận giáp thông thường bị thoái hóa và những mẫu nhỏ của hormon được bài xuất khỏi các tế bào ống thận. Trong suy thận, thời gian bán huỷ của hormon cận giáp kéo dài thêm. Sự liên quan của calcitriol được chứng minh bởi sự việc điều trị bằng calcitriol cải thiện những triệu chứng của

bệnh trong mọi trường hợp. Khi điểm khởi phát của suy thận là viêm bể thận mạn thì tăng nồng độ cận giáp nặng hơn lên và rất thường có kèm theo nhuyễn xương như trong viêm cầu thận mạn.

Dù rằng khuyết tật về calcitriol làm giảm hấp thu calci ở ruột, nồng độ calci trong máu những bệnh nhân này thường tăng lên do tiêu xương. Sự tăng nồng độ calci máu này không khởi động ở bệnh nhân tăng urê huyết sự ức chế bài tiết hormon cận giáp mà ở người khỏe mạnh đã được nhận xét thấy. Hình như rằng, những chất độc ở trong máu đã làm giảm khả năng phản ứng lại calci của mô cận giáp. Tuy không biết được nguyên nhân, người ta cũng còn nhận thấy rằng nồng độ calcitonin huyết tương - chất đối kháng của hormon cận giáp - tăng cao thêm. Trong quá trình tiến triển của suy thận, những yếu tố làm bệnh nặng thêm cũng can dự vào. Sự tăng nồng độ phosphat huyết, do giảm lọc phosphat, đồng thời cũng làm giảm cẽ calci huyết (sự gia tăng nồng độ phosphat làm giảm độ hoà tan của calci và ngược lại): sự gia tăng nồng độ phosphat huyết là tác nhân kích thích rất mạnh sự hình thành hormon cận giáp, đặc biệt tác động ở mức hình thành ARNm tiền chất  $1,25(OH)_2D_3$  hình, giảm calci huyết làm phì đại tuyến cận giáp và do đó gây tăng bài tiết hormon cận giáp. Cuối cùng, người ta cho rằng sự tăng lượng hormon cận giáp lưu hành trong máu khởi động sự ức chế những thụ thể của chính tuyến cận giáp; những thụ thể này rời bỏ màng để rời bị lưu giữ lại trong những túi vùi của bào tương (điều chỉnh xuống = down regulation).

---

## 12.8. UNG THƯ VÀ SỎI NIÊU

---

### 12.8.1. Ung thư thận

Phần lớn những u ác của thận tuân theo những cơ chế chung. Những khối u Wilms (u nguyên bào thận) thì đặc biệt hơn. Đó là thể loại ung thư thường gặp nhất ở lứa tuổi nhỏ: 1/10 000 ca sinh sống sót. Chẩn đoán được đưa ra ở thời điểm giữa lúc sinh và 7 tuổi, dựa vào sự nhận xét thấy một khối phình ở bụng với đau dữ dội vùng thắt lưng, đái ra máu, chèn ép. Điều trị bằng phẫu thuật, xạ trị và hóa trị liệu cho phép đạt hiệu quả sống thêm tới 90%. Phần lớn là

những trường hợp tự phát nhưng một số có tính cách gia đình và thường có kèm theo những dị dạng hoặc là không có móng mắt. Những trường hợp di truyền này là có khuyết đoạn một phần của nhiễm sắc thể 11.

## 12.8.2. Bệnh sỏi thận

### 12.8.1a. Những thể loại bệnh khác nhau

Bệnh sỏi thận - hội chứng phụ thuộc vào sự lắng đọng những sỏi (kết tủa tinh thể) trong thận và trong những đường niệu - gặp ở 12% nam giới và 5% nữ giới ở các nước phương Tây. Hơn 80% những sỏi thận vô cơ là những hợp chất muối calci và magnesi: phosphat amoniaco magnesi, phosphat calci, carbonat calci dưới dạng những hỗn hợp phức tạp nhiều hay ít. Người ta cho rằng những sỏi này hình thành do sự phát triển dần dần chung quanh một tâm điểm gồm những tinh thể hữu cơ như cặn đông nhỏ, mảnh tế bào biểu mô, khúc đoạn mô thận. Nhận xét một cát của sỏi thì nhận thấy những tinh thể đó được hình thành dần dần theo lớp lên liên tiếp. Bình thường những protein hoặc glycoprotein - như protein Tamm và Horsfall hoặc những glycosaminoglycan - hoà tan những muối vô cơ làm cho chúng không kết tinh được. Những thể loại sỏi này hình thành trong quá trình những hội chứng đái ra quá nhiều calci hoặc phosphat chẳng hạn trong cường cận giáp trạng tiên phát hoặc thứ phát, hoặc trong mất calci của bộ xương (bệnh xương biến dạng phi đại Paget, u xương, u tuỷ xương, ngộ độc do thừa vitamin D, hội chứng Burnett)

Một số sỏi thận có nguồn gốc di truyền, như bệnh sỏi thận tăng calci (bệnh Dent) thuộc dạng lếp và liên quan đến nhiễm sắc thể X. Một thể loại bệnh sỏi thận khác liên quan đến nhiễm sắc thể X và dạng lếp - lại có biểu chứng của xương hạ phosphat máu. Gen liên quan mã hóa kênh những clorua.

Những thể loại sỏi khác được hình thành ít nhiều hoàn toàn bởi những chất hữu cơ như acid cysteic, acid oxalic, acid uric hoặc còn là bởi những dẫn xuất của purin. Người ta nhận thấy rằng những chất đó đều là những acid và rằng, để tránh cho chúng khỏi kết tinh thì cần phải kiểm hóa nước tiểu.

### 12.8.2b. Bệnh loạn đường cystin

Sự chuyển hóa những dẫn xuất của cystin dẫn đến tích tụ acid amin chứa lưu huỳnh này vào trong những lysosom. Bình thường thì một chất chuyển vận đặc hiệu có nhiệm vụ đưa acid này ra khỏi lysosom; đột biến gen tương ứng lại dẫn đến tích tụ acid amin lưu huỳnh này trong những lysosom thậm chí gây ra huỷ hoại tuần tiến những tế bào ống thận.

### 12.8.2c. Oxalat niệu tiên phát và thứ phát

Những oxalat niệu thứ phát là do bị ngộ độc bởi ethylen-glycol, oxalat, acid ascorbic liều cao hoặc cũng do bởi thiếu dinh dưỡng pyridoxin. Những oxalat niệu tiên phát, bản chất di truyền, bao gồm 2 thể, đều hiếm gặp, có những triệu chứng chung: tăng bài tiết oxalat trong nước tiểu, lắng cặn oxalat calci trong thận hình thành sỏi và lắng cặn trong những mô khác (loạn chuyển hóa oxalat), xuất hiện ngấm vôi thận dẫn đến suy thận và tử vong ở lứa tuổi 20. Trong tăng oxalat niệu typ I, đột biến dạng lếp nhiễm sắc thể thường xảy ra cho enzym của peroxysom gan là *alanin-glyoxalat-amino-transferase* mà hoạt lực bị hạn chế rất nhiều. Người ta tìm thấy trong nước tiểu không những acid oxalic mà thấy cả acid glyoxylic và glycolic. Trong oxalat niệu typ II, cũng dạng lếp nhiễm sắc thể thường, đột biến xảy ra cho *D-glycerat dehydrogenase*. Trong nước tiểu, ngoài acid oxalic, còn tìm thấy lượng lớn acid D glyceric.

### 12.8.2d. Sỏi xuất xứ từ những purin

Đại diện chính cho nhóm này là bệnh dai thảo acid uric.

Khuyết tật của *adenin-phosphoribosyl-transferase* (gen trên nhiễm sắc thể 16) là do di truyền. Enzym này cho phép thu hồi lại một phần adenin được giải phóng trong quá trình dị hóa những acid nucleic. Lượng thừa adenin, do thiếu hoạt lực của enzym nói trên, được biến đổi thành 8 hydroxy-adenin và 2,8-dihydroxy-adenin bởi *xanthin-dehydrogenase*. Chất 2,8-dihydroxy-adenin được đào thải qua nước tiểu. Nó có thể tạo thành những tinh thể cũng như tạo thành

chính bản thân acid uric và khi thâm nhập vào mô thận nó ức chế một số chức năng của thận. Người ta có thể xác định được mức độ thể hiện của enzym này ở trong dịch thủy phân của những hồng cầu lưới - Sự thiếu hụt hoàn toàn enzym - phát hiện được ở những đối tượng châu Âu và Bắc Mỹ - tương ứng với trạng thái đồng hợp tử (khuyết tật *transferase I*). Chứng bệnh này gây ra những rối loạn thận, sỏi, đá ở hồng cầu, khó tiểu tiện. Người ta đã mô tả một dạng bệnh này ở những người Nhật Bản gọi là khuyết tật *transferase II*, mà trong thực tế thể hiện thối lạng.

**Bệnh xanthin niệu di truyền** là do đột biến gen *xanthin dehydrogenase*. Xanthin tích tụ lại trong các mô, đặc biệt ở gan và thận. Cũng giống như acid uric mà nó là tiền chất, xanthin rất ít tan trong nước và có thể kết tủa dưới dạng sỏi. Một bộ phận bệnh nhân mắc những rối loạn thận, một số bị bệnh cơ hoặc viêm đa khớp và cuối cùng, nhiều bệnh nhân lại không có triệu chứng. Trong bệnh *orotic niệu di truyền* có thể tìm thấy những lắng cặn tinh thể acid *orotic* ở những đường niệu.

<http://www.nhantrivj.com>

## 12.9. BỆNH CỦA NHỮNG CƠ QUAN SINH DỤC

### 12.9.1. Bệnh của niệu quản

Bệnh thận ở nước vô căn có thể xảy ra cho bất cứ lứa tuổi nào, cũng có thể ngay ở *trung tử cung* và phụ thuộc vào sự thắt hẹp một niệu quản do tăng hình thành một vòng sỏi tác hại tới lớp nền liên kết của niệu quản. Không phải do di truyền nhưng bệnh căn chưa được xác định. Biến chứng chủ yếu là suy thận. Một nguyên nhân khác của bệnh thận ở nước vô căn liên quan đến sự xuất hiện những sỏi trong các đường niệu. Danh từ niệu quản to di truyền được dùng cho những thể loại gia tăng chỉ ở một khu vực hoặc cho toàn thể đường kính của một hoặc hai niệu quản. Sự gia tăng này được phát hiện bằng chụp X quang. Biến chứng chung nặng cho tất cả các thể loại đó là thận ở nước. Sự giãn nở niệu quản có thể xảy ra ở phía thượng nguồn của khu vực bị thắt chặt do có một khối u nội tại hay

ngoại lai, do có một lỗng cận dạng tinh bột, do một đám tụ mỡ, do bệnh ký sinh trùng (bệnh sán máng) hoặc do bị rối loạn mạch. Những trường hợp nguyên phát niệu quản to có thể do nguyên nhân hóa sinh nhưng chúng đã ít được nghiên cứu dưới góc độ sinh lý bệnh. Những bệnh tái thừa - có thể ở cả hai bên thận - chứng tỏ thành niệu quản bị suy yếu có thể bởi một rối loạn tại chỗ; rối loạn hoặc do khuyết tật trong sự tổng hợp mô liên kết, hoặc do thiếu lớp cơ trơn. Niệu quản to gia đình hình như do thiếu hoàn toàn lớp áo cơ.

## 12.9.2. Bệnh của hệ sinh dục nam

### 12.9.2a. Bệnh của tuyến tiền liệt

Ung thư tuyến tiền liệt (ung thư hạch tuyến) rất thường gặp. Khối u phát triển dựa vào những tế bào tuyến có nguồn gốc biểu mô mà sự phát triển được kích hoạt trực tiếp bởi những hormon nam tính. Những tế bào khác của tuyến tiền liệt, chẳng hạn những tế bào của chất đệm liên kết, không phụ thuộc trực tiếp vào những hormon nam tính nhưng phụ thuộc vào những yếu tố sinh trưởng được tổng hợp bởi những tế bào nhạy cảm với những yếu tố đó; những yếu tố này cũng có khả năng khuếch tán tới những tế bào khác của tuyến. Những yếu tố sinh trưởng đó là những TGF $\beta$ , chất FGF 2, chất EGF, chất PDGF. Chất IGF II được hình thành bởi những tế bào chất đệm, không biểu thị bởi những tế bào tuyến nhưng những tế bào tuyến này mang những thụ thể màng của yếu tố. Trong phi đại lành tính tuyến tiền liệt, sự sản xuất IGF II tăng lên gấp 10 lần. Thụ thể của IGF II mang bởi những tế bào hạch, thì bình thường là IGF-BP2 (protein đính kết IGF số 2). Trong phi đại tuyến tiền liệt, một thụ thể khác được biểu thị vượt trội hơn, đó là IGF-BP5. Những gen của hai thụ thể này được mang bởi cùng một vùng của nhiễm sắc thể 2 và chắc hẳn cũng chịu một sự điều tiết đồng phối hợp, một gen được biểu thị, gen kia thì không. Ở một mức độ phát triển lớn hơn, những tế bào biểu mô có những đặc tính của khối u. Trong trường hợp này, những tế bào đó trở nên nhạy cảm hơn không những với IGF II mà với cả IGF I, miễn là có mặt chất dihydrotestosteron. Dưới ảnh hưởng của

những yếu tố kể trên, những tế bào biểu thị 5 thể loại protein gắn dính những thụ thể IGF I và II. Ngoài trừ yếu tố 3, tất cả những IGF-BP đều tham gia vào những con đường truyền những kích thích khởi phát từ những IGF I và II. Bất nguồn từ đó những tế bào ung thư trở nên nhạy cảm hơn với những yếu tố sinh trưởng và phân chia vô tế chức. Những tế bào này cũng biểu thị ra kháng nguyên PSA (kháng nguyên đặc hiệu tuyến tiền liệt) và *phosphatase acid*, đều là những dấu ấn của sự phát triển dẫn đến khối u. Kháng nguyên PSA là một *serin-protease*, thuộc nhóm những *kallikrein*, là những protease mà những gen mang bởi nhiễm sắc thể 10. Protein PSA khi bài tiết vào dịch tinh khí, có nhiệm vụ bình thường là hoà tan gel hình thành bởi tinh dịch sau khi phóng tinh. Khi những tế bào ung thư tuyến tiền liệt hình thành thừa nhiều PSA thì PSA thoái biến một trong những protein gắn dính IGF, đó là IGF-BP3. Thụ thể IGF-BP3 này có nhiệm vụ bình thường là gắn dính lượng thừa IGF ở trong mô; sự huỷ hoại thụ thể này làm gia tăng hiệu lực của những IGF. Tính đặc hiệu của PSA trong ung thư tuyến tiền liệt không là tuyệt đối: người ta đã chứng minh được sự ~~hiện diện của PSA~~ đối tượng mắc những khối u ác tính hoặc không ác tính của những mô khác, đặc biệt trong ung thư vú của nữ giới. Định lượng *phosphatase acid* trong máu đã từ lâu được sử dụng để chẩn đoán và theo dõi sự tiến triển của thể loại khối u này. Những yếu tố di truyền can thiệp vào sự phát triển của chứng bệnh: người ta đã thấy 60% những mô tuyến tiền liệt chứa một *allelen duy nhất* của những nhiễm sắc thể 10 hoặc 16. Tính hormon phụ thuộc của những khối u này đã được biết rõ: thủ thuật thiếu hụt hoặc điều trị bằng diethylstilboestrol đã được áp dụng từ lâu trong điều trị bệnh. Hiện giờ, việc sử dụng những chất đối kháng của hormon lutéo-iberin (LH-RH), do tác động lên tuyến yên, thực hiện được một sự thiếu hụt hoá sinh thuận tiện hơn nhiều so với những phương pháp cũ. Kết hợp với những kỹ thuật điều tra phát hiện sớm bằng định lượng PSA, phương pháp vừa kể cải thiện được tiên lượng và giảm bớt xác suất có di căn. Người ta cũng thực hiện dùng những chất ức chế *reductase* để chuyển testosterone thành dihydrotestosteron.



### 12.9.2b. Tinh hoàn

Một số chứng bệnh di truyền ảnh hưởng tới sự phát triển của tinh hoàn. Ta sẽ đề cập tới những bệnh này khi khảo sát những bệnh của hệ nội tiết dưới đồi - tuyến yên - sinh dục. Bệnh nhảy nhót do những đột biến gen CFTR có kèm theo vô sinh do không phát triển cả hai bên những ống tinh. Những u tinh hoàn ác tính thuộc hai nhóm: u tinh và u quái. Chấn thương tinh hoàn có thể xuất hiện như yếu tố bệnh căn trong một số trường hợp, trong khi một số hormon lại giữ một vai trò do người ta nhận thấy rằng, ở người mẹ được chữa trị bằng diethylstilboestrol trong giai đoạn mang thai thì những trẻ sinh ra có nguy cơ cao bị ung thư tinh hoàn. Người ta cũng biết những trường hợp ung thư gia đình và những mối liên hệ với một số nhóm HLA. Những u này bắt nguồn từ những bất thường trong sự di chuyển của những tế bào mầm. Những u tinh chỉ có loại tế bào này. Ung thư biểu mô có sự đa hình tế bào với các trạng thái giả tuyến và, xuất phát từ túi noãn hoàng, nhưng ung thư biểu mô sinh ra  $\alpha$  foeto protein; những u quái biểu mô chứa đựng những mô giống như của phổi; thể ác tính nhất của các dạng như này là ung thư nguyên bào nuôi; ung thư nguyên bào nuôi mất khả năng sản sinh ra  $\alpha$  foetoprotein nhưng lại bài tiết ra hormon rau thai (hCG).

### 12.9.2c. Những đường sinh dục nam

Những tinh trùng trưởng thành và sống sót trong mào tinh hoàn và ống tinh đòi hỏi pH của môi trường phải acid nhẹ. Những tế bào thành của những cơ quan này chứa hai isoenzym *anhydrase carbonic* có hoạt lực rất mạnh; những isoenzym này cung cấp những bicarbonat và proton. Những proton đi vào trong cơ quan nhờ chất trao đổi  $\text{Na}^+/\text{H}^+$ . Một khác một bơm thải trừ những proton bằng tiêu thụ ATP lại cũng có mặt tại màng đỉnh và tham gia mạnh vào quá trình này, một quá trình tương tự như sự acid hóa nước tiểu trong ống thận xa.

Trong những chứng bệnh mà bệnh căn hóa sinh có thể được nêu lên thì phải kể đến bệnh La Peyronie, một chứng bệnh mà trong đó sự thay thế một vùng của thể xốp bằng mô sợi, gây nên sự suy nhược

chức năng và đau đớn do cơ quan bị co thắt lại. Sinh lý bệnh học của những chứng bệnh cũng có bản chất như trên, đó là bệnh Dupuytren (tức bệnh xơ hóa gan bên tay) hoặc là bệnh cứng bì.

### 12.9.3. Bộ sinh dục nữ

Ở nam giới, tất cả những tế bào đều có một nhiễm sắc thể X và một nhiễm sắc thể Y; cả hai đều được biểu lộ ở những mức độ khác nhau. Ở nữ giới, không có nhiễm sắc thể Y, nhưng trong nhân của tất cả các tế bào lại có 2 nhiễm sắc thể X; trong 2 nhiễm sắc thể này chỉ có một được phiên mã thành ARNm và dịch mã thành những protein; nhiễm sắc thể thứ hai lại yên lặng. Cơ chế chỉ lựa chọn một trong hai nhiễm sắc thể X rút thú vị bởi vì rất nghiêm trọng cho cách thức lan truyền ở nữ giới của một số chứng bệnh liên quan đến nhiễm sắc thể X. Những nhiễm sắc thể mang một gen bất hoạt gọi là gen Xist (là những chữ viết tắt của từ X-inactive specific transcript, dịch đầy đủ là "bất hoạt phiên mã đặc hiệu gen X"). Gen này chỉ được phiên mã thành ARNm ở trong gen X bất hoạt. Protein tương ứng gắn vào nhiễm sắc thể đã sinh ra nó và gây nên những thay đổi trong không gian của nhiễm sắc thể này. Do đó nhiễm sắc thể này rất chắc nịch, làm cho những enzym phiên mã không thể xâm nhập vào được và như vậy nhiễm sắc thể trở nên cứng đờ. Có thể rằng sự thể hiện của gen Xist phụ thuộc vào sự hiện diện của một yếu tố phiên mã đến từ nhiễm sắc thể X khác, yếu tố này có nhiệm vụ "computer" (đếm) nhiễm sắc thể hoạt động và không hoạt động nhằm đạt được sự bất hoạt chỉ một trong hai nhiễm sắc thể X.

### 12.9.4. Bệnh của bàng quang

Thành của bàng quang phải được thích nghi với những sự thay đổi thể tích của cơ quan, khi rỗng hoặc khi đầy. Ở phía trong thành này có một biểu mô đơn giản, dựa trên một màng đáy rồi một lớp màng nhầy bao gồm mô liên kết mà trong đó những sợi collagen và elastin được sắp xếp đều đặn. Lớp cơ trơn kết hợp chặt chẽ với những sợi collagen của bàng quang. Những lớp này khá là co giãn để có thể căng giãn ra, và cũng đủ đàn hồi để có thể thu nhỏ thể tích tới mức nhỏ nhất tùy theo trạng thái đầy vơi của bàng quang.

Trong trường hợp không kiểm chế được tiểu tiện, những tính chất chun giãn của bàng quang bị mất đi, đặc biệt là ở lỗ niệu đạo. Bằng thực nghiệm người ta thấy rằng lượng collagen của thành bàng quang bị giảm sút. Người ta đề xuất tiêm collagen tự thân vào thành bàng quang của những bệnh nhân không kiểm chế được tiểu tiện.

**Bảng 12.2.** Những chữ viết tắt trong chương Bệnh thận

Chữ viết tắt	Tên tiếng Pháp - Anh và tiếng Việt
NC	Non collagenique = không thuộc collagen
PAF acéther	facteur activant les plaquettes acéther = yếu tố hoạt hoá tiểu cầu acéther
PG - E2	prostaglandine - E2 = prostaglandin E2
PG - F2 $\alpha$	prostaglandine - F2 $\alpha$ = prostaglandin F2 $\alpha$
TGF $\beta$	facteur de croissance transformant $\beta$ = yếu tố tăng trưởng gây chuyển dạng $\beta$
IGF1	facteur de croissance analogue à l'insuline 1 = yếu tố tăng trưởng tương tự insulin 1
TNF $\alpha$	tumeur necrosant facteur $\alpha$ = yếu tố khối u gây hoại tử $\alpha$
COLA A3	collagen chaîne $\alpha 3$ = collagen chuỗi $\alpha 3$
COLA A4	collagen <del>collagen chuỗi <math>\alpha 4</math></del>
HLA	human leukocyte antigens = kháng nguyên bạch cầu người
HLA B65	human leukocyte antigen B65 = kháng nguyên bạch cầu người B65
HLA DR4	human leukocyte antigen DR4 = kháng nguyên bạch cầu người DR4
PKD	polykystic kidney disease 1 = bệnh thận đa u nang 1
FGF 2	facteur de croissance des fibroblastes 2 = yếu tố tăng trưởng nguyên bào sợi 2
EGF	facteur de croissance de l'épiderme = yếu tố tăng trưởng biểu bì
PDGF	facteur de croissance dérivé de plaquettes = yếu tố tăng trưởng dẫn xuất từ tiểu cầu
IGF-BD-2	protéine fixatrice de IGF n° 2 = protein cố định IGF số 2
LH-RH	lutéinizing releasing hormone = hormon hoàng thể hoá
PSA	prostate specific antigen = kháng nguyên đặc hiệu tuyến tiền liệt
INF	interferon = interferon
hCG	human chorionic gonadotropin = gonadotropin rau thai
RI-INF	recepteur I $\alpha$ INF = thụ thể 1 yếu tố khối u gây hoại tử
TRE	élément de reconnaissance de recepteur = yếu tố nhận biết thụ thể
HSPG	héparanne sulfate protéoglycane
SGLT	sodium glucose transporteur = chất vận chuyển natri glucose
GLUT	glucose transporteur = chất vận chuyển glucose
AE1 (hoặc 2,3)	anhydrase enzym 1 (hoặc 2,3)

## Chương 13

# BỆNH CỦA MỘT SỐ TUYẾN NỘI TIẾT

Lê Đức Trình

### 13.1. BỆNH CỦA TRỤC VÙNG DƯỚI ĐỐI - TUYẾN YÊN - TUYẾN THƯỢNG THẬN

Sinh lý bệnh học của phần lớn những bệnh do rối loạn tuyến yên được giới thiệu ở những chương khác. Chương này chỉ giới thiệu bệnh Cushing, bệnh Addison, bệnh đái tháo nhạt và bệnh tăng prolactin huyết.

#### 13.1.1. Bệnh Cushing

Dù bệnh Cushing có thể phụ thuộc vào những rối loạn vỏ thượng thận nguyên phát, nhưng 85% trường hợp bệnh có nguồn gốc ở trục trước tuyến yên và nhất là sự bài tiết ACTH bởi tuyến này. ACTH được tạo thành từ một protein tiền chất là proopiomelanocortin (POMC) được mô tả ở phụ lục 2 (Hình PL 2.3). Sự bài tiết ACTH được kích thích bởi sự giảm glucose huyết, việc đưa vào huyết tương những chất gây sốt hoặc sự tăng nồng độ vasopressin ở vùng dưới đồi. Sự bài tiết ACTH bị ức chế ngược bởi sự tăng cortisol huyết. Chức phận chủ yếu của ACTH là tăng cường sự tạo thành và bài tiết cortisol vỏ thượng thận, và ở mức độ thấp hơn, sự tạo thành và bài tiết những corticoid chuyển hóa muối (mineralo-corticoid).

Dấu hiệu lâm sàng có thể trông thấy của sự tăng tổng hợp ACTH là sự tăng sắc tố nâu ở khuỷu tay, đầu gối và những vùng thường bị nhiễm sắc tố. Có hiện tượng này là do peptid ACTH chứa một trình tự tương tự với một trình tự của hormon hướng melanin (melanotrope). Hormon này có chức năng kích thích tế bào hắc tố tạo ra melanin. Dấu hiệu lâm sàng này được thấy ở bệnh Cushing và cả ở

bệnh Addison. Dấu hiệu sinh học chủ yếu của bệnh Cushing là sự tăng sản xuất cortisol, gây tăng huyết áp, béo phì, đái tháo đường, chứng rụng lông và trứng cá. Ngoài ra, còn có dấu hiệu thoái hóa nhanh hơn của protein, ví dụ về cơ (yếu, bệnh về cơ) hoặc xương (nhuyễn xương) và những triệu chứng tâm thần.

Những nguyên nhân của bệnh Cushing có nguồn gốc:

- Hoặc ngoại sinh, do dùng ACTH hoặc cortisol kéo dài.

- Hoặc nội sinh, do u tuyến yên hoặc u ở những cơ quan khác (carcinoid phế quản, carcinom phổi, u carcinoid tuyến ức, carcinom tụy, u tế bào ưa crom, u buồng trứng). Tất cả các khối u trên đều bài tiết ACTH, thường không có ức chế ngược bởi cortisol. Hiếm hơn, những u trên bài tiết CRH (hormon giải phóng corticotropin), do đó dẫn đến tăng nồng độ ACTH ở huyết tương.

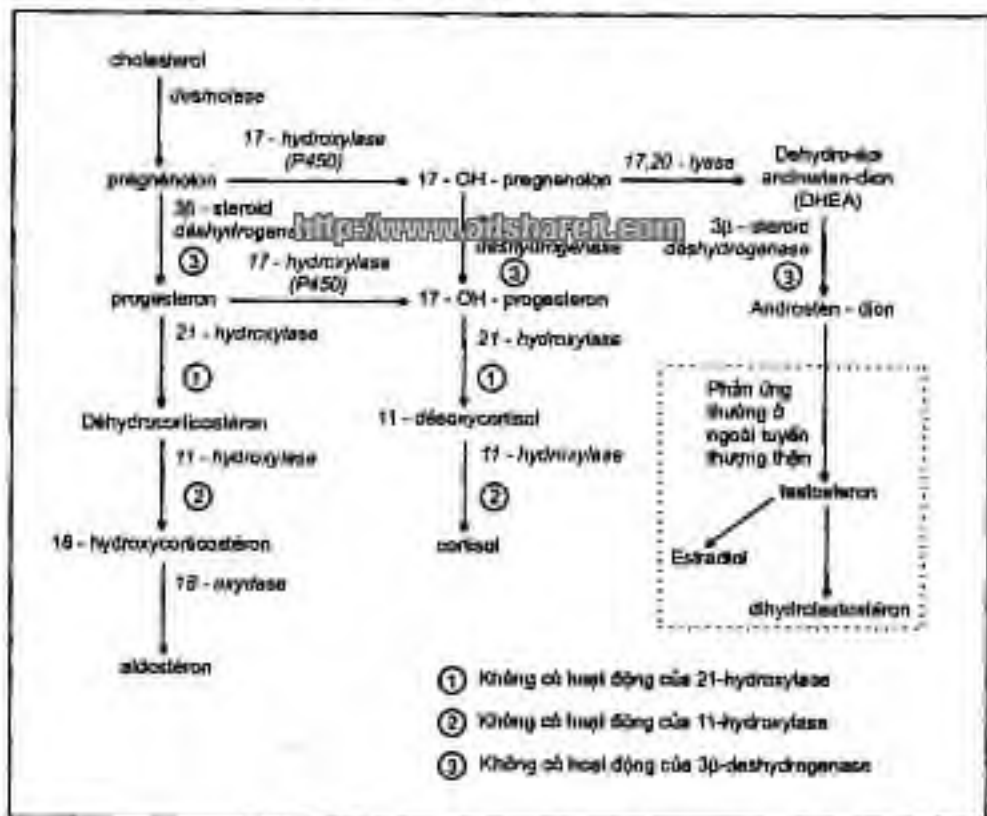
Ở một số trường hợp, cắt bỏ bằng vi phẫu thuật những khối u hoặc điều trị bằng liệu pháp X quang thường khỏi bệnh. Một số thuốc có khả năng làm ngừng bài tiết ACTH: bromocriptin (chủ vận của dopamin, tác dụng k ~~hông rõ ràng~~), cabergolin (tác dụng trực tiếp lên sự tổng hợp hormon của khối u). Những thuốc khác có tác dụng ức chế trực tiếp vô thương thận tổng hợp cortisol như: aminoglutethimid, metyrapon, mifepriston.

### 13.1.2. Bệnh Addison

Ngược lại với bệnh Cushing, những triệu chứng thiếu năng bài tiết ACTH riêng rẽ rất ít gặp, thường giới hạn ở trường hợp giảm huyết áp do stress. Như vậy phần lớn những thương tổn ở vỏ thượng thận gây suy giảm hoạt động của trục vùng dưới đồi - tuyến yên - vỏ thượng thận. Hai nguyên nhân chính phá huỷ tuyến thượng thận, gây bệnh Addison là bệnh lao và bệnh tự miễn có tên là hội chứng thiếu hụt tự miễn của nhiều tuyến nội tiết (nguyên nhân phổ biến nhất). Người ta cũng biết (ít gặp) những trường hợp giảm sản thượng thận bẩm sinh hoặc tuyến thượng thận không đáp ứng với ACTH. Bệnh tự miễn gây thương tổn hầu như hoàn toàn tuyến thượng thận, xảy ra hoặc ở trẻ em, hoặc ở người lớn. Nó có những dấu hiệu không những phụ thuộc tuyến thượng thận, mà còn phụ thuộc tuyến cận

giáp, bệnh rụng tóc, chứng giảm năng tuyến sinh dục. Sự tăng bài tiết ACTH (do không còn ức chế ngược của cortisol) không có tác dụng lên tuyến thượng thận, nhưng gây tăng sắc tố như đã nói ở trên đối với bệnh Cushing. Những triệu chứng về tim mạch chiếm ưu thế: giảm lưu lượng tim, giảm huyết áp, giảm thể tích gây bài tiết vasopressin, dẫn đến ứ nước và giảm natri máu. Sự thiếu hụt corticoid chuyển hóa muối, nhất là aldosteron, cũng thể hiện qua những rối loạn ứ muối. Việc định lượng trực tiếp hormon khô khan, nhưng người ta có thể xác định renin huyết tương lúc nghỉ ngơi, renin tăng khi bài tiết aldosteron giảm.

### 13.1.3. Tăng sản tuyến thượng thận



Hình 13.1. Nhiều con đường chuyển hóa dẫn đến sự tạo thành steroid vỏ thượng thận

Tăng sản tuyến thượng thận cũng có tên gọi là tăng sản tuyến thượng thận bẩm sinh. Nhóm bệnh này do đột biến của những enzyme của quá trình tổng hợp những hormon vô thượng thận, chủ yếu là cortisol và thứ yếu là adosteron hoặc những androgen (Hình 13.1). Thuật ngữ tăng sản có nghĩa là tuyến vô thượng thận không cung cấp đủ cho cơ thể những hormon chuyển hóa glucose mà cơ thể cần, cơ chế ức chế ngược của tuyến yên không còn tác dụng và thụ thể trước tuyến yên đổ vào máu một lượng lớn ACTH. Hormon này kích thích sự đồng hóa của tuyến thượng thận, gây phì đại tuyến thượng thận.

Cách dẫn truyền những dạng tăng sản tuyến vô thượng thận, ở trong tất cả các trường hợp, là nhiễm sắc thể thường lặn. Những bệnh này chiếm tỷ lệ 1 trên 20.000 trẻ sơ sinh. Thường 90% trong số các trường hợp là do thiếu enzyme 21- hydroxylase, bản thân enzyme này là một thành phần của nhóm cytochrom P450. Enzyme 21-hydroxylase, khi không hoạt động, sẽ gây tăng  $\alpha$  - 17- hydroxyprogesteron và ngược lại, làm thiếu hụt cortisol và aldosteron.

Để tránh sự tăng  $\alpha$  - 17- hydroxyprogesteron, thượng thận chuyển sản phẩm trên bằng con đường mở hơn thành những androgen vô thượng thận. 17 -hydroxy - pregnenolon được sử dụng làm cơ chất cho enzyme 17,20 - lyase, enzyme này tách chuỗi ngang khỏi nhân steroid, tạo thành dehydroepiandrosteron (DHEA). Khi con đường tổng hợp cortisol hoạt động bình thường, không có sự đột biến của 21 - hydroxylase, một phần DHEA được chuyển thành androstendion. Hai hợp chất trên có thể được sử dụng như những tác nhân đồng hóa ở thời gian tăng trưởng. Chúng vào máu, được vận chuyển bởi một protein vận chuyển steroid và chuyển thành một lượng nhỏ testosterone ở tinh hoàn. Khi DHEA được tạo thành với một lượng lớn bất thường, nó sẽ chuyển, không những thành androstendion, mà chủ yếu là testosterone. Những sản phẩm trên có tính chất nam tính trực tiếp và bệnh nhân có dấu hiệu nam hóa. Cả thể sinh ra giới nữ, bị thiếu hụt 21 - hydroxylase, có những tính sinh dục không rõ ràng, nặng về nam giới. Việc điều trị sớm ở thời kỳ mang thai bằng dexamethason (thuốc này qua rau thai), ngăn chặn sự tạo thành các androgen, và sau khi sinh, dùng hydrocortison giúp ngăn chặn những triệu chứng.

Những đột biến làm mất hoạt động của các enzym: *11 $\beta$*  - *hydroxylase*, *3 $\beta$*  - *hydroxy* - *steroid* - *dehydrogenase* hoặc *17* - *hydroxylase*, ít gặp hơn. Trong trường hợp thứ nhất, người ta nhận thấy biểu tượng nam hóa giống như với trường hợp đột biến *21* - *hydroxylase*. Ngoài ra *11* - *hydrocortisol* tăng. Hormon này có hoạt động mineralocorticoid, gây tái hấp thu một lượng lớn ion  $\text{Na}^+$  ở ống thận, làm tăng huyết áp. Những đột biến của *3 $\beta$*  - *hydroxy* - *steroid* - *dehydrogenase*, enzym này không thuộc nhóm cytochrom P450, tác dụng cùng một lúc lên enzym của thượng thận và tuyến sinh dục. Kết quả là sự tạo thành testosterone bị trở ngại. Ở bệnh nhân giới nam, sự phát triển của cơ quan sinh dục bị rối loạn. Ở nữ, sự tăng DHEA có thể dẫn đến nam hóa nhẹ. Thiếu hụt *17 $\alpha$*  - *hydroxylase* làm tăng sản xuất desoxycorticosteron, corticosteron, gây tăng huyết áp, giảm kali huyết. Ở nam giới, thiếu androgen gây lưỡng tính giả với chứng vú to ở đàn ông, và ở nữ giới, chứng nhi tính sinh dục. Những khiếm khuyết của những enzym *17,20* - *lyase* và *cholesterol* - *desmolase*, hiếm hơn, gây thiếu hụt androgen với dấu hiệu nữ tính ở nam giới (đối với enzym thứ nhất), và thiếu hụt như tất cả những hormon vỏ thượng thận (đối với *cholesterol* - *desmolase*) những dấu hiệu của hội chứng tăng sản mô vỏ thượng thận.

#### 13.1.4. Tăng aldosteron huyết

Sự tạo thành aldosteron đã được mô tả ở hình 13.1. Sự biểu hiện trực tiếp nhất của tăng hoạt động những hormon mineralocorticoid là hạ kali huyết. Điều này không phải bao giờ cũng dễ phát hiện. Do hạ kali huyết thường kèm theo nhiễm kiềm, nên việc chẩn đoán được dễ dàng nhờ xác định nhiễm kiềm.

Tăng aldosteron huyết có thể là nguyên phát với hai dạng chủ yếu và một số trường hợp ngoại lệ. Khối u thường ở trong vùng cầu bị phì đại. Những triệu chứng ban đầu gồm nhức đầu, suy yếu toàn thân, tăng huyết áp. Những dấu hiệu: giảm kali huyết, tăng nồng độ aldosteron huyết, giảm renin, kháng định chẩn đoán. Việc sản xuất aldosteron không phụ thuộc vào sự kích thích của angiotensin II, trái lại, nó đáp ứng với ACTH và hạ kali huyết. Những rối loạn nước và điện giải tác động từ chũu năng thận.



Tăng aldosteron huyết không rõ nguyên nhân phụ thuộc vào sự tăng thể tích hai bên của vùng cầu. Người ta cho rằng tăng aldosteron huyết được gây ra bởi sự có mặt bất thường trong máu một peptid có nguồn gốc vùng dưới đồi hoặc tuyến yên gần giống hormon hường melanin (MSH). Tiêm máu có chứa yếu tố trên vào chuột, gây tăng bài tiết aldosteron kèm theo tăng huyết áp. Yếu tố này có thể từ một phi đại của tuyến yên.

Tăng aldosteron huyết có thể thứ phát. Trong trường hợp này, người ta phân biệt những trường hợp có tăng huyết áp hoặc huyết áp bình thường. Trường hợp thứ nhất phụ thuộc vào hẹp động mạch thận, một khối u tiết ra renin, một suy thận mạn, một tăng huyết áp ác tính. Trường hợp thứ hai gây ra bởi những bệnh thận, xơ gan, suy tim, hoặc rối loạn tiêu hóa.

### 13.1.5. Giảm aldosteron huyết

Trong giảm aldosteron huyết nguyên phát, không có bài tiết aldosteron. Sự bài tiết cortisol không bị ảnh hưởng. Bệnh thể hiện bằng sự tăng kali huyết, hạ natri huyết cơ và loạn nhịp. Nhiều kiểu đột biến hiếm tác động lên con đường tổng hợp aldosteron đã được mô tả. Thiếu hụt 18 - hydroxylase được đặc trưng bởi sự tăng nồng độ corticosteron huyết do corticosteron không được chuyển thành aldosteron. 18 - hydroxytetrahydroxycorticosteron tích tụ ở huyết thanh, được đào thải qua nước tiểu.

Giảm aldosteron huyết giả (pseudohypoaldosteronisme) phụ thuộc vào những bất thường của thụ thể aldosteron. Trong trường hợp này, những triệu chứng của giảm aldosteron huyết đối lập với kết quả xét nghiệm có nồng độ aldosteron huyết cao.

---

## 13.2. BỆNH CỦA TRỤC VÙNG DƯỚI ĐỐI - TUYẾN YÊN - TUYẾN SINH DỤC

### 13.2.1. Rối loạn của vùng dưới đồi - tuyến yên tác động lên tuyến sinh dục

Thiếu năng bài tiết ở vùng dưới đồi và tuyến yên tác động lên tuyến sinh dục. Người ta phân biệt thiếu năng toàn bộ tuyến yên và

những thiếu hụt riêng biệt LH hoặc FSH. Phần lớn những thiếu hụt trên tùy thuộc vào sự có mặt của những khối u chèn ép lên những tế bào nội tiết. Nhồi máu tuyến yên do tụt huyết áp trầm trọng xảy ra sau khi sinh, dẫn đến hội chứng Sheehan: việc sinh sữa không xảy ra, những dấu hiệu suy tuyến giáp xuất hiện, kèm theo suy thượng thận và cuối cùng là vô kinh.

### 13.2.2. Bệnh của tinh hoàn

Bệnh phổ biến nhất là xơ hóa tuyến, kèm theo rối loạn của tế bào Sertoli, được biết dưới tên hội chứng Klinefelter. Hội chứng này gắn liền với sự hiện diện của nhiễm sắc thể X thừa (XXY) và có ở khoảng 0,2% trẻ sơ sinh nam. Bệnh xuất hiện ở thời kỳ dậy thì mà sự dậy thì không xảy ra. Lượng testosterone sản xuất ra bởi một số tế bào Leydig không đủ để ức chế ngược sự sản xuất LH bởi tuyến yên. LH kích thích sự tạo thành estrogen, do đó xuất hiện vú to ở đàn ông. Trong nhiều dạng lâm sàng, người ta có thể thấy những trường hợp thiếu tinh hoàn, tinh hoàn ẩn một bên hoặc hai bên với nguy cơ vô sinh.

### 13.2.3. Bệnh của buồng trứng

Loạn sản (dysgenèse) tuyến sinh dục do rối loạn nhiễm sắc thể như hội chứng 45,X. Những người bị bệnh có 44 nhiễm sắc thể thường và chỉ có một nhiễm sắc thể X. Phenotyp thường được thấy là Phenotyp của hội chứng Turner: tầm vóc nhỏ, bộ xương dị dạng, ngực bị biến dạng, rối loạn tim và thận.

Những loạn sản khác gây ra bởi những bệnh về cấu trúc của nhiễm sắc thể X, như khuyết đoạn cánh tay ngắn hoặc cánh tay dài của nhiễm sắc thể, một dạng thể khảm 45,X/46,XX. Hội chứng 47,XXX cũng gây vô sinh.

### 13.2.4. Tăng prolactin huyết

Có nhiều nguyên nhân gây tăng prolactin huyết, ngoài nguyên nhân sinh lý, chủ yếu khi có thai (tác dụng của estrogen). Đáng chú ý

nhất là những khối u của vùng dưới đồi hoặc tuyến yên, cũng như một số phần ứng thuốc, đặc biệt là với phenothiazin. Bệnh biểu hiện ở phụ nữ với hội chứng vô kinh, tiết nhiều sữa. Và ở đàn ông với suy nhược sinh dục, giảm kích thước cơ quan sinh dục, vú to ở đàn ông. Nồng độ prolactin huyết cao nhất thấy ở trường hợp có khối u.

### 13.3. BỆNH CỦA THUY SAU TUYẾN YÊN: BỆNH ĐÁI THÁO NHẠT

Hormon chống lợi tiểu arginin - vasopressin, bài tiết bởi thùy sau tuyến yên, gắn vào thụ thể màng của những cơ quan nhận. Những thụ thể  $V_1$  của ống góp cảm ứng eos đường dẫn truyền những thông tin của ion calci, thông tin này gây bài niệu mạnh. Những thụ thể  $V_2$  khởi động hệ AMP vòng, có tác dụng ngược lại, chống lợi niệu. Từ khi biết cách định lượng chính xác hormon peptid trong huyết tương, người ta cũng xác định được những trạng thái tăng bài tiết của hormon này, mặc dù do di truyền hoặc mắc phải. Sự bài tiết sinh lý của hormon được kích thích bởi sự tăng nồng độ của huyết tương (phụ thuộc chủ yếu vào nồng độ natri). Sự bài tiết "thích hợp" vasopressin xảy ra trong những điều kiện sinh lý như trong mất máu. Có những trường hợp tăng bài tiết không thích hợp như trong đái tháo nhạt do thận (diabète insipide néphrogénique) thứ phát có nồng độ calci hoặc lithi huyết cao bất thường hoặc trong trường hợp u ác tính bài tiết vasopressin. Trong trường hợp xơ gan cổ trướng mất bù hoặc thận xung huyết, có sự tăng tiết vasopressin.

Ở người lớn, đái tháo nhạt do thận là do dùng một số thuốc như chlorur lithi và gây mê bằng fluorocarbon. Lithi tác dụng trực tiếp lên trung tâm khát và gây khát mạnh.

Ở trẻ em, đái tháo nhạt do thận có nguồn gốc di truyền. Bệnh được đặc trưng bởi sự bài xuất một thể tích lớn nước, gây mất nước quan trọng và khát. Kết nghiệm định lượng, cho thấy vasopressin lưu thông tăng. Sự tăng hormon này chứng tỏ bệnh liên quan đến sự đáp ứng với hormon chứ không phải sự tổng hợp hormon. Có thể có hai khả năng đột biến của thụ thể của vasopressin hoặc đột biến của aquaporin 2, chất vận chuyển nước "điều khiển" từ thụ thể.

Các triệu chứng giống nhau ở cả hai trường hợp nói trên. Cách dẫn truyền khác nhau. Trường hợp thứ nhất, thường gặp hơn, gắn liền với nhiễm sắc thể X và chỉ xảy ra ở con trai, (một vài trường hợp không điển hình ở con gái). Người ta thấy nồng độ AMP vòng của tế bào không tăng dưới tác dụng của sự kết hợp vasopressin với thụ thể  $V_2$ . Trường hợp thứ hai thuộc nhiễm sắc thể thường lặn và liên can đến gen của aquaporin 2. Nói chung, những đột biến trên hiếm gặp (4 đến 5 trường hợp trên một triệu dân).

<http://www.adshareit.com>

<http://www.adshareit.com>

## Chương 14

# BỆNH KHỚP VÀ XƯƠNG: HỤ KHỚP, VIÊM KHỚP, VIÊM ĐA KHỚP

*Đặng Vũ Viêm*

### 14.1 . CẤU TRÚC VÀ CHỨC NĂNG CỦA SỤN

Người ta chia các cấu trúc liên kết, gọi là sụn, thành hai loại lớn:

- Sụn khớp, che phủ các bề mặt xương tiếp xúc với nhau trong khớp
- Sụn là tiền chất và là mầm của các xương dài mà sụn đã phát triển theo hình dạng từ <http://www.deditions.com> và tăng trưởng, để sau này các tế bào xương chỉ việc thay thế vào đó. Cấu trúc của hai loại sụn không khác nhau cơ bản như chức năng của chúng.

#### 14.1.1. Tế bào sụn

Tế bào sụn là những tế bào hình trứng hoặc hình cầu, rất biệt hóa và trong trường hợp bị xâm lấn sẽ thoái biệt hóa để thành những nguyên bào sợi thông thường. Tế bào sụn có mặt trong các lỗ khuyết, các hốc của khuôn sụn rất chắc chắn, ở cách xa nhau và nối với nhau bằng những ống nhỏ chạy trong khuôn sụn. Chúng thường có lông mao nối với khuôn ngoài tế bào. Bảo tương của chúng chứa rất nhiều lưới nội bào, chùng cơ của hoạt động tiết, các nang tiết, nhiều ty lạp thể và những giọt lipid. Chúng có nhiệm vụ tổng hợp và thay mới các phân tử của khuôn, đặc biệt là các chất collagen và proteoglycan.

Quanh mỗi hốc, khuôn sụn đặc hơn, tạo thành một loại nang. Tập hợp gồm tế bào, cấu trúc nang và sụn chung quanh được gọi là một đơn vị sụn (chondron). Đó là đơn vị chức năng của sụn. Tế bào

sụn ít khi phân chia bên ngoài các tấm tăng trưởng. Dự trữ tế bào có khả năng biệt hóa thành tế bào sụn trong mỗi người lớn thì rất hạn chế và sụn không được phân phối mạch máu. Các chất chuyển hóa, các yếu tố tăng trưởng và cytokin hoặc các hormon đi qua khuôn bằng cách khuếch tán. Như vậy, sụn rất dễ bị tổn thương khi có khiếm khuyết trong phân bố mạng mạch ở gần và việc liền sẹo sẽ khó khăn.

### 14.1.2. Các protein của sụn

Protein nổi trội trong khuôn sụn ngoài tế bào là collagen II, tạo thành bởi ba chuỗi  $\alpha_1(\text{II})$  giống hệt nhau và với trình tự đặc hiệu khác với trình tự đặc hiệu của các collagen khác, mang theo các nhóm nhỏ glucid rải rác, tạo thành bởi galactose và glucose. Sự giàu đường này tạo thuận lợi cho mỗi liên kết chặt chẽ giữa các sợi với chất cơ bản và làm sụn có tính chất nhớt. Các sợi được phủ kín bởi những phần tử của một collagen khác, kiểu IX, cũng đặc hiệu cho sụn, được tạo thành bởi ba chuỗi  $\alpha$  khác nhau, có một chuỗi mang dây chondroitin-sulfat : collagen IX đồng thời là một collagen và một proteoglycan. Vai trò của nó là kết nối tại đầu các sợi với chất cơ bản chung quanh, trong đó nó đã nhúng vào quá nửa phân tử và phần glycan của mình, trong khi phần còn lại thì gắn với các sợi collagen II. Một biến thể khác của collagen sụn, tên là XI, tạo thành một lớp sợi đệm quanh các tế bào. Cuối cùng, trong các vùng sụn đang được cốt hóa, người ta thấy một collagen kiểu X liên kết với các tế bào tiết kích thước lớn, tham gia vào sự biến đổi sụn thành xương.

Ngoài collagen, các tế bào sụn tiết ra fibronectin, tenascin (một chất glycoprotein tương tự như coeruleoplasmin) và chondronectin có nhiệm vụ cố định tế bào lên các sợi collagen. Trên mặt ngoài của màng tế bào, có aneborin CII, tương tự như annexin V, có vai trò trong sự nhận biết giữa các tế bào và sợi ngoài tế bào tạo bởi các collagen II và X và dùng làm kênh calci cần thiết cho hiện tượng calci hóa.

### 14.1.3. Các proteoglycan

Proteoglycan có nhiều trong sụn (10% trọng lượng khô), chiếm một không gian rộng trong đó, liên kết chặt chẽ với các sợi và tạo

thành phần lớn sức cản cơ học thụ động của mô. Các agregan là những phân tử kích thước lớn với khối lượng quặng 3000 kDa. Protein-tin, 220 kDa mang khoảng một trăm chuỗi chondroitin-sulfat và khoảng bốn mươi chuỗi keratan-sulfat. Ngoài ra, phân tử đó còn gắn với các dây acid hyaluronic để tạo thành những phức hợp đại phân tử khổng lồ. Các proteoglycan này, bởi có nhiều điện tích acid, đã cố định các cation và giữ lại rất nhiều phân tử nước đi theo cation trên đường di chuyển. Hiện tượng này giải thích tính trạng trương nước của sụn, tạo thành một mô rất chắc chắn và đồng thời dễ biến dạng. Người ta còn thấy trong sụn có các proteoglycan nhỏ như decorin, gắn với các sợi collagen, và các proteoglycan kích thước trung bình lấp kín các khe mà các phân tử to hơn còn để hở.

#### 14.1.4. Tính chất đặc biệt của một số loại sụn

##### 14.1.4a. Màng sụn

Màng sụn là lớp xơ bao bọc sụn ở những nơi bám của chúng trên xương hoặc ở bề mặt xương với các mô liên kết mềm chung quanh. Các diện khớp và các tấm tăng trưởng không có màng. Màng có chứa các sợi collagen I, III và V và các nguyên bào sợi. Lớp ngoài cứng trao đổi sợi với xương hoặc mô liên kết mềm.

##### 14.1.4b. Sụn tiến xương

Tiền chất sụn dùng để phức hợp hình dạng tương lai của xương, dẫn hướng bởi các đường lực tác dụng trên sụn nhờ môi trường của sụn và nhờ biểu hiện của các gen phát triển. Acid retinoic với nồng độ thấp hoạt hóa sự tạo thành các sụn này, trong khi ở liều lớn hơn, nó lại ức chế, đặc biệt là ngăn chặn sự sao chép collagen II. Sự phát triển của các tế bào sụn và sự tiết các đại phân tử làm khuôn của chúng được kích thích đặc hiệu bởi yếu tố tăng trưởng IGF-1, đồng vận với oestradiol hoặc testosterone. Các hormon này hoạt hóa biểu hiện của một số gen không chỉ trong các pha tăng trưởng mà còn trong cả cuộc đời.



#### 14.1.4c. Tãm tăng trưởng (*plaque de croissance*)

Tãm này là một dạng đặc biệt của sụn tăng trưởng, khu trú giữa thân xương và các đầu xương. Nó chịu trách nhiệm về tăng trưởng theo chiều dài. Các tế bào sụn tăng sinh tại đó, theo chiều dài của xương, lớn lên, phì đại và tiết ra khuôn sụn, cách nhau theo những hàng cột. Các tế bào sụn phì đại không chỉ tiết các collagen II, IX và XI mà còn cả collagen X, một biến thể chỉ gặp trong các sụn đang cũ hĩa. Trong nuôi cấy tế bào sụn *in vitro*, việc cho thêm những lượng nhỏ acid retinoic sẽ phát động sự tổng hợp và tiết collagen X. Khi xảy ra quá trình vô cơ hĩa, các tế bào sụn tiết rất nhiều nang bào tương chứa đầy các phức hợp calci và phosphatidyl-serin và đồng thời tiết ra enzym *phosphatase kiềm*, enzym này sẽ thủy phân các ester phosphoric hữu cơ. Phosphat được giải phóng sẽ tác dụng với các ion calci, tạo thành calci phosphat ít hoà tan sẽ kết tủa trong khuôn. Annexin V cũng tham gia vào sự tiết các phức hợp calci. Cuối cùng, các tế bào chết sẽ được thay thế ở chỗ của mình bởi các tạo cốt bào tiết ra xương. Mọi thương tổn của tãm sụn được biểu hiện bằng các rối loạn kéo dài các xương dài, gây nên hội chứng loạn sản sụn.

#### 14.1.4d. Sụn khớp

Sụn khớp che phủ các bề mặt xương, làm một xương trở nên nhẵn, bền và tự bôi trơn : các tính chất này làm chúng trở thành vật liệu lý tưởng cho khớp. Chúng làm giảm các áp suất va chạm vào xương tới một mức chấp nhận được, làm cho các diện khớp có thể trượt đều lên nhau mà không trục trặc. Sụn khớp ở trong vùng được bảo vệ bằng màng bao khớp, tạo nên một khoang ổ vô khuẩn, chứa đầy vài giọt chất lỏng có thành phần gần giống như bạch huyết. Sụn khớp đặc hơn sụn tăng trưởng và rất giàu sợi collagen II, elastin, một số protein đặc hiệu như fibromodulin, glycoprotein mang chuỗi keratan-sulfat và các proteoglycan như agrecan.

Sụn sẽ phồng lên và bền với áp suất do chứa các phân tử nước, nhưng các phân tử này có thể di chuyển vào bên trong khi khung sợi bền chắc bị biến dạng, do đó đã làm giảm nhẹ xung lực: đây là một

hệ thống composit được tăng cường bởi các sợi. Sức kháng với ứng lực, đặc biệt là ứng lực cơ sạt phát sinh do sự di chuyển của nước trong khớp, được thực hiện chủ yếu bởi cấu trúc sợi ba chiều, giữ lại các đại phân tử proteoglycan có tác dụng thu hút muối khoáng và nước. Hệ thống này tương đối yếu ớt và chỉ có thể phát triển một sức kháng hạn chế, thích ứng với các áp suất thông thường mà nó phải chịu đựng. Việc sửa chữa sụn bị thương tổn không tốt. Sụn thương chủ yếu được thay thế bằng một mô xơ không thích hợp với chức năng khớp. Trong trường hợp tư thế không bình thường của cột sống (veo), áp suất sẽ không bằng nhau lên hai khớp chậu-đùi. Các rối loạn khớp mạn tính sẽ xuất hiện trên khớp phải chịu áp suất lớn hơn: kết quả sẽ là chứng hư khớp hông. Nhiều yếu tố hormon cũng tác dụng để giữ các sụn khớp ở tình trạng tốt. Đặc biệt, sự thiếu estradiol do mãn kinh là một trong những yếu tố gây các bệnh hư khớp, chủ yếu gặp ở phụ nữ cao tuổi.

## 14.2. BỆNH LÝ SỤN

<http://www.nhantriviet.com>

Các bệnh tác dụng lên sụn khớp được chia thành viêm khớp, có nguồn gốc nhiễm khuẩn, và hư khớp, có nguồn gốc thoái hóa. Trong hai nhóm, các hiện tượng miễn dịch hoặc tự miễn có vai trò sinh lý bệnh học đáng kể, có thể thay thế cho bệnh lý nhiễm khuẩn, tới mức trong trường hợp đặc biệt của thấp khớp cấp (bệnh khớp), các hiện tượng trên hiện nay được coi như hoàn toàn là nguyên nhân của bệnh.

### 14.2.1. Viêm khớp

Viêm khớp, ít nhất lúc đầu, là do một tác nhân gây nhiễm (lậu cầu, brucella, phế cầu, liên cầu) xâm nhập vào khớp do đường máu hoặc do chấn thương làm vỡ bao khớp. Các tác nhân vi khuẩn có chứa những yếu tố thâm nhập (enzym thủy phân protein). Chúng làm thoái hóa mô và gây nên các hiện tượng viêm. Các hiện tượng này biểu hiện ở khớp hông các hủy hoại mô khò sửa chữa và rất có hại cho bộ phận phức tạp đó. Việc để lộ các protein không hoà tan, như

collagen tít II, và sự kết hợp giữa chất này với các lymphô B và T sẽ làm xuất hiện kháng thể. Sau đó, các hiện tượng tự miễn có thể tiếp nối bệnh ban đầu và khuếch đại các triệu chứng.

Cơ chế sinh bệnh của thấp khớp cấp rất kín đáo vì nhiễm khuẩn liên cầu xảy ra ở xa, (ví dụ như ở các amidan, dưới dạng một viêm họng) và vì khi nhiễm khuẩn, các kháng thể được tạo thành để nhận dạng một số polysid vi khuẩn thì cũng nhận dạng các glycoprotein của mô liên kết, nhất là các mô thuộc khớp và các van tim. Từ đó xuất hiện tự kháng thể tấn công vào các mô theo các quy trình tự miễn.

#### 14.2.2. Viêm đa khớp dạng thấp mạn tính

Viêm đa khớp dạng thấp mạn tính là một dạng viêm khớp bán cấp rất nặng, gặp ở người (trưởng thành, phổ biến hầu hết ở các nước Anh hoặc Bắc Âu. Bệnh không chỉ xâm nhập vào các bề mặt xương có phủ sụn mà cả vào xương nằm bên dưới, vào màng khớp bao quanh khoang khớp, vào dịch chứa trong khoang đó, vào các dây chằng và phần mềm lân cận. Tất cả đều tham gia tích cực vào các hiện tượng phân giải và tái tạo mô. Trong dạng này, các tổn thương mô luôn bắt đầu ở màng hoạt dịch, không bao giờ từ chính sụn khớp. Bệnh bắt đầu bằng hiện tượng mới các chi bị bệnh, đau khớp, đặc biệt ở các ngón tay. Dần dần, bệnh xuất hiện ở khắp các khớp. Mệt, sốt và các dấu hiệu viêm nhiễm khác, đau và biến dạng các khớp đã được bệnh nhân phải nằm liệt giường. Bất động là một yếu tố có ích cho khớp được nghỉ. Xúc cảm, trầm cảm và sốc tạo thuận lợi cho bệnh xuất hiện. Bệnh hình như gặp nhiều hơn ở các xứ lạnh và ẩm và xuất hiện ưu tiên ở những đối tượng thuộc một số nhóm HLA, đặc biệt là HLA-DR1, HLA-DR4.

Khu trú ban đầu, ở bao hoạt dịch, có dạng một u hạt viêm có thâm nhiễm lymphôit đến từ mao mạch bằng cách cố định tạm thời lên các tế bào nội mô qua trung gian integrin  $\alpha_4\beta_1$ , và protein dính VCAM 1 (*vascular adhesion molecule 1 = phân tử gắn mạch máu 1*) hoặc ICAM 1 (*intercellular adhesion molecule 1 = phân tử gắn liên tế bào 1*) của chúng. Các bạch cầu đa nhân, bị thu hút bởi các yếu tố hóa

Ứng động được giải phóng từ ổ viêm, sẽ nhanh chóng đến chỗ tổn thương. Các tế bào của u hạt tiết các yếu tố viêm, đặc biệt là TNF $\alpha$  và IL-1. Các chất này làm viêm lan toả về các mô lân cận và đặc biệt là dẫn truyền tới sụn khớp.

Các tế bào lymphô T và tế bào đơn nhân thâm nhập u hạt đã tiết IL-1 và TNF $\alpha$ . Các yếu tố viêm nhiễm này làm thay đổi tính chất các tế bào chứa trong bao hoạt dịch, hay tế bào hoạt dịch. Bao hoạt dịch là một màng xơ, dày và đồng nhất, có tính chất liên kết và không có màng đáy. Dưới ảnh hưởng của TNF $\alpha$  và IL-1, các tế bào hoạt dịch biến đổi hình dạng: màng bào tương trở nên không đều, để mọc ra các tua còn dài hơn bản thân tế bào. Người ta gọi chúng là những tế bào nhện. Chúng cũng thay đổi chuyển hóa vì chúng bắt đầu tiết procollagenase 1 (proMMP 1) với số lượng lớn, và còn cả *gelatinase* (MMP 2) và *stromelysin* (MMP 3) có khả năng biến đổi procollagenase 1 thành *collagenase* hoạt động và thoái hóa các protein khác như những protein tham gia cấu tạo nên các proteoglycan của sụn (agrecan). *Plasmin* theo đường máu mang lại cũng có thể hoạt hóa procollagenase. Người ta thấy enzym này dưới dạng đã được hoạt hóa trong dịch hoạt dịch của viêm khớp dạng thấp.

Các tế bào hoạt dịch, dưới ảnh hưởng của cytokin và prostaglandin do các tế bào hoạt dịch bị bệnh tiết ra, nhất là TNF $\alpha$ , IL-1, IL-4, IL-6, PGE $_2$ , đến lượt chúng, lại bắt đầu tiết prostaglandin PGE $_2$ , chất này có định trên những thụ thể của nhiều kiểu tế bào chung quanh, đặc biệt là các tế bào sụn, nguyên bào sợi, tế bào nội mô, và gây đau, sưng khớp (phô), ngừng chuyển hóa tế bào, đặc biệt là tổng hợp collagen II. Các tế bào này, đến lượt mình, lại tác dụng và tạo nên các phân tử hoạt động như GM-CSF, IL-1, PGE $_2$  làm tăng thêm rối loạn và thu hút thêm nhiều tế bào khác, duy trì hiện tượng viêm và làm cho có tính chất mạn tính. IL-4 hoạt hóa tổng hợp collagen và các proteoglycan. Ngoài ra, trong các tế bào hoạt dịch, IL-1 hoạt hóa sự phiên mã của gen IL-6 qua trung gian một phân tử CRE của vùng kiểm soát của gen này, phụ thuộc APM $_1$ , chất này góp phần mở rộng hệ thống viêm, đặc biệt bằng cách gây nên tổng hợp các protein bào tương trong pha cấp tính.

Nguyên nhân thứ nhất của hiện tượng viêm đó chưa được biết. Những lý thuyết giải thích gợi ý đến sự tổn tại của tự miễn dịch chống lại một thành phần khớp. Quả thực là đã tìm thấy trong máu các kháng thể khác nhau chống lại các phân tử khác nhau của cơ thể. Trong 30% các trường hợp, máu có chứa các kháng thể chống các collagen của sụn, II, IX, XI. Các kháng thể này được mang bởi các globulin miễn dịch IgA, IgG, IgM, IgE mà những globulin sau gợi ý đến sự tổn tại của các hiện tượng dị ứng. Người ta không hiểu tại sao, nếu bệnh là do sự tạo thành các kháng thể chống các thành phần của sụn khớp mà tổn thương ban đầu nhìn thấy trên kính hiển vi lại là ở bao hoạt dịch không có sụn đó. Các kháng thể kháng collagen suốt hiện sau một khoảng thời gian tiến triển nào đó, lúc mà sụn thực sự bắt đầu thoái hóa và giải phóng các phân hợp thành để các phân này đi gặp tế bào lymphô, do đó mà có sự tạo thành các tự kháng thể chống lại những phân tử mà bình thường không thể ra khỏi sụn. Sự thực, các bệnh nhân mắc viêm khớp dạng thấp đã phát triển các kháng thể chống rất nhiều chất khác, đặc biệt là chống những thành phần ty lạp thể hoặc nhân, hoặc thậm chí cả các globulin miễn dịch G thuộc bệnh nhân. Trong trường hợp này, các tự kháng thể là các "yếu tố dạng thấp". Sự có mặt của nó không đặc hiệu vì yếu tố này cũng còn được tìm thấy trong nhiều bệnh tự miễn khác, như lupus ban đỏ, hội chứng Sjögren, các xơ cứng bì, các viêm da cơ.

Về mặt thực nghiệm, dùng *collagenase* lấy từ bao hoạt dịch của những bệnh nhân bị viêm khớp dạng thấp tiêm nhiều lần vào khớp gối thỏ đã gây được viêm cấp tính bao hoạt dịch, với thâm nhiễm bạch cầu đa nhân và hoại tử mô, tái tạo một số dấu hiệu cơ bản của viêm khớp và chúng tỏ vai trò sinh bệnh của enzym này. Chỉ các phân tử *agrecan* lớn mới có thể chống lại tác dụng của *collagenase* nhưng chính chúng lại bị thoái hóa bởi các *cathepsin*, chất này cũng được hoạt hóa bởi quá trình viêm nên chúng không thể chống lại lâu dài sự phá hủy của sụn. Ngoài ra, nếu sụn đã bị thương tổn bởi một hư khớp sẵn có thì thoái hóa càng nhanh. Các *collagenase* tác dụng bên ngoài sụn, tấn công phần xương nằm dưới và cũng làm xương thoái hóa, tạo thành các ổ lõm tăng sự không đều và gồ ghề của các diện khớp bị bệnh và làm cho chức năng của chúng còn suy giảm hơn nếu tổn thương chỉ khu trú ở sụn.

Trong viêm khớp dạng thấp không chỉ có sự tiết ồ ạt các yếu tố thoái hóa, nhưng, cũng như trong mọi hội chứng viêm khác, còn có cố gắng tái tạo. Các tế bào sụn không còn có thể tạo nên những phần tử bình thường của sụn. Những thí nghiệm tiểu hành trên nuôi cấy tế bào sụn người đã cho thấy IL-1 và interferon  $\gamma$  đã ức chế biểu hiện của các collagen II và IX của sụn. Trong những điều kiện đó, collagen của sụn bị tổn hại không có khuynh hướng tự sửa chữa. Ngược lại, dưới ảnh hưởng của một số yếu tố tăng trưởng như FGF2 hoặc TGF $\beta$  do một số tế bào trong ổ viêm tiết ra, các tế bào sụn tạo thành collagen sợi bình thường, thuộc tít I, giống như sợi của bì hoặc xương, cùng với một số proteoglycan nhỏ. Sụn sẽ dần dần được thay thế bởi một mô sợi xơ không hề có tính chất bôi trơn của sụn. Các nồng độ pyridinolin và desoxypyridinolin (các liên kết chéo làm cho sụn rắn chắc hơn) tăng lên về số lượng trong các mô khớp của bệnh nhân bị viêm xương-khớp hoặc viêm khớp dạng thấp. Do đó, khớp bị bệnh sẽ mất đi những tính chất chức năng thiết yếu. Các phần xương có khuynh hướng dính lại và rất đau khi vận động, bị bất lực ngày càng rõ. Đó là bệnh cảnh trầm hại của chứng viêm đa khớp dạng thấp.

### 14.2.3. Các viêm khớp thực nghiệm

Để tìm hiểu sinh lý bệnh học của viêm khớp dạng thấp, người ta đã thực hiện nhiều mô hình viêm khớp thực nghiệm để theo dõi các giai đoạn hợp thành của bệnh.

#### 14.2.3a. Viêm khớp gây ra bằng cách tiêm chất phụ gia

Người ta tiêm cho thỏ một lượng chất phụ gia Freund (dịch treo mycobacterium tuberculosis trong dầu paraffin vô khuẩn). Trong vòng mười ngày, các triệu chứng của viêm khớp xuất hiện tại các khớp lớn. Các triệu chứng cấp tính kéo dài khoảng một tháng và, nếu con vật chịu đựng được các dấu hiệu toàn thân (sốt, chán ăn, mệt mỏi), sẽ xuất hiện cứng khớp và các dấu hiệu mạn tính. Thêm vào đó còn có các tổn thương cơ, tăng thoái hóa collagen xương và da và thay mới nhanh các proteoglycan. Cơ chế phân tử của bệnh thực nghiệm không xác định được nhưng mô hình này gây chú ý về những hiện

tượng tự miễn, vì điểm khởi đầu là tiêm một kháng nguyên 65 kDa lấy từ thành của các mycobacterium. Người ta không biết kháng nguyên đó tương đồng với protein nào của khớp. Người ta nhận thấy rằng các kháng thể kháng collagen II thường xuất hiện trong huyết tương của những con vật thực nghiệm trên. Ngoài ra, viêm khớp còn truyền được sang con vật khỏe mạnh bằng cách tiêm cho nó các clone tế bào lymphô T của con vật mang bệnh.

### 14.2.3b Viêm khớp do collagen

Gây nhiễm cho một số chủng chuột nhắt, chuột cống hoặc khỉ bằng cách tiêm nhiều lần collagen typ II tinh khiết sẽ gây nên viêm các khớp lớn giống như viêm khớp dạng thấp. Gây nhiễm bằng collagen XI cũng tạo ra cùng kết quả vì chất này có chứa trong phân tử một chuỗi giống như chuỗi của collagen II. Trong khoảng vài tuần sẽ xuất hiện, ngoài các dấu hiệu khớp, có tăng khối lượng các hạch bạch huyết, một đợt tăng sản xuất mạnh các tế bào lymphô B và các kháng thể kháng collagen II trong máu. Ngược lại, tiêm collagen của những mô mềm (collagen I) không gây nên có triệu chứng nào trong số triệu chứng trên.

Ở loài gặm nhấm, người ta thấy không phải tất cả các con vật đều mắc phải bệnh thực nghiệm. Các chuột nhắt nhạy cảm thuộc về một số nhóm di truyền biểu hiện các phân tử thể hiện kháng nguyên typ MHC lớp II (chuột nhắt thuộc typ đơn bội H 2B). Sự kiện này gần giống với nhận xét là bệnh trên người bao giờ cũng thuộc nhóm HLA-DR4. Các dữ kiện này cho phép nghĩ rằng bệnh trên người sẽ phát triển bởi sự tạo thành tự kháng thể kháng collagen II ở những đối tượng có nhạy cảm đặc biệt với kháng nguyên đó do cách bố trí đặc biệt của một trong những protein thể hiện của kháng nguyên, hoặc do họ đã nhạy cảm với collagen thực ăn. Như vậy có thể giải thích được sự hiện diện của các tế bào lymphô T được hoạt hóa đặc biệt chống collagen II và các kháng thể lưu thông kháng collagen này. Vấn đề cơ bản vẫn chưa được giải quyết: các thực nghiệm này có đủ để xác định rằng viêm khớp dạng thấp là do tự miễn dịch chống lại các collagen của sụn không?

### 14.2.3c. Phác thảo điều trị

Người ta có thể loại trừ viêm khớp dạng thấp bằng liệu pháp miễn dịch, bằng cách tiêm nhắc lại nhiều lần các liều cao dẫn collagen II biến tính hoặc tiêm peptid chiết xuất từ collagen này và có chứa epitope. Từ đó dẫn đến khả năng dung nạp kháng nguyên. Gần đây đã có báo cáo có thể đạt được dung nạp ở người bằng cách cho uống collagen II nhiều lần (100  $\mu\text{g}/\text{ngày}$  trong một tháng, rồi 500  $\mu\text{g}/\text{ngày}$ ) mà không có tác dụng độc. Ngay cả khi kết quả không dương tính trong 100% các trường hợp, nhận xét đó cũng mở ra những chân trời mới rất có lợi cho điều trị. Vẫn trong lĩnh vực thực nghiệm, việc tiêm kháng thể kháng-TNF $\alpha$  có thể trung hòa yếu tố viêm này và cải thiện tình trạng lâm sàng của các con vật thí nghiệm. Việc trung hòa TNF $\alpha$  gây nên giảm số lượng IL-1 có mặt trong dịch hoạt dịch. Từ đó suy ra rằng TNF $\alpha$  là một trong những chất trung gian đầu tiên liên quan đến việc sinh ra hội chứng viêm khớp do tự miễn dịch chống lại collagen của sụn.

### 14.2.4. Hư khớp <http://www.nhietruoi.com>

Hư khớp bắt đầu bằng các thương tổn của sụn khớp. Sự không bền vững của sụn đối với các áp suất bất thường do tư thế đứng không hợp lý, như đã nói ở trên, là một nguyên nhân tạo thuận lợi. Các tổn thương này có thể lan thứ phát sang màng hoạt dịch và dây chằng nhưng không bao giờ bắt đầu từ những chỗ đó.

### 14.2.4a. Bệnh da xạm nâu (alcapto-niệu)

Trong trường hợp đột biến của enzym *homogentisat-oxydase*, hiếm gặp, nhiễm sắc thể thán trội, sự dị hóa của tyrosin ngừng lại ở giai đoạn acid homogentisic. Acid này tích tụ trong các mô, đặc biệt là trong sụn mà nó có một ái lực đặc biệt. Acid lắng đọng dưới dạng một sắc tố nâu, màu đất, từ đó, bệnh có tên là bệnh da xạm nâu. Sắc tố nâu nhìn thấy rõ ở sụn vành tai, nó cũng thâm nhập vào màng kết hợp và giác mạc. Nước tiểu bệnh nhân chứa acid homogentisic, nếu để lâu, acid này sẽ trùng hợp thành một sắc tố nâu gần giống melanin, vẫn



được gọi là alcapton, do đó mà bệnh còn có tên gọi là **chứng alcapton-niêu**. Bệnh da xám nâu có thể chịu đựng tốt trong thời gian dài, nhưng nó bị biến chứng bởi tổn thương thấp của các khớp, đặc biệt là cột sống, bệnh da xám nâu dạng thấp. Acid homogentisic cố định trên collagen của sụn, gây tình trạng viêm và làm sụn khớp tốt do tạo thành collagen I không có các tính chất bôi trơn như collagen II.

#### 14.2.4b. Bệnh gút

Gút là một bệnh chuyển hóa, thường do tăng tạo thành acid uric trong quá trình dị hóa các base purin, hoặc do rối loạn thải trừ acid uric qua thận (suy thận) hoặc đôi khi, do một bệnh di truyền : thiếu hụt enzym *hypoxanthin-guanin-phosphoribosyl-transferase (HGPRTase)* chịu trách nhiệm tái luân chuyển các base purin từ hypoxanthin hoặc hiếm hơn, enzym *5-phosphoribosyl-pyrophosphat-synthetase*. Ngay cả khi ở ngoài các dạng di truyền đã được xác nhận, như hội chứng Lesch-Nyhan, trong bệnh gút vẫn có các yếu tố cân nguyên đa-gen. Triệu chứng chủ yếu **tiết ra enzym của các tế bào này**, tăng nồng độ acid uric huyết tới trên 420  $\mu\text{mol/L}$ , trong các cơn thì tăng rõ hơn. Phần dư thừa acid uric, ít tan trong nước, sẽ lắng đọng trong các mô, đặc biệt là thận mà ở đó nó tạo thành các tinh thể nhọn là chất sinh sỏi tiết niệu, và nhất là trong các khớp vì acid đó rất có khuynh hướng cố định trên collagen, đặc biệt là collagen typ II. Sự kết hợp đó đã thu hút bạch cầu đa nhân và đưa tới hội chứng viêm. Sự tiếp xúc của bạch cầu đa nhân với các tinh thể urat kích thích tiết ra enzym của các tế bào này.

Bệnh gút thường là thứ phát. Bệnh căn cổ điển của nó, ít nhất trong dạng lịch sử, là do chế độ ăn giàu purin (chim săn bắn được, thịt vụn, tuyến ức bê, một số loại rượu vang nặng). Các purin thực phẩm được hấp thu, đi vào gan, ở đó, bình thường chúng được chuyển hóa thành acid uric, đi về thận và được thải trừ ra ngoài. Trên thực tế, dạng này của bệnh gút do dinh dưỡng mang tính chất gia đình và được di truyền theo cách đa gen. Các rối loạn cơ năng của thận, hoặc sự giảm khối lượng hiệu dụng của thận cũng là nguồn gốc của một số

trường hợp bệnh gút. Các bệnh đặc trưng bởi sự thay đổi nhanh chóng các acid nucleic đi kèm theo các cơn bệnh gút, như các bệnh bạch cầu, đặc biệt nhất là những trường hợp điều trị đột ngột bằng các chất hủy tế bào (ví vậy nên dùng các chất này theo cách tăng dần). Người ta cũng đã phát hiện những trường hợp bệnh gút thứ phát sau bệnh vảy nến, sản giật, ngộ độc chì, ngộ độc một số thuốc, salicylat, thuốc lợi tiểu, trường hợp mãn cảm đặc biệt. Cơn cấp tính của bệnh gút cổ điển do Sydenham mô tả, là do kết tủa gần như đặc hiệu của acid uric ở các khớp ngón chân cái sau chế độ ăn dư thừa và được biểu hiện bởi đau và sưng nơi đó, các triệu chứng thật điển hình được minh họa trong y văn thế kỷ XIX. Người ta không còn gặp dạng đó nữa vì sinh lý bệnh học của bệnh đã phát triển. Sự kết tủa acid uric xảy ra trong thời đại chúng ta ở mọi khớp và gây nên những dấu hiệu viêm gợi ý nhiều tới một bệnh thấp nhiều khớp hơn là một cơn bệnh gút. Việc cần làm là phải chẩn đoán để thiết lập cách điều trị đặc hiệu nhằm làm giảm nồng độ acid uric trong máu.

Acid uric được thận thải trừ nhiều, thận đảm cơ quan này, gây ức chế một số hệ thống enzym tác dụng trong tái hấp thu các phân tử có mật trong nước tiểu ban đầu và gây bệnh thận, biến chứng thứ hai theo thứ tự tần suất của chúng tăng acid uric-huyết, đặc trưng bởi sự tổn tại một suy thận tiến triển. Thực vậy, các tinh thể natri urat lắng đọng dưới dạng sỏi trong thận và toàn bộ đường tiết niệu gây nên những cơn đau quặn thận và làm nặng thêm sự hư hại của thận trong trường hợp có ở nước tiểu. Bệnh gút và chứng cystin-niệu có thể phối hợp.

Colechicin là thuốc cơ bản để chữa bệnh gút. Người ta kết hợp thêm với các thuốc chống viêm. Các thuốc bài acid uric-niệu như probenecid làm tăng bài tiết qua nước tiểu. Các thuốc phân hủy acid uric như allopurinol, do có cấu trúc tương tự acid uric, đã ức chế enzym *xanthin-dehydrogenase* là enzym tạo thành acid uric từ hypoxanthin và xanthin. Thuốc phân hủy acid uric đã gây tăng thải trừ các tiền chất này của acid uric. Hiện chưa chứng minh được các tiền chất đó là không độc.

#### 14.2.4c. Bệnh Lesh Nyhan

Bệnh di truyền gắn với giới tính này là do đột biến của enzym *hypoxanthin guanine phosphoribosyl-transferase*, enzym cho phép tái tuần hoàn hướng về các tổng hợp của một phần các base purin giải phóng trong quá trình thoái hóa các acid nucleic. Sự ức chế enzym này (gen mang trên nhiễm sắc thể X) gây gia tăng quan trọng sự tạo thành acid uric, chất sinh bệnh gút và gút dạng thấp (rhumatisme goutteux). Tuy nhiên, bệnh còn bao gồm nhiều triệu chứng khác, đặc biệt là thần kinh, làm cho bệnh nặng hơn gút thông thường.

Các triệu chứng thần kinh bắt đầu xuất hiện vào tháng thứ sáu, với chậm phát triển tâm lý vận động, các động tác mùa giết-mùa vờn, một trạng thái cơ cứng rồi một dấu hiệu rất đặc biệt, muốn tự cắt xẻo thân thể mình. Nếu để kệ bệnh nhân làm, họ sẽ tự cắn mình, bắt đầu là môi và tiếp tục tới ngón tay : đó là một dấu hiệu có giá trị chẩn đoán rất lớn. Muốn hơn, chứng loạn vận ngón, tính cơ cứng, các cử động bất thường, chậm phát triển, không thể bước đi, sẽ bao trùm bệnh cảnh. Acid uric huyết tương và nước tiểu cao. Nó đi kèm với sỏi tiết niệu. Người ta còn thường thấy các rối loạn huyết học, một chứng nguyên hồng cầu khổng lồ (megaloblastose) do tăng tiêu thụ acid folic, nhằm bù trừ sự thải trừ các purin không tái tuần hoàn hoặc từ thực phẩm, bằng cách tăng tổng hợp nhân purin. Các dấu hiệu thần kinh lúc này khó có thể giải thích. Người ta viện dẫn đến các bất thường của các nhân xám nền sọ, đặc biệt là sự thoái hóa các neuron giải phóng dopamin liềm đen-thể vân, nhưng cơ chế trực tiếp của độc tính của acid uric trên các neuron không được rõ. Khuynh hướng tự cắt xẻo vẫn là một bí mật. Điều trị bằng allopurinol, làm giảm sự tạo thành acid uric, loại trừ các rối loạn thận nhưng không có tác dụng tới những rối loạn thần kinh đã hình thành.

#### 14.2.5. Các bệnh khác

Một nhóm phức tạp các bệnh xương-khớp liên quan đến cột sống đã được tập hợp dưới tên viêm khớp đốt sống hay bệnh khớp đốt sống. Một dấu hiệu âm tính quan trọng của các bệnh trong nhóm đó là sự

váng mặt của các mầm bệnh gây nhiễm trong khớp, được xác nhận bằng phản ứng huyết thanh âm tính. **Bệnh viêm cứng khớp đốt sống** (viêm đa khớp mạn tính tiến triển) là bệnh đầu tiên mà người ta đã chứng minh được là kết hợp với một nhóm HLA nhất định, nhóm HLA -B27. Nhiều hội chứng kết hợp đã được biết, như **hội chứng toe-mũi-đốt ngón tay** kết hợp các dị dạng mặt, tóc thưa, biến dạng các đầu xương đốt ngón tay. Bệnh có lẽ do khuyết đoạn nhánh dài của nhiễm sắc thể 8.

### 14.3. CẤU TRÚC VÀ CHỨC NĂNG CỦA XƯƠNG

#### 14.3.1. Xương, calci và phosphat

Mô xương là một loại mô liên kết vô cơ hóa. Nó được biệt hóa tới mức mà các tế bào của nó gây cố định những lượng quan trọng calci và phosphat dưới dạng các tinh thể mà tính chất của chúng đã tiến triển sau khi lắng đọng. Như trong mọi mô liên kết khác, các sợi collagen có vai trò ~~khác nhau~~ khác nhau. Hai cấu tử vô cơ có tầm quan trọng sinh học đáng kể, vượt xa khuôn khổ của xương. Thật vậy, xương đóng vai trò dự trữ các chất này, nó có thể cố định chúng hoặc giải phóng nhanh tùy trường hợp, do đó nó đã điều hoà chuyển hóa cho toàn cơ thể. Calci, dưới dạng ion hóa là một chất thông tin thứ hai, hoạt động hầu như trong mọi loại tế bào của xương và là một thành phần cơ bản của việc điều hoà các điện thế màng, tức là của hoạt động thần kinh-cơ. Mặt khác, phosphat được hưởng các đặc tính vừa mang tính cấu trúc, vừa mang tính tín hiệu. Đó là một thành phần cần thiết của các acid nucleic, phospholipid, nucleotid. Đồng thời nó cũng cần thiết trong quá trình chuyển hóa glucid cũng như lipid (phospholipid). Nó đóng vai trò cơ bản trong trao đổi năng lượng (ôxy hóa phosphoryl hóa). Từ vài năm nay, một diện mạo khác của vai trò quan trọng của nó đã được phát hiện : sự phosphoryl-hóa protein bởi các *protein-kinase*, sự khử phosphoryl-hóa chúng bởi các *protein-phosphatase* là những cơ chế chủ chốt trong kiểm soát các hoạt động tế bào.

Xương là một dạng rất có tổ chức của mô liên kết, đáp ứng nhu cầu của các cơ quan độc lập để thực hiện các động tác nhanh nên cần phải có các cấu trúc vững chắc và không bị biến dạng. Các cấu trúc này là kết quả của sự cố định thường xuyên của các tinh thể calci phosphat quanh các sợi collagen xương. Ngoài ra, các xương dài còn chứa tủy xương với chức năng tạo máu : người ta đã biết các liên quan chặt chẽ giữa hai loại mô. Mạng mạch trong xương rất phát triển, nhiều hơn là mạng mạch của các khuôn liên kết khác.

### 14.3.2. Tạo cốt bào

Tạo cốt bào là những tế bào tạo nên mô xương. Đó là những tế bào hình hộp có đường kính 10 đến 20  $\mu\text{m}$ , chứa lưới nội chất nguyên sinh và bộ máy Golgi rất phát triển, đặc điểm riêng của các tế bào tiết protein ngoài tế bào. Chúng có nguồn gốc từ những tế bào tiền thân sinh xương nằm trong tủy hoặc trong sụn tiếp hợp trong khi chờ di chuyển vào chất xương. Các đặc điểm chính của tạo cốt bào là các cách thức di chuyển ~~thông qua các kênh của màng tế bào~~ các mật xương, phụ thuộc vào sự có mặt của integrin trong màng tạo cốt bào và sự tiết chủ động của chúng ra *phosphatase kiềm*, enzyme tham gia vào việc cố định phosphat calci trên khuôn xương protein. Chúng tiết ra các chất dạng xương khi chúng thay thế các tế bào sụn trong sụn đang tăng trưởng, nghĩa là trước hết chúng tạo thành các collagen t<sub>yp</sub> I, lắng đọng dưới dạng các sợi lớn bền chắc. Chúng không tạo thành collagen t<sub>yp</sub> III vì không biểu hiện gen của t<sub>yp</sub> này. Sau đó có hiện tượng vô cơ hóa và xương được sắp xếp thành từng lá có chiều dày khoảng 3 đến 6 mm, bố trí đều đặn quanh các sợi collagen và tạo thành những hốc cho tạo cốt bào, trong đó có các tế bào khu trú giống như tế bào sụn trong sụn, với những liên kết chặt chẽ giữa màng bào tương và xương, qua trung gian của những protein dính.

Màng tạo cốt bào mang các thụ thể cho calcitonin, một loại hormon hoạt hóa sự tổng hợp collagen I của chúng. Tạo cốt bào sản xuất nhiều loại yếu tố tăng trưởng và đồng thời cũng mang thụ thể của các yếu tố này cho nên sự tăng trưởng và phân chia của chúng bị

kích thích bởi IGF-1, IGF-II, PDGF, FGF-2 (có lẽ để cho sự phát triển của mạng mạch xương), TGF $\beta$ , và nhất là các yếu tố tạo hình thái xương là những peptid rất gần với TGF $\beta$ . Một phần các yếu tố tăng trưởng khuếch tán từ những mô kế cận, đặc biệt là tủy xương được tưới máu rất nhiều. Các tạo cốt bào rất nhạy cảm với tác dụng của các hormon cận giáp vì đối với tuyến, chúng mang các thụ thể màng sử dụng hệ thống *adénylat-cyclase*. Chúng cũng nhạy cảm với các hormon steroid khác nhau. Glucocorticoid ức chế mạnh hoạt tính của chúng, nhất là chức năng sinh tổng hợp collagen tít I, điều đó giải thích sự xuất hiện của chứng loãng xương trong một số liệu pháp corticoid dài ngày. Trong trường hợp gãy xương, ở các mặt gãy, việc tạo thành oan xương bao gồm mọi giai đoạn đã biết về tạo xương.

### 14.3.3. Tế bào xương

Khi sự tạo thành xương ngừng lại, các tạo cốt bào dẹt đi và trở thành tế bào xương. Đó là một tế bào đang nghỉ, ở bên trong một hốc, chung quanh đó có các ống xương và được sắp xếp đều đặn, tạo thành một hệ Haver (*osteon*). Các tế bào xương nối với nhau bởi các tua bào tương chạy trong các ống xương. Chúng điều khiển sự dinh dưỡng của các hệ Haver và sự thay mới cân đối của các thành phần xương. Chúng có thể tái hoạt một phần trong trường hợp gãy xương, tuy rằng sự sửa chữa trước hết là của các tạo cốt bào trẻ đến từ tủy xương khi cần.

### 14.3.4. Tế bào viển

Trên các mặt xương, dù là mặt ngoài liền kề với màng xương hoặc mặt trong các hốc chứa tủy xương, còn có một quần thể tế bào gồm các tạo cốt bào đã bị biến đổi. Các tế bào "viển" này dẹt và kéo dài, có nhân hình thoi, một bộ máy Golgi ít phát triển, sẽ có thể điều hoà đồng các chất chuyển hóa đi tới xương và bảo đảm việc kiểm soát các trao đổi chất khoáng.

### 14.3.5. Hủy cốt bào

Hủy cốt bào là các tế bào có chiều dài từ 50 đến 100  $\mu\text{m}$  có nhiều nhân, một hệ thống lưới nội chất nguyên sinh rất phát triển, một bộ máy Golgi lớn, dấu hiệu của sự tổng hợp protein quan trọng và một khung xương tế bào rất phát triển, yếu tố của những thay đổi hình thể và di chuyển của các tế bào này. Hủy cốt bào chịu trách nhiệm thoái hóa xương, đồng thời kiểm soát tổng hợp xương mới : chúng có vai trò quan trọng bởi vì xương luôn luôn tự thay đổi trong những điều kiện bình thường và vì quá trình thoái hóa và tân tạo mô xương liên quan chặt chẽ với nhau. Ở người lớn, có sự cân bằng hoàn hảo. Các thay đổi có thể có là do những thay đổi của lực tác dụng lặp đi lặp lại trên một xương nhất định, hoặc do nhu cầu của cơ thể về phosphat và calci và xương là một kho dự trữ các chất khoáng đó.

Yếu tố M-CSF hoạt hóa sự phân chia các tế bào gốc của tủy xương. Các tế bào này di chuyển đến xương đang tạo thành và hợp nhất nhiều tế bào với nhau để tạo thành các tế bào đa nhân lớn của hủy cốt bào. Những tế bào này vẫn di động nhưng nào mà chúng còn chừa cố định vào xương để thoái hóa xương. Khi tới vùng hoạt động, tùy theo những ảnh hưởng phức tạp phụ thuộc vào cấu trúc vị thể, chúng dính vào mặt xương bởi một vòng cố định, giữ lại ở tâm chúng một khoảng trống, buồng tiêu xương. Sự cố định trên các mặt xương được thực hiện bằng một thiết bị thích hợp, podosom, tạo thành bởi sự hợp nhất rất nhiều protein màng (fimbrin,  $\alpha$ -actinin, gelsolin, integrin  $\alpha_v\beta_3$ ) có nhiều sợi actin dẫn đến đây. Sự kết dính được thực hiện trên các sợi collagen. Như vậy, các hủy cốt bào có một cực dính quay về khuôn xương, nơi nó lấy đi các chất của xương, và một cực đẩy hướng về các mô mềm, gửi các ion calci và các chất chuyển hóa khác về các mạch máu và nhận những thông tin hormon.

Trong buồng tiêu xương, hủy cốt bào tiết ra những ion  $\text{H}^+$  và làm hoà tan pha vô cơ, và những enzym tiêu hủy có nguồn gốc thể tiêu bào (lysosom) với số lượng lớn : *phosphatase acid* kháng lại sự ức chế bởi acid tartrique,  *$\beta$ -glycerophosphatase*, *aryl-sulfatase*,  *$\beta$ -glucuronidase*, *cystein-proteinase* (cathepsin B, C và L). Chúng cũng

tiết các protein không có nguồn gốc lysosom, *collagenase I* (MMP 1) *stromelysin* (MMP 3), chất hoạt hoá mô của plasminogen, lysozym, interleukin IL-6 và cuối cùng là yếu tố tăng trưởng TGF $\beta$ , sialoglycoprotein của xương và osteonectin, chùng tổ các tế bào này đã chuẩn bị cho tái tạo xương mà chúng sẽ tham gia.

Sự phát tán các ion H<sup>+</sup> trong buồng tiêu xương là một hiện tượng phức tạp, giống như hiện tượng tiết dịch dạ dày, phụ thuộc vào enzym *anhydrase carbonic II* tạo thành acid carbonic từ khí carbonic và nước, sau đó ión-hoá thành H<sup>+</sup> và bicarbonat. Sự hoà tan của các muối calci sẽ trung hoà chất dịch chứa trong khoang, cho phép hoạt hóa enzym *collagenase* và tác dụng lên collagen xương. Calci được giải phóng thẩm nhập vào hũy cốt bào bằng nhiều kênh đặc hiệu, nhất là kênh phụ thuộc vào điện thế mà người ta gọi là "nhạy cảm calci". Hũy cốt bào là các tế bào có thể kháng lại với những nồng độ cao của ion calci. Chúng được dùng làm nơi ion này đi qua để vào máu. Tuy nhiên, vượt quá một mức nồng độ calci nào đó, hoạt tính của hũy cốt bào bị chậm lại cho tới khi số ối dư thừa phân tán hết vào tuần hoàn. Sự giải phóng nồng độ calci tạo xương sẽ gây thay đổi khung xương tế bào biểu hiện bằng sự tách ra của tế bào và di chuyển của nó tới một vị trí tác dụng mới.

### 14.3.6. Các protein và glycoprotein của xương

Khuôn hữu cơ của xương chiếm khoảng 30% tổng khối lượng xương. Collagena tít I chiếm 82% khối hữu cơ đó. Trong xương không có collagen tít III. Người ta còn thấy ở đây một vài protein không phải collagen.

#### 14.3.6a. Osteocalcin

Osteocalcin hay protein Gla là một polypeptid 6kDa bao gồm các gốc acid  $\gamma$ -carboxyglutamic (gla) dùng để cố định các ión calci. Acid  $\gamma$ -carboxy-glutamic được tạo thành từ một phản ứng cần tới sự có mặt của vitamin K. Osteocalcin chiếm khoảng 10 đến 20% tổng số các protein không phải collagen trong xương. Vai trò của nó hiện còn



tranh cãi. Trước tiên, người ta coi nó là một yếu tố cốt hóa nhưng những công trình gần đây đã chứng minh rằng nó có nhiều trong các mô liên kết mềm và có lẽ dùng để ngăn cản calci-hóa trong những vùng không được calci-hóa.

#### 14.3.6b. Osteonectin

Osteonectin là một glycoprotein 43 kDa, có mặt với nồng độ 23mg trong 100mg protein xương. Nó rất gần với protein SPARC được biểu hiện bởi các tế bào nội mô. Có một dạng bào thai và một dạng người lớn, dạng này dính chặt với collagen I, với gelatin, với thrombospondin, với các tinh thể apatit và cố định ion calci. Osteonectin được tiết bởi các tạo cốt bào ở cuối quá trình cốt hóa, dưới tác dụng kích thích của hệ thống *adenylase-cyclase*, nghĩa là của calcitonin. Nó cũng có mặt với số lượng có ý nghĩa trong các tiểu cầu và tiền dạng của tiểu cầu là tế bào nhân khổng lồ (tiểu cầu mẹ).

#### 14.3.6c. Osteopontin <http://www.nhds.vn>

Osteopontin là một sialoglycoprotein xương, tổng hợp bởi các tế bào sụn phi đại, song song với collagen X dưới ảnh hưởng của calcitriol. Nó dùng để gá các tạo cốt bào lên khuôn xương và tham gia vào hiện tượng lắng đọng calci. Có giả tăng tạo thành protein này trong các hội chứng có giảm cố định calci trên mô dạng xương, như chứng loãng xương hoặc chứng tạo xương bất toàn.

#### 14.3.6d. Protein S

Protein S, được tổng hợp bởi các tế bào gan, các tiểu cầu mẹ, các tế bào nội mô và các tạo cốt bào, can thiệp đồng thời vào việc cố định calci xương và đông máu (vai trò chống đông sinh lý). Protein này có chứa 11 gốc acid  $\gamma$ -carboxyglutamic dùng để cố định calci. Như vậy, việc tổng hợp chất này phụ thuộc vào vitamin K. Người ta đã nhận thấy trong trường hợp thiếu protein S ở con vật chuyển gen (gây đột biến), khuôn xương bị loãng và có các gãy xương tự phát.

### 14.3.7. Sự đổi mới xương

Sự đổi mới của xương là thường xuyên và tương đối chậm, tạo thành từng hệ Haver một. Xương bé đổi mới nhanh nhất, gần 4 năm một lần. Xương vỏ, chắc hơn, thay đổi chậm hơn 10 lần. Chính sự đổi mới của mô tiến cốt và đặc biệt là của collagen đã quyết định tốc độ của quá trình. Vào thời kỳ mãn kinh, quá trình này tăng nhanh vì các hủy cốt bào, trong giai đoạn hoạt động tình dục, chịu ảnh hưởng ức chế của các hormon estrogen: giảm nồng độ estrogen trong máu là một trong những nguyên nhân thuận lợi của chứng loãng xương. Việc định lượng osteocalcin trong huyết tương cho biết về tình hình đổi mới xương: nồng độ osteocalcin thay đổi song song với đổi mới xương.

## 14.4. CHUYỂN HÓA CALCI VÀ PHOSPHO

Calcium là một kim loại kiềm thổ, dễ dàng mất hai điện tử để thành một cation hóa trị hai. Phospho, một á kim, có khuynh hướng tạo nên ba liên kết đồng hóa trị bằng cách kết hợp với oxy và nước, điều đó giải thích cấu trúc của ba dẫn xuất acid-hydroxy, các acid ortho, meta và pyro-phosphoric. Chỉ acid thứ nhất,  $H_3PO_4$ , là có rất nhiều trong các mô sống. Với thuật ngữ "chuyển hóa phospho", người ta thực tế nói tới chuyển hóa của orthophosphat.

### 14.4.1. Nguồn cung cấp từ thức ăn và sự hấp thu calci

Thức ăn mang tới khoảng 1 g calci mỗi ngày, trong khi nhu cầu của người trưởng thành chỉ khoảng 200 mg. Calci dư thừa sẽ được thải trừ qua phân. Sự hấp thu calci, xảy ra ở tá tràng và hỗng tràng, là một quá trình tích cực, được kiểm soát để tránh hấp thu quá thừa dễ gây độc. Calci được hấp thu dưới dạng ion-hóa, rất nhiều trong môi trường acid, nghĩa là ngay sau khi ra khỏi dạ dày. Những phân tử thức ăn có khả năng chelat-hóa calci (nghĩa là có thể cố định calci như kẹp giữa một cái kim), ngăn trở hấp thu nó. Trong số các thức ăn, người ta có thể kể oxalat (rau chút chít, rau épina) và các phytat (mầm lúa mì). Trong một số trường hợp dinh dưỡng không cân đối, các hợp chất này có thể gây nên thiếu calci.

Cơ chế phân tử của sự hấp thu qua thành tá tràng phụ thuộc vào protein cố định calci (**CaBP, calbindin**). Chất này có thể bão hoà : mỗi phân tử protein cố định tối đa một ion calci nhưng không thể hơn. Khi nó đã cố định phân tử đó, nó sẽ di chuyển từ cực đỉnh đến cực đáy của tế bào tá tràng và giải phóng calci về phía các mạch máu. Lượng vận chuyển được trong mỗi giờ phụ thuộc trực tiếp vào số phân tử vận chuyển có mặt trong tế bào. Cơ thể sẽ làm tăng hấp thu ruột của calci bằng cách tăng nhanh biểu hiện của protein đó. Sự phiên mã của calbindin được hoạt hóa bởi calcitriol, dẫn xuất của vitamin D.

## 14.4.2. Calci trong máu

### 14.4.2a. Calci-huyết

Calci-huyết tương đối hằng định ở người trưởng thành. Nó thấp rõ rệt ở trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ (Bảng 14.1). Calci huyết tương gồm nhiều phần mà phần thực tế đáng chú ý nhất là calci ion-hóa, chiếm khoảng 55% tổng số, tức là 1,3 mmol/L. Chính calci ion-hóa đã trao đổi tích cực với mọi tế bào, tuân gĩa vào thời kỳ kích thích tế bào, vào dòng máu, vào hoạt hóa các enzym như các *proteinase* phụ thuộc-calci, vào sự cốt hóa. Phần calci siêu lọc không ion-hóa (10% tổng số) là do sự kết hợp của các ion  $Ca^{2+}$  với các phân tử nhỏ, nhất là lactat và citrat. Nó có thể siêu lọc như calci ion-hóa nhưng không thấm nhập vào các tế bào. Nó có thể dùng làm dự trữ tức thời cho calci. Calci huyết tương không siêu lọc (35% tổng số) phụ thuộc vào sự cố định calci trên một số protein huyết tương, đặc biệt là các enzym gây đông máu.

### 14.4.2b. Tuần hoàn của calci

Calci ion-hóa rời khỏi huyết tương để phân tán trong các tế bào tùy theo nhu cầu, đặc biệt là các tế bào xương có chứa tất cả 26 mol (1 040g). Các hủy cốt bào là nơi thường xuyên thu nhận để bù trừ cho số calci cũng liên tục thoát khỏi các mô (hình 1). Tế bào của các mô không calci-hóa có chứa những dự trữ calci đáng kể trong các nang của hệ lưới nội chất nguyên sinh nhân, cố định trên một protein có

tên là calaequesterin. Ở mặt ngoài màng tế bào tích điện âm, có một lớp calci có thể được huy động rất nhanh và tạo cho tế bào một kiểu dự trữ calci tức thời.

**Bảng 14.1.** Thay đổi của calci-huyết theo tuổi

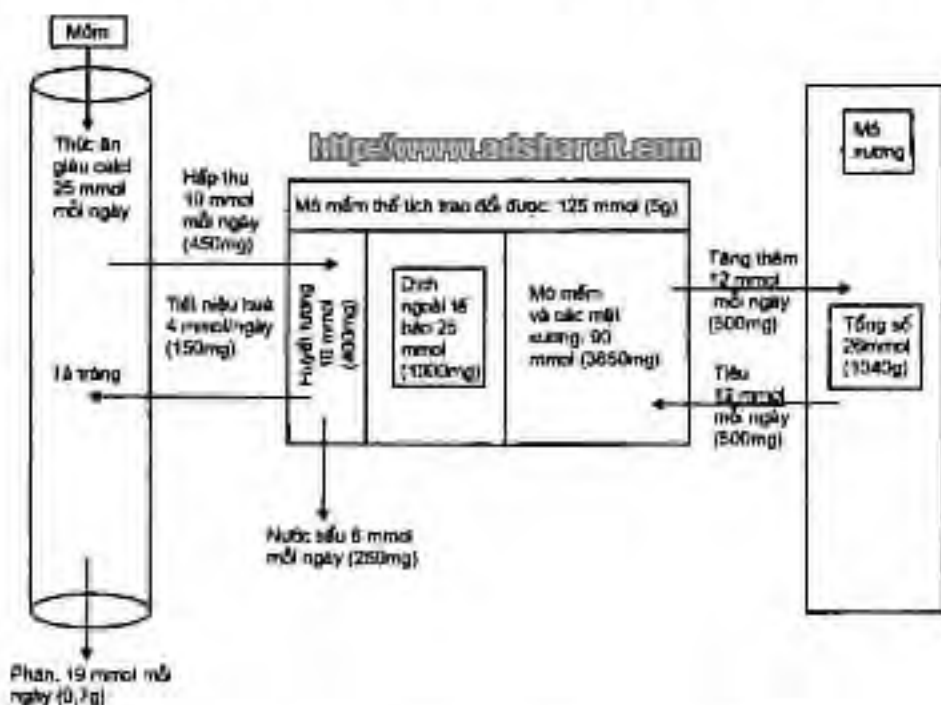
	Các khoảng cách quy chiếu (trung bình $\pm$ SD)	
	Calci toàn phần	Calci ion-hóa
Trẻ sơ sinh	1,2 tới 3,2 mmol/L (48-128mg/L)	0,72 tới 1,92 mmol/L (28-77 mg/L)
Trẻ dưới 2 tuổi	2,6 tới 3,0 mmol/L (104-120 mg/L)	1,56 tới 1,80 mmol/L (62-72 mg/L)
Trẻ trên 2 tuổi	2,5 tới 2,6 mmol/L (100-112 mg/L)	1,5 tới 1,64 mmol/L (60-66 mg/L)
Người lớn	2,4 tới 2,6 mmol/L (96-106 mg/L)	1,44 tới 1,64 mmol/L (58-66 mg/L)

Những chất tiết tiêu hóa có chứa calci đi qua ruột để được thải trừ qua phân, kết hợp với phần calci không được hấp thu. Calci trong các chất tiết tiêu hóa chiếm khoảng 4 mmol trong số 10 mmol hấp thu hàng ngày ở tá tràng nên lượng hấp thu thật sự của ống tiêu hóa là 6 mmol mỗi ngày. Calci được tái hấp thu hoàn toàn qua màng đáy tiểu cầu thận vào nước tiểu ban đầu. Các cơ chế hoạt động, dưới sự điều khiển của hormon, gây nên tái hấp thu calci trong tổng số calci siêu lọc ở ống thận để cho nồng độ thấp hơn hoặc bằng 2 mmol mỗi lít nước tiểu. Nếu nồng độ tăng lên trên 2,8 mmol/L, mọi phần thừa bên trên trị số đó đều được thải trừ. Phần ở giữa các nồng độ 2 và 2,8 mmol sẽ ít nhiều bị tái hấp thu, tùy theo nhu cầu của cơ thể, tạo nên một công cụ kiểm soát mạnh của cân bằng calci. Sự kiểm soát này phụ thuộc đặc biệt vào ba hormon, hormon tuyến cận giáp và calcitriol kích thích tái hấp thu và làm tăng calci-huyết, calcitonin làm giảm tái hấp thu ống thận và gây giảm calci-huyết.

### 14.4.3. Tuần hoàn của phosphat

Hấp thu phosphat xảy ra trong tá tràng và hỗng tràng bởi các cơ chế chủ động đang còn tranh luận. Protein cố định vẫn chưa được phát hiện. Dự thừa calci trong viên thực ăn đã ngăn trở hấp thu phosphat vì các phosphat calci ít hoà tan. Tích số của nồng độ phân

tử của các ion calci và phosphat trong một dung dịch không được vượt quá một trị số nhất định, gọi là "tích số hoà tan S" mà một trong hai, hoặc cả hai ion không kết tủa cho tới chừng mực mà giới hạn hoà tan được tận trọng. Trong toàn bộ, cơ thể chứa 20 mol phospho mà 85% có mặt trong bộ xương. Trong huyết tương, người ta thấy khoảng 3 đến 4,5 mmol/L phosphat toàn phần (vô cơ, nghĩa là tự do, hoặc hữu cơ, cố định trong các phospholipid). Người ta định lượng phosphat vô cơ (chiếm một phần ba tổng số) để đánh giá vị trí của nó trong cân bằng ion của bệnh nhân. Nồng độ phosphat huyết tương ở nhũ nhi và trẻ em cao hơn ở người lớn. Nó tăng lên sau mỗi bữa ăn và luyện tập. Nó tăng nhanh trong những mẫu máu lưu giữ vì hồng cầu chứa gần mười lần phosphat hữu cơ hơn huyết tương và sẽ tàn phá lượng phosphat của chúng vào huyết tương. Phosphat huyết tương tăng trong trường hợp suy ống thận.



Hình 14.1. Phân bố của calci trong cơ thể

#### 14.4.4. Kiểm soát chuyển hóa của calci và phosphat bởi hormon cận giáp

Chuyển hóa của calci và phosphat được điều tiết bởi ba hormon chính, hormon cận giáp, calcitonin, calcitriol và các hormon phụ. Nguồn kích thích chung của tiết hormon là nồng độ calci-huyết.

##### 14.4.4a. Cấu trúc và gen của hormon cận giáp

Hormon cận giáp (PTH), một polypeptid với 84 gốc acid amin liên kết thành một chuỗi đa peptid duy nhất, được tổng hợp bởi các tế bào chính của tuyến cận giáp. Gen của nó ở trên nhiễm sắc thể 11, gần với gen của insulin. Hàng ngàn phân tử hormon được chứa trong các nang tiết, cùng với một protein giúp vận chuyển, chromogranin, cũng có mặt trong các hạt của các tế bào tủy thượng thận, gần kề với adrenalin.

##### 14.4.4b. Tạo thành và tiết

Sự tổng hợp hormon cận giáp và đẩy các hạt ra khỏi tế bào là những hiện tượng thường xuyên, không cần tới kích thích. Ngược lại, khi nồng độ calci trong huyết tương có khuynh hướng tăng cao hơn trị số 2,6 mmol/L, việc phiên mã gen của hormon cận giáp bị ức chế. 1,25-dihydroxy-vitamin D<sub>3</sub>, hay calcitriol, cũng có tác dụng ức chế trên việc phiên mã gen của hormon cận giáp, và sự ức chế này xuất hiện trong một khoảng thời gian từ 3 đến 20 giờ. Hormon cận giáp lưu thông một thời gian ngắn trong huyết tương, với thời gian bán hủy dưới 20 phút. Nó sẽ gắn vào các thụ thể mang trên tế bào tá tràng và hồng tràng, tế bào ống thận và tế bào xương. Phần dư thừa sẽ bị thoái hóa rất nhanh bởi các *proteinase*. Cơ chế thoái hóa này được hoạt hóa bởi sự tăng calci-huyết.

Một gen của trình tự (séquence) gần đó đã được phát hiện trên nhiễm sắc thể 12. Nó mã hóa cho "protein giống với hormon cận giáp". Chỉ có phần N-tận cùng là giống với hormon cận giáp. Protein này được biểu hiện trong nhiều loại tế bào hơn hormon chính thức: các tế

bào bào thai và rau thai, tế bào gan, tế bào sừng, các tế bào u. Nó có khả năng gắn lên thụ thể của hormon cận giáp và thực hiện cùng những chức năng như hormon. Ngoài ra, nó còn làm giãn cơ trơn, thành mạch hoặc tử cung. Nó có mặt trong sữa với nồng độ cao và kích thích bơm rau thai của calci, do đó mà nồng độ ion này cao trong rau thai. Tác dụng của nó trên các hủy cốt bào đối nghịch với tác dụng của hormon cận giáp: nó ức chế tác dụng tiêu xương. Các tế bào ung thư thường biểu hiện protein này, trong trường hợp đó nó có tác dụng như một yếu tố tăng calci-huyết, chịu trách nhiệm gây chứng tăng calci-huyết ác tính, đặc trưng bởi chán ăn, táo bón, mất nước và rối loạn ý thức.

#### 14.4.4c. Tác dụng sinh học

Mọi tác dụng của hormon cận giáp đều nhằm làm tăng nồng độ calci trong máu, nói cách khác tức là tạo thuận lợi cho tăng calci-huyết. Thụ thể màng của những tế bào đích của hormon thì liên quan đến *adenylat-cyclase* ~~hormon cận giáp~~ *protein-kinase* vào hoạt động. Trong các tế bào tế xương, hormon cận giáp hoạt hóa sự phiên mã protein vận chuyển calci. Ở ống thận, nó gây mở các kênh calci đỉnh của tế bào ống thận do phosphoryl-hóa trực tiếp, điều đó làm tăng tái hấp thu calci của ống thận. Ngược lại, nó đóng các kênh natri, ức chế tái hấp thu natri và hoạt hóa mạnh sự thải trừ phosphat. Do đó, nó làm tăng calci-huyết trong khi làm giảm phosphat-huyết. Ngoài ra, nó kích thích sự tạo thành calcitriol trong thận, chất này cũng làm tăng calci-huyết bằng cách hoạt hóa tái hấp thu calci từ nước tiểu ban đầu vào máu.

Hormon cận giáp gây nên sự chuyển vận calci xương vào môi trường ngoài tế bào bởi nhiều cơ chế kết hợp. Trên tạo cốt bào, các thụ thể của nó, qua trung gian AMPc và một phân tử kiểm soát CRE, kiểm soát sự phiên mã của gen của collagen I. Với những nồng độ hormon thấp, chúng hoạt hóa sự phiên mã, trong khi với những nồng độ cao, chúng ức chế. Yếu tố TNF $\alpha$ , có thụ thể trên tạo cốt bào, ức chế sản xuất collagen cũng như sản xuất *phosphatase kiềm*. Trong

**hủy cốt bào**, các thụ thể của hormon cận giáp qua trung gian của hệ thống *adenylat-cyclase*, kích thích tạo thành enzym *collagenase* làm thoái hóa các sợi collagen của xương, giải phóng calci và phosphat. Acid retinoic làm xuất hiện các podosome\* và gây nên sự cố định của các hủy cốt bào, sau đó chúng tiết các enzym phân giải hoạt hóa sự tiêu xương. Cơ chế cố định các hủy cốt bào vào xương được khởi phát bằng một *protein-kinase* bào tương. Ở chuột cống, các đột biến được gây bởi *kinase* này tạo nên chứng độc xương thực nghiệm do không có tiêu xương.

#### 14.4.4d. Kháng hormon cận giáp

Một số bệnh nhân có những dấu hiệu giảm năng tuyến cận giáp dù họ có các nồng độ hormon cận giáp cao trong huyết tương. Calci-huyết và calci-niệu đều thấp, phosphat-huyết cao do tăng tái hấp thu ống thận. Bệnh có nguyên nhân do thiếu vắng tác dụng của thụ thể hủy cốt bào của hormon cận giáp và có hai dạng: đột biến của chính thụ thể có thể sửa chữa bằng *phosphatidylcholine* có khả năng tăng nhẹ sự tổng hợp thụ thể đó, hoặc một đột biến của protein G kế sát thụ thể.

### 14.4.5. Calcitonin

#### 14.4.5a. Cấu trúc và tạo thành

Calcitonin là một peptid có 32 gốc, từ một tiền chất polypeptid do các tế bào cận nang tuyến giáp tiết ra, khác nhau trong tuyến giáp và trong não. Trong tuyến giáp, tạo thành ARNm của calcitonin, biểu hiện bằng một peptid tiền chất dài, sau đó bị các enzym dạng trypsin chẻ làm ba, một peptid N-tận cũng có chức năng chưa rõ, một peptid trung tâm, chính là **calcitonin**, và một peptid C-tận cũng gọi là **catacalcin** có hoạt tính tương tự như calcitonin. Trong não (các hạch

\* Hợp nhất của nhiều loại protein, có tác dụng cố định hủy cốt bào vào xương.  
(Xem 14.3.5. Hủy cốt bào)



dây thần kinh sinh ba và các rễ thần kinh tủy lưng) tạo ra một ARNm khác, biểu hiện bằng "peptid giống calcitonin" có tác dụng trung gian thần kinh.

#### 14.4.5b. Tác dụng sinh học của calcitonin

Hormon này cố định trên các thụ thể đặc hiệu của màng bào tương các hủy cốt bào, bản thân các thụ thể được tổng hợp dưới ảnh hưởng kích thích của calcitriol. Các thụ thể đó khởi phát hệ thống AMPc ức chế các tác dụng phá hoại của những tế bào này trên xương, nhất là sự tạo thành collagenase, sự giải phóng calci và phosphat. Calcitonin cũng cố định trên các thụ thể của một số tế bào mô nhẵn sau này sẽ chuyển thành hủy cốt bào và ngăn chặn hoặc làm chậm sự chín của chúng. Ngược lại, calcitonin cố định trên các tạo cốt bào và, cùng với các yếu tố tăng trưởng xương, nó hoạt hóa sự phân chia của chúng, sự tiết collagen, glycoprotein, proteoglycan của chúng và sự phát triển dẫn của calci (calci-hóa), do đó kích thích sự tạo thành xương mới. Cuối cùng, calcitonin cũng tác động lên các tế bào ruột : nó làm giảm hấp thu calci. Mọi tác dụng trên đều nhằm làm giảm calci-huyết.

#### 14.4.6. Calcitriol và các dẫn xuất của các vitamin D

##### 14.4.6a. Các vitamin D

Calcitriol là hormon chính thứ ba tác dụng lên chuyển hóa calci và phospho. Nó được tạo thành trong cơ thể từ các vitamin D (ergocalciferol hay vitamin D<sub>2</sub> và cholecalciferol hay vitamin D<sub>3</sub>). Các chất này được gọi là vitamin vì các tế bào của người chỉ tạo thành được một lượng thấp hơn rõ rệt so với nhu cầu của chúng ta, ít nhất là trong các giai đoạn tăng trưởng. Các loại dầu cá là một nguồn cung cấp vitamin D cơ bản, đặc biệt là dầu gan cá tuyết (morue). Chế độ ăn bình thường chỉ mang lại một lượng nhỏ vitamin D trong mô động vật. Công nghiệp dược phẩm sản xuất các vitamin D tổng hợp từ ergosterol (ergocalciferol).

## 14.4.6b. Từ các vitamin D đến calcitriol

Con đường sinh tổng hợp có trong các mô của chúng ta dùng 7-dehydrocholesterol là một chất trung gian trong tổng hợp cholesterol. Sự biến đổi sterol này chỉ có thể tiến hành trong các tế bào sừng của biểu bì, dưới ảnh hưởng của bức xạ mặt trời cực tím. Như thế có nghĩa là nó chỉ có một hiệu suất giới hạn, đặc biệt về mùa đông hoặc ở những đối tượng không được tiếp xúc với ánh sáng mặt trời, nhất là với lượng 7-dehydrocholesterol tới các tế bào sừng rất nhỏ. Phản ứng quang hóa gây đứt gãy vòng B của 7-dehydrocholesterol, giữa các gốc carbon 9 và 10. Các vitamin D thực sự là thuộc nhóm secosteroid. Hợp chất được tạo thành có tên là tachysterol. Nó tự động phân hóa để cho vitamin D<sub>3</sub> cho các hạch của dây sinh ba và các rễ thần kinh tủy lưng.

Dù cho vitamin D là nguồn gốc nội sinh hoặc do thức ăn mang lại, nó đều được biến đổi thành hormon bởi hai phản ứng hydroxyl-hóa liên tiếp, phản ứng đầu tiên xảy ra trong gan, tạo thành 25-hydroxycholecalciferol. Enzym chịu trách nhiệm, 25-hydroxylase, là thành phần của họ cytochrom P<sub>450</sub>. Các vitamin D và những sản phẩm hydroxyl-hóa của chúng không tan trong nước, vì vậy được vận chuyển trong huyết tương bởi một protein vận chuyển, có tên là GC-globulin có thời gian bán hủy là 2,5 ngày. Protein này có cấu trúc giống albumin. Gen của nó được mang trên nhiễm sắc thể 4 ở người. Người ta biết nhiều biến thể di truyền (Xem phụ lục 2, Hình PL 2.7).

25-hydroxy-cholecalciferol lưu chuyển trong máu và đi tới các ty-lạp thể của tế bào ống lượn gần và ống bểu phải của thận, ở đó 1-hydroxylase, thuộc họ cytochrom P<sub>450</sub> và kết hợp với protein ferredoxin. Protein này sẽ chuyển các điện tử từ NADPH khử. Hệ thống này hydroxyl-hóa 25-hydroxycholecalciferol để tạo thành 1,25-dihydroxy-cholecalciferol (calcitriol). Khi có dư thừa phân tử này tích tụ trong thận, enzym 1-hydroxylase bị ức chế. Hệ thống kiểm soát enzym này phụ thuộc vào mức độ phosphoryl-hóa của ferredoxin. Khi bị phosphoryl-hóa, nó sẽ bất hoạt. Nó bị khử phosphoryl-hóa bởi một enzym protein-phosphatase đặc hiệu, enzym phosphoferredoxin-

*phosphatase*, phụ thuộc vào hệ thống AMPc hoạt hóa trong các tế bào thận bởi các hormon cận giáp. Như vậy, hormon này đã cảm ứng sự tạo thành của 1,25-dihydroxy-cholecalciferol.

Cytochrom P<sub>450</sub> dùng cho 1-hydroxylase thì khu trú trên mặt ngoài của các ty lạp thể, với một vùng peptid ngắn vượt quá ra mặt ngoài màng. Peptid này dễ dàng bị chế bởi một *endopeptidase*, gây nên thay đổi hoàn toàn cấu trúc không gian của enzym, thay đổi cách tiếp xúc của nó với cơ chất và tác dụng của nó trên 25-hydroxycholecalciferol. Enzym không hydroxyl-hóa carbon 1 nữa mà là carbon 24 khu trú trên chuỗi ngang, gần carbon 25. Một steroid mới, 24,25-dihydroxy-cholecalciferol được tạo thành, có tác dụng chưa rõ. Như vậy, cơ chế phức tạp này cho phép hạn chế các giai đoạn tạo thành của 1,25-dihydroxy-cholecalciferol tới mức tối thiểu cần thiết. Tác dụng hoạt hóa lên hệ thống AMPc của hormon cận giáp giải thích rằng hormon này tác dụng thuận chiều với calcitriol. Một số prostaglandin, các estrogen và các hormon khác cũng có thể ảnh hưởng tới hệ thống đó, cùng chiều hoặc ngược chiều, xác định sự kết hợp các đường. Người ta thấy rằng calcitriol cũng có thể được tạo thành trong các tế bào của một số u (bệnh sarcoid) hoặc ngay cả trong các đại thực bào hoạt hóa cũng như trong rau thai.

#### 14.4.6c. Cách tác dụng của calcitriol

Calcitriol tác dụng như một hormon steroid : nó kết hợp với thụ thể trên nhân tế bào đích. Thụ thể mang calcitriol này kết hợp chặt chẽ trên các trình tự đặc hiệu của ADN, gọi là những phần tử đáp ứng với vitamin D (VDRE), có tác dụng khuếch đại sự phiên mã của một số gen nhất định, đặc biệt mã hóa cho các protein liên quan tới vận chuyển hoặc cố định calci. Sự tổng hợp thụ thể của calcitriol, ít nhất trong một số loại tế bào, được hoạt hóa bởi các glucocorticoid, vì vậy, hormon này kiểm soát được tác dụng của calcitriol. Ở các tế bào ruột, calcitriol hoạt hóa sự tổng hợp calbindin, protein hấp thu calci. Khi động vật thí nghiệm được cho chế độ ăn nghèo calci, calcitriol sẽ kích thích tổng hợp calbindin và làm tăng calci-huyết.

Ở tế bào thận, calcitriol kích thích phiên mã các protein cố định calci, bắt đầu bằng calmodulin. Trong tạo cốt bào, gen của tiền-collagen 1 tác dụng như một yếu tố điều hoà VDRE là yếu tố hoạt hoá sự phiên mã của nó. Khi có mặt natri fluorua, tác dụng hoạt hóa trên tổng hợp collagen này được nhân với thừa số 3, điều đó giải thích bệnh đặc xương khởi phát bởi các liều cao fluor. Biểu hiện của osteocalcin cũng được hoạt hóa bởi calcitriol. Việc định lượng osteocalcin huyết là một phương tiện để đánh giá sự thiếu vitamin D. Calcitriol cũng hoạt hóa sự phiên mã của các protein cố định calci trong răng. Calcitriol không chỉ hoạt động mạnh trong các giai đoạn cốt hóa mà nó còn tỏ ra có vai trò duy trì mô xương trong suốt cuộc đời. Tuy nhiên, thụ thể của calcitriol cũng có mặt trong nhữn các hủy cốt bào được nó làm tăng số lượng và khả năng vận động. Nhận biết sự đan xen giữa các hiện tượng thoái hóa và sinh tổng hợp trong quá trình tăng trưởng xương, người ta sẽ không ngạc nhiên khi thấy calcitriol tác dụng trên cả hai loại tế bào.

## 14.5. BỆNH DI TRUYỀN CỦA KHUON XƯƠNG

### 14.5.1. Chứng tạo xương bất toàn

Chứng tạo xương bất toàn, hay bệnh Lobataun, là do các đột biến của collagen I, dẫn tới tạo thành các sợi collagen không bền hoặc còn làm giảm tổng số lượng các sợi, kết hợp tăng thoái hóa của collagen mới được tạo thành. Các mô mềm không bị tổn thương vì có một mức độ bù trừ nào đó bởi collagen tít III không có trong mô xương. Các triệu chứng của bệnh cho phép phân thành 4 dạng (phân loại của Silience). Dạng thứ nhất bắt đầu từ trong tử cung, biểu hiện bởi các rối loạn phát triển, tử vong ngay khi sinh. Dạng thứ hai tương thích với một cuộc sống ngắn ngủi, bao gồm rất nhiều gãy xương do thiếu tạo thành sợi collagen dùng làm khung của toàn bộ cấu trúc xương và sự chống đỡ của chất khoáng. Hai dạng khác ít nặng hơn. Người ta chưa biết tại sao các đột biến mới lại xuất hiện, vì khả năng sinh sản của các đối tượng mắc bệnh là rất thấp. Người ta không biết rõ mối liên quan giữa vị trí các đột biến trên gen của các chuỗi  $\alpha_1$  hay  $\alpha_2$  của

tiền-collagen I và kiểu hình đã gấp. Đột biến càng gần đầu C-tận càng thì bệnh càng nặng. Các đột biến, trong đó một gốc của glycosol được thay thế bằng một gốc cystein là tai hại nhất vì nó kéo theo sự tạo thành các cầu nối disulfur không tương thích với sự hợp nhất ba chuỗi  $\alpha$  thành phân tử sợi. Các đột biến của chuỗi  $\alpha_1$  có hậu quả nặng nề hơn đột biến của chuỗi  $\alpha_2$  (trong phân tử, chuỗi  $\alpha_2$  có ít hơn hai lần)

### 14.5.2. Chứng đặc xương

Chứng đặc xương là một bệnh xương ít gặp, đặc trưng bởi sự tăng mật độ xương : xương không có hốc. Tính chất nhiễm virus hoặc di truyền của bệnh còn đang tranh cãi.

**Chứng đặc xương thực nghiệm ở chuột** nhất phụ thuộc vào sự thiếu vắng một yếu tố phiên mã PU-1 đồng để biến đổi trong tủy các tế bào tủy thành đại thực bào tủy đi đến mô xương để trở thành hủy cốt bào. Sự can thiệp của yếu tố M-CSF để cảm ứng sự tổng hợp của yếu tố PU này đã được chứng minh bằng sự kiện các đột biến thực nghiệm của gen mã hóa protein này gây ra bệnh xương. Khi không có hủy cốt bào, sẽ không có tiêu xương làm xương tích tụ không ngừng. Rối loạn được giảm bớt bởi điều trị bằng 1,25-dihydroxy-cholecalciferol hoặc bằng dexamethason, những thuốc này gây sinh sản hủy cốt bào.

Chứng đặc xương ác tính bắt đầu từ tuổi thơ ấu bởi những rối loạn ở các xoang mũi và xoang hàm. Bộ xương không giữ được các giới hạn bình thường, nó tăng trưởng đặc biệt ở sọ, nơi nó có khuynh hướng bịt các lỗ và kênh là nơi dây thần kinh đi qua, do đó có những hiện tượng chèn ép và các rối loạn thần kinh (thính giác, mắt, các dây thần kinh mặt). Sự tạo máu không còn chỗ trong tủy xương mà phải chuyển sang các cơ quan mềm, như lách. Người ta đã mô tả những dạng nặng, trong tử cung, gây sảy thai, trầm trọng, lành hoặc dạng khu trú. Các hủy cốt bào nhiều nhân, chứng minh bằng các phương pháp tế bào học, có thể là nguồn gốc của bệnh. Một số tác giả cho rằng chúng có thể bị biến đổi bởi sự xâm nhập của một virus hiện còn chưa biết rõ. Các tác giả khác nghi tới nguồn gốc di truyền.

Dạng đặc biệt được hiểu hiện bằng bệnh Albers-Schönberg, còn được gọi là bệnh xương đá hoa cương với hai biến thể di truyền nhiễm sắc thể thân, một là nặng và lặn, một lành tính và trội, do các đột biến của *anhydrase carbonic II*. Người ta biết bốn isoenzym của *anhydrase carbonic I, II, III và IV*. Isoenzym II rất phổ biến ở hồng cầu, não, mắt, ống thận, sụn, cơ, xương, v.v. Đột biến của *anhydrase carbonic II* (gen trên nhiễm sắc thể 8) gây nên chứng nhiễm toan huyết tương do không có tiết các proton ở ống thận, chứng đặc xương do calci không tan trong môi trường acid vì không có tiết các ion  $H^+$  trong buồng tiêu xương của hủy cốt bào, chậm phát triển tâm thần và có các vôi hóa não tạo nên một đặc thù điển hình của bệnh.

### 14.5.3. Giảm phosphatase-huyết

Chứng giảm phosphatase-huyết là một bệnh di truyền phụ thuộc vào các đột biến của gen mã hóa một trong những isoenzym của *phosphatase kiềm*, bình thường hoạt hóa trong gan, xương và thận (do đó có tên "không đặc hiệu" *nonspecific phosphatase*) có trên nhiễm sắc thể 1. Hai isoenzym khác, ở ruột và rau thai, được mã hóa bởi các gen mang trên nhiễm sắc thể 2 và không liên quan đến bệnh này. Các *phosphatase kiềm* là những enzym kim loại có kẽm và magiê. Enzym đóng vai trò quan trọng trong sự cốt hóa, vì vậy, đột biến của chúng gây nên các rối loạn xương. Nó thủy phân các este phosphoric hữu cơ ở sụn đang cốt hóa. Vì vậy nồng độ phospho vô cơ tăng đột ngột. Người ta biết rằng tính hòa tan của calci phụ thuộc vào lượng phosphat có mặt (tích số các nồng độ của ion calci và phosphat trong dung dịch là hằng định, mọi sự tăng của chất này đều gây nên kết tủa của chất kia) Như vậy, phosphatase kiềm có tác dụng gây nên kết tủa của calci phosphat trên khuôn xương. Một số chức năng khác cũng được đưa ra, như sự phá hủy các este phosphoric ức chế sự tăng trưởng của các tinh thể hydroxyapatit, vận chuyển phosphat, gắn trực tiếp calci phosphat trên sụn.

Chứng giảm phosphatase-huyết có tần suất khoảng 1/100 000 người, được đặc trưng về mặt lâm sàng bởi các rối loạn xương và răng.

Dạng chu sinh bắt đầu từ trong tử cung. Bệnh gây tử vong khi đẻ vì nó bao gồm nhiều dị dạng và sự thiếu vắng gần như hoàn toàn của sự vô cơ hóa bộ xương. Chứng giảm phosphatase-huyết trẻ em được phát hiện trước 6 tháng tuổi bởi các rối loạn phát triển, các dị dạng kiểu còi xương, sự dính sớm các đường nối xương sọ, tăng calci-huyết và tăng phosphat-niệu. Dạng trẻ em xuất hiện muộn hơn và biểu hiện trước hết bởi các rối loạn răng theo sau đó, nhanh hay chậm, là các triệu chứng của bệnh còi xương. Hoạt tính của phosphatase-kiềm giảm thấp trong mọi trường hợp. Tuy nhiên, phải nhớ rằng ở trẻ em, hoạt tính bình thường là cao hơn nhiều so với ở người lớn và phải chú ý đến những nồng độ quy chiếu tương ứng với tuổi. Bệnh phức tạp về mặt di truyền, do nhiều đột biến hoặc chuyển vị còn chưa được xác định. Người ta chưa biết các kiểu hình khác nhau có tương ứng với những kiểu gen riêng biệt hay không.

#### 14.5.4. Bệnh xương có nguồn gốc di truyền khác nhau

##### **Hội chứng vitamin D phụ thuộc ở gan**

Mọi chứng bệnh làm biến đổi các tế bào thận đều có nguy cơ ức chế quá trình hydroxyl-hóa của vitamin D và gây nên sự xuất hiện của còi xương. Các bất thường trong vận chuyển phosphat ở ống thận, do những đột biến của protein vận chuyển của ion này, đều gây nên chứng giảm phosphatase-huyết với tăng phosphatase-niệu. Gen bị đột biến được mang bởi nhiễm sắc thể X. Cũng có các dạng nhẹ, nhiễm sắc thể thân. Các biến chứng xương xuất hiện khi trẻ bắt đầu tập đi. Sự vô cơ hóa không được hoàn tất khi thiếu vắng các lượng phosphat đầy đủ trong huyết tương.

**Chứng sinh sợi bất toàn**, hiếm gặp, có nguồn gốc di truyền, tác động đến người trưởng thành. Gen bị đột biến chưa được biết. Chứng loạn sản sụn cốt hóa tiến triển, hay viêm cơ cốt hóa, được đặc trưng bởi sự có mặt của các dị thường hiếm gặp của bộ xương, hầu hết được nhìn thấy trên X-quang, trừ ở bàn tay và bàn chân: ngón cái ngắn, ngón tay cong, ngón cái tăng thể tích và quay ra ngoài. Còn có điếc. Mọi chấn thương cơ trong khi có bệnh này đều có thể có biến chứng tạo cốt lạc chỗ. Bệnh này là nhiễm sắc thể thân trội. Bản chất của gen bị đột biến chưa được rõ.

**Chứng giảm phosphatase-buyết gia đình, hiếm gặp, gắn với nhiễm sắc thể X.**

Bệnh xương của Fanconi gồm nhiều dị dạng ngay khi mới đẻ và một bất sản tủy.

## 14.6. CÁC BỆNH MẮC PHẢI CỦA KHUÔN XƯƠNG

### 14.6.1. Chứng loãng xương

Loãng xương, bệnh hay gặp của người cao tuổi, được đặc trưng bởi sự giảm khối lượng xương và thay đổi cốt lưới xương gây nên tính dễ vỡ của cốt này và đưa lại nguy cơ lớn bị gãy xương. Bệnh tấn công ưu tiên vào thành viên một số gia đình, dù rằng người ta chưa tìm được đột biến của một gen xác định có liên quan với bệnh. Việc giảm hoặc ngừng tổng hợp các thành phần của chất xương theo sau một đột biến thường được nói tới. Ngày nay, người ta thường cho rằng đây là một hội chứng với thành phần di truyền kết hợp với các yếu tố dinh dưỡng và môi trường. ~~Hiện nay người ta thấy một đa hình~~ ta thấy một đa hình rõ rệt G/T trong vùng điều hoà của gen của chuỗi  $\alpha_1$  của collagen (COL1A1) có nhiệm vụ kết hợp với yếu tố phiên mã SP1.

Trong số những nguyên nhân thuận lợi chính, người ta thấy có sự ngừng tiết estrogen của thời kỳ mãn kinh, giảm nguồn calci do thói quen ăn uống của người cao tuổi, giảm nguồn cung cấp vitamin D, và biến đổi vitamin này thành calcitriol, sự kháng lại tác dụng của hormon này do giảm biểu hiện của thụ thể của nó, giảm tiết calcitonin, tăng corticosteroid, tăng năng tuyến giáp, các bệnh về gan. Những dị dạng xương phụ thuộc vào hai quá trình tăng nhanh tiêu xương và mất cân đối giữa hủy xương và thay mới xương, dẫn tới làm mỏng chất xương. Cơ chế của tác dụng bảo vệ của estrogen chưa được rõ. Người ta đã chứng minh được các thụ thể của hormon này trong nhân các tạo cốt bào. Việc cố định hormon sẽ có thể kích thích tiết TGF $\beta$  của các tế bào này là chất gây phân chia của chúng. Người ta cũng nhận thấy ở những người mắc chứng loãng xương có gia tăng các tế bào một nhân lưu thông và tăng tổng hợp interleukin 1 và TNF $\alpha$ .



của các tế bào này, đó là những chất có tác dụng phân giải trên xương. Estrogen có tác dụng ức chế các chế tiết này. Trong trường hợp loãng xương người già, ít nhất một phần bệnh nhân bị thiếu hụt tạo thành 1,25-dihydroxy-cholecalciferol do teo tế bào ống thận. Bệnh Cushing và việc điều trị bệnh bằng glucocorticoid sẽ gây loãng xương do ức chế chức năng của các tạo cốt bào, nhất là ức chế sự phân chia của chúng. Sự hoạt hóa các hủy cốt bào mà chúng tạo ra sẽ có thể là thứ phát sau khi giảm hấp thu calci và sau kết quả tăng năng tuyến cận giáp. Sự bất động, bất kể đối tượng là ai, sẽ gây mất 5% khối lượng xương mỗi tháng trong 6 tháng đầu tiên. Như vậy, việc giảm vận động của người già sẽ làm tăng thêm nguy cơ loãng xương.

Chẩn đoán chứng loãng xương dựa trên hình ảnh X quang của những bề xương đã được hệ thống hóa. Có thể bổ sung bằng định lượng hóa học các dẫn chất của collagen của xương trong nước tiểu, các mối nối chéo kiểu hydroxypyridinium, nếu tăng sẽ là dấu hiệu của tăng thoái hóa xương. Bệnh có thể điều trị dự phòng và điều trị căn bản. Để điều trị dự phòng thì nên dùng estrogen trong nhiều năm đối với phụ nữ mãn kinh. Việc điều trị bằng calcitonin không cho những kết quả mong đợi. Ngược lại, các bisphosphonat, chất ức chế mạnh của tiêu xương, đã được dùng có kết quả. Người ta cũng có thể cho dùng testosterone, các chất tạo đồng hóa tổng hợp, vitamin D<sub>3</sub>, natri fluorua (độc) nhưng kết quả của những liệu pháp này còn đang bàn cãi.

#### 14.6.2. Chứng nhuyễn xương

Nhuyễn xương được đặc trưng bởi sự thiếu vô cơ hóa xương với lắng đọng quá nhiều chất xương. Bệnh xảy ra ở người lớn và tương ứng với sinh lý bệnh học của còi xương ở trẻ em, chỉ khác ở chỗ bộ xương của người lớn đã được hoàn thành. Nó có thể do thiếu vitamin D hoặc các chất chuyển hóa của vitamin D, do thiếu tiếp xúc với ánh sáng mặt trời, do các bất thường chuyển hóa của phosphat, do kém hấp thu, trong khi bị hội chứng Fanconi và các bệnh khác của ống thận hoặc các rối loạn vô cơ hóa do ngộ độc nhôm. Bệnh biểu hiện

bằng đau xương toàn thân, yếu cơ, một mỡ nghiêm trọng và khó khăn thường trực khi vận động. Chúng ta sẽ nghiên cứu dưới đây các rối loạn liên quan đến vitamin D.

### 14.6.3. U xương

Các u xương nguyên phát thường hiếm gặp, trong khi các di căn xương từ những u khu trú trong các cơ quan khác gặp nhiều hơn. Sarcôm xương của những xương dài xảy ra ở thiếu niên và người trẻ. Người ta có thể bàn luận về vai trò của những chấn thương mới hay cũ tại chỗ. Số nhiễm sắc thể của các tế bào sarcôm xương thì không bằng nhau, thể lệch bội lè (aneuploid). Bệnh được cho là đồng nhất với sự hiện diện của các khuyết đoạn trên kháng-gen ung thư Rb nhưng không có chứng cứ lớn.

Sarcôm Ewing phát triển trên một tủy tế bào trung mô không được nhận dạng, có thể có nhiều. Bệnh xuất hiện giữa 5 và 20 tuổi, khu trú trong các xương dài hoặc xương chậu. Đó là một u tiến triển nhanh, kèm theo các dấu hiệu viêm, có tế bào giải phóng TNF $\alpha$  và IL-1. Trong hầu hết các trường hợp, người ta thấy có chuyển vị giữa các nhiễm sắc thể 11 và 22. Sự chuyển vị đó cần gặp trong mọi tủy tế bào của những bệnh nhân này.

### 14.6.4. Đa u tủy xương

U tủy là một bệnh của tương bào đúng hơn là của xương, nhưng bệnh của khoang tủy, nơi tạo ra các tế bào máu, lại biểu hiện bởi các thay đổi xương do sự can thiệp của *collagenase* của các tương bào rất hoạt động, hoặc có thể là biểu hiện của một *collagenase* bởi các huỷ cốt bào do tương bào kích thích.

### 14.6.5. Bệnh xương Paget

Bản chất của bệnh còn đang tranh cãi, bệnh là do tăng tạo thành và tăng hoạt động của các huỷ cốt bào, phá huỷ chất xương. Để phản ứng, các tạo cốt bào được hoạt hóa. Kết quả là sự tái tăng

trường theo chiều rộng của xương ở người lớn và người già ; các xương sọ rộng ra (cần phải thay cỡ mũ), xương của các chi dày lên và biến dạng (xương chày hình lưỡi gươm). Nguyên nhân sinh bệnh rất có khả năng là *lidovirut*. Người ta đã xác định bằng các phương pháp sinh học phân tử trong nhân của các hủy cốt bào có ADN thuộc về *virut sởi*, hoặc về các *virut* gây bệnh phổi. Người ta xác nhận bằng kháng thể các vết của nhiễm *virut* này. Cũng có thể tìm được trong một số bệnh nhân tiền sử về một bệnh nhiễm các *virut* đó từ trước. Tuy nhiên, không thể làm lây bệnh từ các tế bào bệnh sang tế bào lành. Các tạo cốt bào cũng bị nhiễm và không bình thường.

#### 14.8.6. Viêm xương tủy và nhiễm khuẩn

Nhiễm khuẩn xương thường rất hay khu trú trong các xương dài, có mầm bệnh chính là tụ cầu vàng, tiến triển dần cấp, đôi khi có sốt. Nó có thể tiếp nối một nốt đầu đinh không được điều trị tốt và lý do khu trú ở xương chưa được giải thích. Lao xương đã trở nên hiếm có, đặc biệt là bệnh *Phimphomyces coccidioides* được đốt sống.

---

### 14.7. NHỮNG BỆNH CỦA SỰ CALCI-HÓA VÀ PHÁT TRIỂN KHỚP DƯỚI SỰ KIỂM SOÁT CỦA HORMON

---

#### 14.7.1. Bệnh liên quan tới hormon tuyến giáp

Giảm năng tuyến giáp có thể biểu hiện bởi những rối loạn khớp (giã-gút), các chứng đau khớp, hội chứng ống cổ tay, các tràn dịch bao khớp. Các rối loạn này trong một số trường hợp phụ thuộc vào sự kết tủa các tinh thể calci pyrophosphat và cũng bởi các chèn ép do xơ cứng-phù. Những bệnh tư miễn của tuyến giáp (bệnh Graves-Basedow, viêm tuyến giáp Hashimoto) thì kết hợp với một tấn suất nào đó trong những viêm đa khớp dạng thấp, viêm động mạch, viêm đa sụn.

## 14.7.2. Bệnh của tuyến cận giáp

### 14.7.2a. Tăng năng tuyến cận giáp nguyên phát

Chứng tăng năng tuyến cận giáp nguyên phát phụ thuộc vào các u tuyến của tuyến cận giáp, tiết dư thừa hormon cận giáp. Nguồn gốc của đa số trường hợp còn chưa được rõ nhưng khoảng 10% các u tuyến lưu truyền trong gia đình, tức là có nguồn gốc di truyền. Người ta đã tìm thấy liên quan của các trường hợp này với hai vị trí trên các nhiễm sắc thể 10 và 11, xác nhận một tính không đồng nhất di truyền. Trong mọi trường hợp, dấu hiệu chủ yếu là tăng calci-huyết, tuy không hằng định, được duy trì bằng sự tiêu xương không bằng nhau tùy theo vùng xương, được biết dưới tên viêm xương xơ nang (bệnh Albright). Trên xét nghiệm mô học, người ta tìm thấy các nang bị thâm nhiễm bởi nhiều hủy cốt bào và cũng có cả các u xương, mình chứng cho hiện tượng tái tạo. Biến chứng thường gặp nhất là sỏi thận hoặc đôi khi là bệnh ngấm vôi thận. Tăng calci-huyết gây nên những thay đổi của tính dễ kích thích cơ tim (đoạn QT ngắn lại trên điện tim), đa niệu và các rối loạn tiêu hóa như nôn ói. Sự tiêu xương có thể lượng hóa bằng cách đo những sản phẩm bài tiết đặc hiệu của collagen xương, pyridinolin và desoxypyridinolin. Nồng độ hormon cận giáp lưu thông tăng cao cũng như nồng độ calcitriol mà sự tạo thành được kích thích bởi hormon. Khi chứng minh rõ ràng một u tuyến của tuyến cận giáp, điều trị ngoại khoa cho kết quả tốt. Carcinom cận giáp, hiếm gặp, gây tăng calci-huyết cao hơn u tuyến.

### 14.7.2b. Chứng tăng calci-huyết không phải nguồn gốc cận giáp

Chứng tăng calci-huyết không do tuyến cận giáp có triệu chứng gần giống như chứng do tuyến cận giáp và có nhiều nguyên nhân: tiêu xương do nguyên nhân tại chỗ (u di căn xương), tăng calci-huyết ác tính (do sự tiết hormon cận giáp ở một u khu trú bên ngoài tuyến cận giáp), chứng tăng vitamin D, các nhiễm độc giáp, bệnh Addison, chứng không dung nạp một số loại thuốc (lithium, thuốc lợi niệu thiazid, các estrogen và ngay cả theophyllin), bệnh sarcoid, bệnh nhiễm nấm candida, các bất động kéo dài, hội chứng suy-khêm (hội

chứng Burnett), kết quả của một chế độ ăn trong một số trường hợp bệnh loét tiêu hóa (với duy nhất có sữa và các chất kháng acid). Hàm lượng calci cao của sữa và các chế phẩm của sữa giải thích chứng tăng calci-huyết trong khi khởi phát một nhiễm khuẩn chuyển hóa. Chứng tăng calci-huyết, giảm calci-niệu gia đình, nhiễm sắc thể thân trội, là do thận tái hấp thu quá thừa calci. Triệu chứng chính là một tăng calci-huyết trường diễn chịu đựng được.

#### 14.7.2c. Giảm năng tuyến cận giáp nguyên phát

Dấu hiệu chủ yếu của các chứng giảm năng tuyến cận giáp là giảm calci-huyết. Giảm năng tuyến cận giáp do rối loạn tiết hormon cận giáp phụ thuộc vào sự ngừng phát triển của tuyến (hiếm gặp), do cắt bỏ bằng ngoại khoa, do một số bệnh hiếm gặp được gộp chung dưới thuật ngữ giảm năng tuyến cận giáp vô căn. Một dạng đa tuyến, nhiễm sắc thể thân lặn biểu hiện bởi giảm năng tuyến cận giáp, suy thượng thận và nhiễm candida da-nhiễm mac. Có thể kèm theo rụng tóc, viêm kết-giác mạc, ~~viêm kết-giác mạc~~ Người ta cũng mô tả các dạng tổn phát đặc hiệu hơn của tuyến cận giáp mà một số là do các đột biến gen của tiền-hormon cận giáp mang trên nhiễm sắc thể 11. Một dạng khác phụ thuộc vào đột biến nhiễm sắc thể X.

#### 14.7.2d. Giảm năng tuyến cận giáp thứ phát

Trong số những nguyên nhân gây giảm năng tuyến cận giáp thứ phát, người ta phân biệt các phản ứng đối với giảm calci-huyết, các tác dụng của việc hạ thấp nồng độ albumin huyết tương là chất chuyển vận calci chính trong máu, các tác dụng của tăng phosphatase- huyết gây nên giảm tình hoà tan của calci (do tiêu mạnh các mô hoặc u), liềm quá nhiều citrat để truyền máu, nhiễm khuẩn hô hấp, tác dụng của calcitonin, các bất thường trong tác dụng của vitamin D.

#### 14.7.2e. Giả-giảm năng cận giáp

Một dạng giảm năng cận giáp do nguyên nhân di truyền, gọi là giả-giảm năng cận giáp, phụ thuộc vào các cơ chế để không với

hormon. Bệnh biểu hiện bởi giảm calci-huyết, tăng phospho-huyết, các nồng độ hormon cận giáp tăng cao trong huyết tương, giảm tạo thành calcitriol. Hormon mất khả năng duy trì calci-huyết ở mức bình thường. Người ta phân biệt hai nhóm nhỏ của bệnh này. Nhóm thứ nhất, giả-giảm năng tuyến cận giáp tít I hay loạn đường xương của Albright, xuất hiện trong thời thơ ấu và bao gồm sự đề kháng cùng một lúc với nhiều hormon, ngoài hormon cận giáp còn có hormon hướng giáp, glucagon, các hormon hướng sinh dục, prolactin. Từ đó có các tác dụng khác nhau: kích thược ngực, suy thận thận, béo phì, rối loạn tinh dục, rối loạn xương và đặc biệt là giảm độ rắn chắc của xương và tiêu xương. Sự thiếu vắng tác dụng hormon cận giáp gây các rối loạn hydroxyl-hóa của cholecalciferol, do đó thiếu vắng sự tạo thành calcitriol với ảnh hưởng trên sự tạo thành xương. Một tính chất hóa sinh đáng lưu ý là sự giảm sút rất rõ trong thải trừ nước tiểu của AMPc. Người ta cho rằng sự giảm sút này có bản chất hormon: mỗi hormon để mất hiệu lực sẽ hoạt động bằng cách hoạt hóa con đường dẫn đi truyền đưng AMPc như chất thông tin thứ hai. Như vậy, người ta đi đến ý kiến cho rằng một đột biến tác dụng không phải lên các thụ thể của các hormon được mà hóa bởi các gen khác nhau mà lên các protein G mang kết hợp với chúng trong việc dẫn đi truyền của thông tin hoạt hóa. Đó là protein  $G_{\alpha}$  bị đột biến trong bệnh này và mất khả năng chuyển các kích thích. Bệnh có tính bất gia đình nhưng có một số trường hợp tản phát. Một nguyên nhân đa gen không được loại trừ. Thể bệnh chính, nhiễm sắc thể thần trội, phụ thuộc vào đột biến của một gen mang trên nhiễm sắc thể 20.

Trong chứng giả-giảm năng tuyến cận giáp tít II, chỉ hormon cận giáp là không hiệu lực nhưng thụ thể của hormon không liên quan vì người ta còn thấy giảm AMPc trong nước tiểu. Protein  $G_{\alpha}$  là bình thường. Một yếu tố khác có thể có liên quan của hệ thống dẫn đi truyền, có thể là một thoái hóa tăng nhanh của AMPc ngay sau khi tạo thành.

#### 14.7.2f. Giảm calci-huyết mắc phải

Những bệnh nhân suy thận có thể là nạn nhân của những rối loạn chuyển hóa phospho-calcic, biểu hiện bởi một số biến chứng, tăng

nâng tuyến cận giáp, khiếm khuyết trong vô cơ hóa và bệnh xương do dư thừa nhôm trong các dịch thẩm tách. Sự tiết hormon cận giáp được kích thích bởi sự ứ phosphat trong các ống thận và bởi sự giảm tạo thành calcitriol ở thận (ức chế *1- $\alpha$ -hydroxylase* bởi phosphat). Hormon cận giáp dư thừa sẽ kích thích các hủy cốt bào, bình thường hóa calci-huyết được một thời gian. Khi suy thận tiến triển, phosphat-huyết tăng và làm tăng mức giảm calci-huyết (do hạ thấp tính hoà tan của calci) do đó làm xương mất calci. Hiện tượng này tạo nên chứng nhuyễn xương, nghĩa là mềm xương thực sự. Một số ung thư có kèm giảm calci-huyết có lẽ do tăng tiêu thụ calci của u. Một biến chứng cổ điển của giảm calci-huyết là kinh giật (tetanic), chứng minh bằng dấu hiệu Trousseau và Chvostek và tăng lên do tăng thông khí phổi.

### 14.7.3. Bệnh phụ thuộc vào rối loạn calcitonin

#### 14.7.3a. Tăng calcitonin-huyết

Sự tiết calcitonin tăng lên trong trường hợp tăng sản hoặc u phát triển trên nền các tế bào C của tuyến giáp (ung thư tủy). Người ta cũng lưu ý các chứng tăng trong trường hợp viêm phổi cấp, bông phổi (hít phải các khí cháy), suy thận, một số trường hợp viêm các cơ quan có tế bào C như tụy và cuối cùng là trong các trường hợp u ác tính như ung thư phế quản tế bào nhỏ, u kiểu carcinôm của ruột non. Chứng tăng calcitonin-huyết nội sinh không gây nên giảm calci-huyết và giảm phosphatase-huyết. Những phản ứng này chỉ được gây ra trên thực nghiệm khi tiêm những liều dạng kể.

#### 14.7.3b. Giảm calcitonin-huyết

Người ta không mô tả một hội chứng đặc biệt phụ thuộc vào giảm tiết calcitonin. Các triệu chứng có lẽ trùng với các triệu chứng của tăng năng tuyến cận giáp.

## 14.8. RỐI LOẠN CHUYỂN HÓA VITAMIN D

### 14.8.1. Các dạng khác nhau của còi xương

#### 14.8.1a. Còi xương thiếu dinh dưỡng

Chứng còi xương lịch sử là do không có đủ lượng vitamin D trong thức ăn, kết hợp với thiếu tiếp xúc với ánh sáng mặt trời. Sự thiếu dinh dưỡng được biểu hiện bằng một thiếu hấp thu calci do không tổng hợp calbindin. Các triệu chứng là của chứng nhuyễn xương. Còi xương là chứng nhuyễn xương trẻ em. Sự thiếu vitamin D chỉ được xác nhận nếu định lượng cho thấy giảm đáng kể hàm lượng chất này trong máu. Bệnh sẽ hết khi được dùng vitamin D. Một số trường hợp thải trừ vitamin D bất thường sẽ gây nên các dấu hiệu thiếu dinh dưỡng.

#### 14.8.1b. Giả còi xương

Giả còi xương là một bệnh di truyền hiếm gặp, nhiễm sắc thể thân lặn, có calci-huyết bình thường, nồng độ calcitriol trong máu cao, nồng độ hormon cận giáp thấp và thải trừ AMPc qua nước tiểu rất ít. Bệnh do thiếu hụt hấp thu phosphat bởi ống thận, kích thích sự tạo thành calcitriol, do đó có tăng hấp thu ruột của calci và được thải trừ qua nước tiểu mà không được dùng để tạo xương.

#### 14.8.1c. Bệnh còi xương phụ thuộc vitamin D t<sub>yp</sub> 1

Sự thiếu vắng hoạt động của enzym *25-hydroxycholecalciferol-1-hydroxylase* gây nên các triệu chứng của bệnh còi xương vì calcitriol không được tạo thành, sự hấp thu calci và việc sử dụng nó để vô cơ hoá xương không thể xảy ra. Calci-huyết giảm thấp, nồng độ của 25-hydroxycalciferol bình thường, nồng độ calcitriol giảm hẳn. Rối loạn này hiếm gặp, thuộc nhiễm sắc thể thân trội (gen trên nhiễm sắc thể 12) kéo theo chứng còi xương kháng vitamin. Các tác dụng bệnh lý của đột biến có thể điều trị bằng cách cho 1,25-dihydroxycholecalciferol liều rất cao.



#### 14.8.1d. Bệnh còi xương phụ thuộc vitamin D týp II

Gen của thụ thể nhân của calcitriol bị đột biến, ngăn trở tác dụng của hormon này (sức kháng ngoại vi tăng). Các đột biến này, ít nhất thuộc 4 týp, khiếm khuyết số lượng hormon cố định, khiếm khuyết ái lực của hormon với thụ thể của nó, khu trú nhân không bình thường, không có khả năng cố định một thụ thể gắn với ADN, tất cả đều kéo theo một chứng còi xương kháng vitamin. Bệnh thuộc nhiễm sắc thể thân lặn. Gen của thụ thể (nhiễm sắc thể 12) đã được định clon. Vị trí các điểm đột biến tương quan với cơ chế bất hoạt : ví dụ như các đột biến của vùng N-tận cũng tương ứng với khiếm khuyết của việc cố định thụ thể gắn với ADN. Các khiếm khuyết hoạt động của thụ thể có thể sửa chữa bằng cách cho vitamin D với liều rất cao.

#### 14.8.2. Chứng tăng vitamin D

Sự ngộ độc bởi một lượng vitamin D dư thừa gây nên tăng calci-huyết. Người ta đã <http://www.dantriviet.com> thấy tăng calci-huyết vô căn trẻ em, bao gồm các biến dạng xương, một bộ mặt đặc biệt, thiếu hụt tâm lý-vận động, hẹp động mạch chủ. Enzym dính lú đến suy thoái của lượng vitamin D dư thừa có thể được hấp thu thì không hoạt hóa.

#### 14.8.3. Tăng hoạt động hấp thu ruột của calci

Chứng tăng calci-niệu gia đình lạnh tính vô căn, có calci-huyết bình thường, di truyền theo nhiễm sắc thể thân trội, tương đối phổ biến, phụ thuộc và sự hấp thu dư thừa qua ruột của calci. Bệnh trong một số trường hợp có thể đo tăng sản xuất calbindin dưới ảnh hưởng của calcitriol có thể có biến chứng sỏi thận.

## Chương 15

# CÁC BỆNH PHÂN TỬ CỦA HỆ THẦN KINH: BỆNH DO PRION, BỆNH ALZHEIMER

*Đặng Vũ Viêm*

### 15.1. MỞ ĐẦU VỀ SINH HỌC PHÂN TỬ CÁC BỆNH THẦN KINH

Trong nửa đầu thế kỷ XX, bệnh học thần kinh đã thành một ngành riêng biệt do chẩn đoán chính xác được các triệu chứng giúp định vị các tổn thương, nhờ những kiến thức về giải phẫu hệ thần kinh và do tổ chức rất có thứ bậc của bộ máy này. Tuy nhiên vào thời đó, bệnh căn của các <http://www.atsci.com> phần lớn trường hợp vẫn còn là điều bí mật, có lẽ chỉ trừ những trường hợp nhiễm khuẩn có thương tổn rõ ràng như viêm màng não hoặc gôm giang mai.

Những kiến thức sinh học phân tử cho phép hình dung khả năng có các tổn thương do bất thường của những protein chủ chốt, các kênh qua màng, các thụ thể, các protein synap v.v... thường do đột biến. Cần phải nhận thấy rằng bệnh căn của những bệnh thần kinh không phải bao giờ cũng rõ ràng. Một phần không nhỏ các bệnh đó có lẽ phụ thuộc vào các tổn thương tự miễn mắc phải. Đầu sao, một nhóm bệnh cũng vừa có được các nghiên cứu khoa học chuyên sâu : đó là các bệnh do ứ đọng các phân tử bất thường về cấu trúc và về vị trí khu trú của chúng.

Ở đây sẽ không mô tả cấu trúc và chức năng của các neuron đã được trình bày trong các công trình chuyên sâu hơn mà chỉ nhấn mạnh đến vai trò chủ yếu của các kênh ion có hoạt động hỗ trợ cho làn sóng khử cực màng gọi là luồng thần kinh. Về mặt hóa sinh học, người ta có thể phân loại các bệnh của neuron theo tác động lên thần

tế bào, lên sợi trục, lên vỏ myelin hoặc lên mỗi trường tế bào (thần kinh đệm). Các bệnh sẽ khác nhau do vị trí trong trục thần kinh. Bệnh các trung tâm thần kinh thường liên quan đến một loại neuron đặc trưng bởi các chất trung gian thần kinh (Bảng 1) mà nó đáp ứng, ví dụ neuron giải phóng dopamin, giải phóng adrenalin, v.v. Các neuron, hơn tất cả mọi loại tế bào khác, giao tiếp với nhau bằng rất nhiều hệ thống chuyển tải. Thành công đầu tiên về việc giải thích sinh lý bệnh học các bệnh thần kinh và tâm thần phụ thuộc vào những tiến bộ trong kiến thức về các chất truyền tin, các thụ thể và các hệ thống chuyển đổi bên trong tế bào.

## 15.2. BỆNH CỦA SỰ TRƯỞNG THÀNH NÃO

Một số bệnh não hình thành song song với sự phát triển của bào thai và trẻ em. Nhiều trường hợp rất khó phân loại vì chúng cũng một lúc liên quan đến nhiều hệ thống hoặc cơ quan. Do nguyên nhân đột biến hoặc khuyết do **ảnh hưởng của di truyền** phụ thuộc vào sự thiếu vắng hoạt động của một enzym mà lúc bình thường cũng đồng thời có mặt ở não và các cơ quan khác, mỗi enzym tác dụng với tính đặc thù riêng. Những trường hợp khác thì đột biến đã làm gián đoạn một phản ứng ở gan, một chất chuyển hóa trung gian tích tụ lại và phát tán với số lượng lớn trong cơ thể, nhất là trong não, ở đó nó tác động những tác dụng độc.

### 15.2.1 Các bệnh phụ thuộc vào rối loạn chuyển hóa glucid

#### 15.2.1a. Acid lactic-huyết

Acid lactic có được do sự khử của acid pyruvic, acid này được tạo thành bởi các phản ứng phân hủy glucose và được tiêu thụ hoặc bằng cách oxy hóa thành acetyl-coenzym A đi vào chu trình citric, hoặc bằng cách carboxyl-hóa dẫn tới tái tổng hợp glucose hoặc bình thành glycogen. Nếu pyruvat tích tụ trong tế bào do bị chẹn một trong những con đường đó (đột biến *pyruvat-dehydrogenase*, *pyruvat-carboxylase*, một enzym của chu trình citric hoặc các chuỗi hô hấp ty lạp thể) thì

acid citric cũng tích tụ lại, đặc biệt là trong gan và phân tán trong các mô và máu. Acid lactic dư thừa sẽ có hại cho hoạt động của não mà nó đã làm gián đoạn các quá trình oxy-hóa. Từ đó dẫn đến chậm phát triển trí tuệ tuần tiến, đi kèm có sự hình thành các nang trong vỏ não, trong các hạch ở nền sọ và trong thân não. Một số dạng lâm sàng tác dụng đặc biệt trên cơ mà người ta đã biết bình thường là nơi sản xuất acid lactic khi cơ co. Vì vậy người ta đã mô tả các hội chứng Kearns-Sayre, hội chứng Leigh (bệnh não hoại tử bán cấp ở trẻ em), hội chứng động kinh giết cơ, hội chứng bệnh cơ ty lạp thể.

**Bảng 15.1.** Các chất trung gian dẫn truyền thần kinh

Bản chất hoá học	Tên	Tên (tiếp)
Acid amin hoặc dẫn chất	glutamat glycocol đopamin adrenalin noradrenalin histamin	asparat N-methyl-D-asparat quisqualat kainat acetyl-cholin
peptid	calcitonin và CGRP cholecystokinin gastrin corticoliberin GH-RH LH-RH neurotensin somatostatin thyreoliberin	synorphin (A,B,neocendorphin) enkêphalin (leu và met-enkêphalin) galanin mêlatonin vasopressin ocytocin neuropeptid có tyrosin VIP Chất P tachykinin (neurokinin)
các loại khác	oxyd nitric NO anandamid	adenosin

### 15.2.1b. Các bất thường trong chuyển hóa glycerol

Glycerol là từ các glucid do tổng hợp và có một đuôi dạng kết hợp chủ yếu trong các lipid (triglycerid, glycerophospholipid). Nghĩa là nó phụ thuộc vào chuyển hóa của glucid và lipid. Các rối loạn sẽ xuất hiện ở những đối tượng không thể sử dụng glycerol tự do (phải

phosphoryl-hóa thành glycerophosphat mới chuyển hóa được) hoặc không thể biến đổi nó thành dihydroxy-acetone-phosphat để trở lại con đường phân hủy glucose. Trong trường hợp thứ nhất, đột biến xảy ra trên *glycerol-kinase* có gen gắn với nhiễm sắc thể X. Có thể đó là một khuyết đoạn nhiễm sắc thể biểu hiện bằng giảm sản tuyến thượng thận hoặc một bệnh cơ kiểu Duchenne. Nổi loạn thứ hai, gọi là không dung nạp glycerol, kéo theo nôn mửa, nhiễm toan và một tình trạng tê mê. Người ta thấy có tăng glycerol-huyết, một giá tăng triglycerid có lẽ do ức chế các *triglycerid-lipase* bởi chính glycerol gây nên, và tăng thải trừ của glycerol trong nước tiểu.

### 15.2.1c. Bệnh do thiếu trừ một ose đơn

Nhiều bệnh do rối loạn *sialidase*, phụ thuộc vào các đột biến khác nhau của *sialidase*, biểu hiện bởi sự thải trừ của acid sialic qua nước tiểu và các rối loạn khác, tổn thương thận, bất thường phát triển, rối loạn về mắt và các vết đỏ vừng mạc. Trong số các thể bệnh, có thể kể thể gây tử vong trong tử cung (thai phù thũng), bệnh rối loạn gangliosid GM<sub>1</sub>, các hội chứng (*Hurler's syndrome*) tương tự liên quan đến các ose (đường đơn) khác: rối loạn fucosid, rối loạn mannosid  $\alpha$  và  $\beta$ , rối loạn N-aspartyl-glucosamin (aspartylglucosamin niệu). Chúng được biểu hiện bởi các bất thường về xương, mắt, phát triển nội tạng và chậm phát triển tâm thần.

## 15.2.2. Bệnh phụ thuộc vào rối loạn chuyển hóa các lipid đơn

### 15.2.2a. Acid glutaric-huyết tỳ II

Bệnh này có thể tác động nặng đến gan, gây nên những cơn hạ đường huyết không tăng ceton với nhiễm toan, hoặc thần kinh thị giác (hội chứng Lever, viêm thần kinh thị giác di truyền) hoặc các cơ, gây nên bệnh cơ. Trong hầu hết các trường hợp, có thể có kết hợp các dị dạng hình thái khác.

### 15.2.2b. Hội chứng Reyes

Hội chứng này bao gồm tình trạng ngưng tụ hoặc hôn mê kết hợp với thoái hóa mỡ ở gan và thận, với suy hô hấp và các triệu chứng

đường ruột-dạ dày. Đây không phải là một bệnh di truyền nhưng các nguyên nhân virus hoặc nhiễm độc đã không được chứng minh. Người ta đưa ra mối liên quan với những dịch cúm (influenza B) hoặc hiếm hơn, với thủy đậu và influenza A.

### 15.2.2c. Bệnh u vàng não-gân

Bệnh hiếm gặp này, nhiễm sắc thể thân lặn, kết hợp các triệu chứng thần kinh (mất điều hòa, độc thể thủy tinh, sa sút trí tuệ) với các u vàng gân. Khuyết khuyết ban đầu là một đột biến của enzym gan ty lạp thể *26-hydroxylase* cho phép biến đổi cholesterol thành các muối mật. Cholesterol và nhiều chất chuyển hóa trung gian khác (cholestanol) tích tụ lại và lan truyền trong máu. Chúng có tác dụng độc trên các tế bào thần kinh đang trong quá trình myelin-hóa.

## 15.2.3. Các bệnh tích sphingolipid

(xem Bảng 15.2)

<http://www.nhantriviet.com>

### 15.2.3a. Bệnh Gaucher

Bệnh Gaucher tương đối phổ biến, có thể xuất hiện ở mọi lứa tuổi. Người ta phân biệt thể trẻ em và thể người lớn. Thể gan khởi phát vào năm thứ nhất với dấu hiệu chậm phát triển, gan to, lách to. Bệnh phổ biến ở các người Do Thái Askenaze và thường là lành tính. Ngược lại, thể thần kinh có thể xuất hiện ở mọi lứa tuổi, như nhi, thiếu niên, người lớn, thì nặng hơn. Ngoài các dấu hiệu bụng đã nói trên, người ta thấy tổn thương thần kinh nặng: cứng gáy, chi trên ở vị trí gấp với đầu gối ra sau, lác mắt, khó nuốt. Bệnh nhân có đau xương. Người ta thấy tăng phosphatase acid huyết, dấu hiệu chẩn đoán tốt.

Các gluco-cerebrosid, không chuyển hóa, rất tăng trong các tế bào lưới-nội chất nguyên sinh của tất cả các tạng, nhất là ở gan, lách, và hiếm hơn, ở hệ thần kinh. Xét nghiệm mô học thấy sự có mặt của các tế bào có tên "Gaucher", các tế bào to, dẫn xuất từ các nguyên bào sợi do thâm nhiễm lipid mạnh. Bệnh thuộc loại nhiễm sắc thể thân

lặn, do những đột biến gen của *glucocerebrosidase* mang trên nhiễm sắc thể 1. Enzym khu trú trong lysosom. Các đột biến này xảy ra tại nhiều điểm của gen và làm bất hoạt enzym nhiều hoặc ít, do đó có thể làm sáng đa hình của bệnh. Sự hoạt hóa một *phosphatase acid* không bị ức chế bởi acid tartaric không được giải thích bằng cách thử làm thoái hóa thay thế các glucocerebrosid vì các lipid này không chứa phosphat. Cứ lẽ nữ tương ứng với sự tồn tại của những hiện tượng thay đổi xương.

**Bảng 15.2.** Bệnh gây ra bởi đột biến tác động lên các enzym chịu trách nhiệm dị hóa các phức hợp lipid

Tên bệnh	Enzym bị đột biến	Các triệu chứng chính
Bệnh Gaucher	<i>β-glucosidase</i>	Gan to, lách to, chậm phát triển tâm thần, dị dạng xương, glucosyl-ceramid trong nước tiểu
Bệnh Krabbe	<i>galactocerebrosyl-β-galactosidase</i>	Suy giảm trí tuệ, thiếu hụt myelin-hóa thần kinh, galactosyl-ceramid trong nước tiểu
Bệnh Fabry	<i>α-galactosidase</i>	gắn với nam giới, rối loạn thận và da, globoid trong nước tiểu
Bệnh Schindler	<i>α-N-acetyl-galactosaminidase</i>	như bệnh Fabry
Bệnh rối loạn gangliosid toàn thể	<i>β-galactosidase</i> , đặc hiệu của các gangliosid	chậm phát triển tâm thần, rối loạn cấu tạo bộ xương
Bệnh rối loạn fucosid	<i>α-fucosidase</i>	rối loạn da và cơ, rối loạn tâm thần
Bệnh Tay-Sachs	chuỗi α của <i>hexosaminidase</i>	mù, chậm phát triển trí tuệ, rối loạn cơ
Bệnh Sandhoff	chuỗi β của <i>hexosaminidase</i>	mù, chậm phát triển trí tuệ
Chứng loạn dưỡng chất trắng não dị sắc	<i>aryl-sulfatase A</i>	chậm phát triển tâm thần, rối loạn myelin-hóa
Bệnh Niemann-Pick	<i>Sphingomyelase</i>	gan to, lách to, chậm phát triển tâm thần
Bệnh Farber	<i>Ceramidase</i>	rối loạn da, biến dạng xương, giảm sút trí tuệ

*Glucocerebrosidase* muốn hoạt hóa thì cần kết hợp với một protein nhỏ gọi tên là saposin C, do sự chế dòi một tiền chất, prosaposin. Gen của prosaposin này đôi khi bị đột biến, kéo theo sự xuất hiện của bệnh Gaucher.

### 15.2.3b. Các rối loạn chuyển hóa gangliosid GM<sub>2</sub>, bệnh Tay-Sachs

Nhóm bệnh này là do tích tụ trong não các gangliosid không chuyển hóa. Bệnh Tay-Sachs, còn gọi là chứng ngu độn mù gia đình, bột phát ở tuổi nhũ nhi với những rối loạn thần kinh mạnh và tăng dần, bại, liệt, co giật, tăng kích thích, teo dần dần thần kinh thị giác gây nên thông manh hoặc ngược lại, tăng thính lực. Não tăng thể tích làm nhìn thấy được sự tăng của hộp sọ. Người ta thấy vết đỏ-anh đào ở đáy mắt. Tiến triển tới sa sút trí tuệ hoàn toàn và chết trong vài tháng. Các neuron bị thâm nhiễm rất nhiều gangliosid nhóm GM<sub>2</sub>, nên bị chết và được thay thế bằng những tế bào thần kinh đệm. Bệnh rối loạn chuyển hóa gangliosid tuổi trẻ xuất hiện vào giữa 2 và 5 tuổi bởi chứng mất điều hoà vận động nặng lên nhanh chóng để tiến tới sa sút trí tuệ. Các rối loạn thị giác được thấy muộn hơn. Tử vong trong tình trạng "mất não" xảy ra vào tuổi lên mười. Chứng rối loạn chuyển hóa gangliosid người lớn có triệu chứng thay đổi hơn thể bệnh trên, tiến triển chậm, dần tới sa sút trí tuệ sau một thời gian tiến triển dài.

Bệnh Sandhoff biểu hiện triệu chứng gần giống, với một thể trẻ con và một thể tuổi trẻ. Chẩn đoán phân biệt dựa trên sự phân bố chung hơn các trường hợp và sự tổn tại của đầu vù biến dạng xương.

Những bệnh này đều là nhiễm sắc thể thân lặn. Bệnh Tay-Sachs thường xuất hiện nhiều hơn ở những bệnh nhân gốc Do Thái Ba Lan và Nga, bệnh Sandhoff thì gặp trung mọi giống người. Các gen bị đột biến là của *hexosaminidase*, gồm hai chuỗi peptid  $\alpha$  và  $\beta$  với những biến thể, tạo nên nhiều isoenzym. Gen mã hóa chuỗi  $\alpha$  được mang trên nhiễm sắc thể 15 và của chuỗi  $\beta$  mang trên nhiễm sắc thể 5. Để tăng thêm phần phức tạp cho bức tranh, *hexosaminidase* chỉ hoạt động được sau khi kết hợp với một protein hoạt hóa gọi tên là chất hoạt hóa của GM<sub>2</sub> có gen mang trên nhiễm sắc thể 5. Các đột biến tác



động lên đơn vị nhỏ  $\alpha$  gây nên sự xuất hiện của bệnh Tay-Sachs trẻ em. Các đột biến trên đơn vị nhỏ  $\beta$  dẫn tới bệnh Sandhoff. Các đột biến trên đồng yếu tố rất hiếm gặp và triệu chứng của chúng giống như triệu chứng của bệnh Tay-Sachs.

### 15.2.3c. Chứng loạn dưỡng chất trắng não dị sắc

Người ta gọi loạn dưỡng chất trắng não để chỉ các bệnh trong đó vỏ myelin của các neuron bị phân hủy. Trong chứng loạn dưỡng chất trắng não dị sắc, sự thoái hóa của các sulfatid, các phức hợp lipid có sulfat, bị ngăn trở bởi sự đột biến của *aryl-sulfatase A* (gen trên nhiễm sắc thể 22) chịu trách nhiệm thoái hóa các lipid có sulfat của vỏ myelin để đổi mới thành phần của vỏ. Galactosyl và lactosyl-sulfatid tích tụ trong não, thận, túi mật, các tuyến nội tiết. Tính chất dị sắc thấy rõ trên các tiêu bản mô học của hệ thần kinh (màu vàng của cresyl violet sau đó sẽ chuyển sang xanh) do tính acid cao của các hợp chất giàu sulfat. Thể bẩm sinh sẽ nhanh chóng dẫn đến tử vong. Thể trẻ nhỏ (giữa một đến ba tuổi) biểu hiện bởi dừng phát triển, rồi loạn bước đi hoặc tự tác ngã do yếu cơ, mất điều hoà. Teo thần kinh thị giác thường xuất hiện. Thể thiếu niên bao gồm các rối loạn thăng bằng, mất ngôn ngữ, liệt, thông minh do teo thần kinh thị giác. Tiến triển đến tử vong trong vòng vài năm. Có những thể không điển hình, nhẹ hơn. Tính khác nhau của các bệnh phụ thuộc vào các dị thường của lớp vỏ myelin được giải thích do sự việc là chất trắng đó được tạo thành bởi ít nhất 5 protein khác nhau, mỗi loại đều có thể bị đột biến. Ví dụ bệnh Pelizaeus-Merzhae, tiến triển chậm, là do đột biến của gen của proteolipid (PLP) màng của myelin, gắn với nhiễm sắc thể X. Bệnh Canavan, một dạng khác của loạn dưỡng chất trắng não, phụ thuộc vào một đột biến hoàn toàn khác của *asparto-acylase*, thoái hóa acid N-acetyl-aspartic. Chất trung gian thần kinh này, có rất nhiều trong não, có thể rất độc cho các vỏ myelin.

### 15.2.3d. Bệnh Fabry

Bệnh Fabry do tích tụ của glycosphingolipid (globosyl-ceramid) trong các mô khác nhau, đặc biệt là vách động mạch, da, thận, phổi.

Trên da rải rác có các u mạch nhỏ, các rối loạn vận mạch gây đau các chi, các dị thường mắt (đục giác mạc, các xuất huyết võng mạc nhỏ), một số các dấu hiệu thần kinh khác nhau tùy theo bệnh nhân. Suy thận sẽ xuất hiện trong giai đoạn cuối. Bệnh gây ra bởi một đột biến lysosom  $\alpha$ -galactosidase có gen mang trên nhiễm sắc thể X. Phụ nữ dị hợp tử có thể có các dấu hiệu nhỏ của bệnh. Một thể lâm sàng hiếm gặp, truyền kiểu nhiễm sắc thể thân lặn, được gọi là bệnh Schindler. Bệnh phụ thuộc vào các đột biến của  $\alpha$ -N-acetyl-glucosaminidase.

### 15.2.3e. Bệnh Krabbe

Còn gọi là bệnh loạn dưỡng chất trắng não có tế bào dạng cầu, nhiễm sắc thể thân lặn, là do đột biến của lysosom galactocerebrosid- $\beta$ -galactosidase. Sau khởi phát tương đối ít điển hình với sốt, khó ăn uống, ý, vào 6 tháng tuổi, các dấu hiệu thần kinh bó thấp và các rối loạn tâm thần xuất hiện. Điếc, thong manh gập thường xuyên. Bệnh do tích tụ các galactosyl-ceramid trong mô thần kinh, sẽ tử vong vào năm thứ hai.

<http://www.nhantrivj.com>

### 15.2.4. Chứng suy thượng thận-loạn dưỡng chất trắng não

Đó là những bệnh kết hợp giữa suy thượng thận và lắng đọng lipid trong các mô thần kinh. Người ta phân biệt hai tít chính, liên quan đến các đột biến nhiễm sắc thể X và một tít hiếm hơn, nhiễm sắc thể thân. Tít thân nhất, hay loạn dưỡng thượng thận-chất trắng não lớn hay gặp nhất, liên quan đến nhiễm sắc thể X và kiểu lặn. Trẻ mắc bệnh có biểu hiện triệu chứng vào khoảng 5 tuổi với liệt nhẹ tứ chi tuần tiến, rối loạn cơ thốt, suy thượng thận. Sau đó có biểu hiện rối loạn hành vi. Thể bệnh này tiến triển trong vòng vài chục năm tới suy thượng thận, teo thần kinh thị giác, giảm nồng tuyến sinh dục và sa sút trí tuệ. Đột biến liên quan đến enzym của các peroxysom. Các chất này không được dùng trực tiếp để đưa các acid béo có chuỗi rất dài vào trong các bào quan (organite) để được oxy-hóa ở đây nhưng là để mang tới đây acyl-CoA-synthetase dùng để chuyển chúng thành acyl-CoA bởi phản ứng với coenzym A. Enzym này được tổng hợp

trong lưới liên võng nội chất nguyên sinh và phải đi vào peroxysom để tác dụng. Khi không có nó, việc ôxy-hóa các acid béo có chuỗi carbon rất dài trở nên không thực hiện được nên chúng tích tụ trong mô thần kinh mà không được chuyển hóa.

Thể bệnh người lớn, chứng rối loạn thượng thận-tủy-thần kinh, khởi phát vào khoảng giữa 20 và 30 tuổi bởi những triệu chứng thần kinh, sớm kết hợp với dấu hiệu suy thượng thận tuần tiến. Bệnh này, cũng như thể bệnh thứ nhất, truyền theo kiểu lặn và liên quan đến giới tính. Ngoài ra, các rối loạn thần kinh nhẹ hơn có thể xuất hiện ở phụ nữ dị hợp tử mà một nhiễm sắc thể X biểu hiện cũng một đột biến. Trong trường hợp này, sự tích tụ các este của cholesteryl trong tuyến thượng thận gây ức chế tổng hợp hormon steroid. Các thể bệnh này thường kết hợp với chứng mù màu. Thực vậy, một trong những gen kiểm soát thị giác màu thì ở trên nhiễm sắc thể X gắn với gen của chứng suy thượng thận loạn dưỡng chất trắng não: cả hai gen đều có thể phải chịu những khuyết đoạn nhiễm sắc thể chung.

Thể bệnh sơ sinh, khởi đầu các triệu chứng, phụ thuộc vào thiếu hụt *acyl-CoA-oxydase* của peroxysom. Cả ở đây, các acid béo không thể thoái hóa hoàn toàn đã tích tụ trong các mô thần kinh và các tuyến thượng thận. Sẽ có thoái hóa thần kinh do mất vỏ myelin và teo các tuyến thượng thận với thâm nhiễm lipid các đại thực bào.

Các bệnh gần giống nhau về triệu chứng phụ thuộc vào các đột biến khác như các đột biến của *glutaryl-CoA-oxydase*, chứng tăng acid oxalic-niệu týp I hay mất *catalase*-huyết (không có *catalase* nên nước ôxy-giá bị phân hủy không hoàn toàn bởi *glutathion peroxydase*).

Những triệu chứng khác phụ thuộc vào tính bất hoạt, ít nhất là một phần, của các peroxysom như loạn sinh sụn gốc chỉ thành điểm biểu hiện ở trẻ sơ sinh bởi một tấm vóc ngắn (do dị thường của các enzym tiếp hợp), một vè mắt đặc biệt, các cơ rút cơ, chậm phát triển tinh thần, rối loạn thị giác. Những bệnh nhân này biểu lộ dị thường của tổng hợp các ether-phospholipid và thiếu vắng hoạt tính của *oxydase* chịu trách nhiệm thoái hóa acid phytanic.

Bệnh Refsum trẻ em, hiếm gặp, nhiễm sắc thể thân lặn, không nặng như những bệnh trên, khởi phát ở trẻ nhỏ kết hợp với rối loạn hình thái nhỏ của mắt, điếc, viêm vông mạc sắc tố, bệnh thần kinh ngoại biên và tích tụ các acid béo có chuỗi phân nhánh trong tất cả các mô. Acid béo chính có liên quan là acid phytanic, với đặc điểm là có nguồn gốc từ thức ăn và không phải nội sinh. Điều trị cần tránh cung cấp phytol (diệp lục tố) và acid phytanic trong thức ăn.

### 15.2.5. Bệnh phụ thuộc vào rối loạn chuyển hóa các acid amin

#### 15.2.5a. Tăng phenylalanin-huyết

Việc thải trừ qua nước tiểu phenylalanin và các dẫn chất của nó xảy ra khi có tăng phenylalanin-huyết, nghĩa là khi nồng độ acid amin này trong máu vượt quá 0,12 mmol/l (20mg/l). Phenylalanin do thức ăn mang lại. Khi nhu cầu tổng hợp protein đã được bão hòa, phenylalanin dư thừa sẽ chuyển thành tyrosin bởi *phenylalanin-hydroxylase*. Enzym này hoạt động với coenzym là tetrahydrobiopterin có cấu trúc gần giống với acid folic nhưng được tổng hợp trong cơ thể từ guanosin-triphosphate, theo một con đường chuyển hóa phức tạp liên quan đến 4 enzym. Ngoài ra, trong quá trình phản ứng hydroxy-hóa của phenylalanin, coenzym bị oxy-hóa và để tái sử dụng, cần phải oxy-hóa lần nữa bởi *dihydropteridin-reductase*. Bình thường, mọi phenylalanin sẵn có được biến đổi thành tyrosin và các dẫn xuất của nó không xuất hiện. Ngược lại, trong trường hợp chẹn sự hydroxyl-hóa của acid amin thành tyrosin, một con đường chuyển hóa thay thế đã xuất hiện, biến đổi phenylalanin thành các acid phenyl-pyruvic, phenyl-lactic và phenyl-acetic, có tính hoà tan cao hơn, nghĩa là dễ thải trừ qua nước tiểu hơn.

Có ba nguyên nhân gây tăng phenylalanin-huyết

- Tăng phenylalanin-huyết trẻ sơ sinh (vì *phenylalanin-hydroxylase* chưa chín). Chứng tăng phenylalanin-huyết này sẽ hồi phục sau khi đẻ vài ngày

- Các đột biến của *phenylalanin-hydroxylase*, chịu trách nhiệm về bệnh điển hình, thường liên quan tới những bệnh nhân thuộc giống tóc vàng vì sự tổng hợp melanin của họ bị rối loạn.

- Các đột biến của những enzym hợp thành coenzym tetrahydrobiopterin và khử coenzym này để nó trở thành hoạt hóa, chịu trách nhiệm về các thể kém điển hình hơn.

Các bất thường của gen của *phenylalanin-hydroxylase* (bệnh sắc thể 12) biểu hiện trong tế bào gan và tế bào lympho kéo theo hai kiểu hình bất thường. Một số đột biến hoặc khuyết đoạn nhiễm sắc thể không hoàn toàn đã gây nên một thể đầy đủ, với chất trừ nhiều qua nước tiểu acid cetonc dẫn xuất của phenylalanin bởi trao đổi amin - đó là thể lệch sử gọi là **phenylketon-niệu** hoặc bệnh Fölling. Bệnh có kèm theo rối loạn thần kinh và thiếu năng tâm thần, có thể nặng nếu trẻ không được điều trị càng sớm càng tốt, sẽ dẫn đến chứng cổ điển "thiếu năng tâm thần phenyl-pyruvic" mà ngày nay không được để xảy ra nữa. Thực vậy, việc phát hiện có hệ thống các bệnh nhân, ngay khi mới đẻ, bằng cách gửi tới phòng xét nghiệm chuyên ngành một giọt máu cố định trên giấy lọc, cho phép thực hiện ngay trong tuần đầu tiên của cuộc đời, một chế độ ăn nghèo phenylalanin là đủ để ngăn chặn sự xuất hiện của các dấu hiệu thần kinh. Lúc nào cũng có thể ngừng dùng các loại này nếu các xét nghiệm về sau cho thấy đó chỉ là sự thiếu vắng thoáng qua của enzym.

Phenylalanin tăng trong máu, có mặt trong nước tiểu với lượng lớn. Các acid cetonc nói trên sẽ được phát hiện trong nước tiểu như phản ứng cổ điển clozur sắt (trên giấy thử) hoặc tốt hơn, bởi sắc ký lớp mỏng. Người ta cũng tìm thấy phenylalanin và acid cetonc trong dịch não tủy. Nguyên nhân chính sắc của tác dụng độc của chúng trên tế bào thần kinh cũng chưa được làm rõ. Chậm phát triển tâm thần là triệu chứng nổi bật của tổn thương não khi không được điều trị. Các bất thường đến một cách âm thầm nên không được chú khi có dấu hiệu chậm phát triển tâm thần mới điều trị. Cũng có các rối loạn hành vi (bồn chồn, dễ kích thích hoặc tự kỷ) và trong một số trường hợp, các rối loạn thần kinh (tăng phản xạ, run, múa giật-múa vờ, co giật). Ở những bệnh nhân được điều trị, hệ số trí tuệ vẫn giữ bình thường. Trái ngược với một quan niệm phổ biến, thật là không chận trọng khi ngừng điều trị nhất chế ở tuổi người lớn vì những trường hợp nhiễm độc muộn với phenylalanin đã được phát hiện. Một biến thể

lâm sàng không có các dấu hiệu thần kinh hoặc tâm thần, được đặc trưng bởi sự gia tăng phenylalanin trong các dịch sinh học mà không có phenylacetone-niêu. Vị trí đột biến chỉ thay đổi phần nào mức độ bất hoạt của *hydroxylase*.

Các bất thường liên quan đến coenzym thỉnh thoảng gây nên một hình ảnh không đồng nhất. Gen của *dihydropterin-reductase* được mang trên nhiễm sắc thể 4. Các đột biến của nó, hiếm gặp hơn của *hydroxylase*, không chỉ có tác dụng trên chuyển hóa của phenylalanin mà còn của cả tryptophan với kết quả là các rối loạn tổng hợp serotonin và adrenalin. Có các rối loạn thần kinh. Chế độ ăn nghèo phenylalanin không đủ để điều trị những đối tượng này : cần phải cho ăn thêm dihydroxy-phenylalanin (DOPA), 5-hydroxy-tryptophan để bù trừ sự thiếu hụt các chất trong gian dẫn truyền thần kinh, và folat, có khả năng thực hiện một kiểu bù trừ cho coenzym đặc hiệu.

#### 15.2.5b. Rối loạn chuyển hóa tyrosin-huyết

Các rối loạn chuyển hóa tyrosin-huyết là những bệnh của dị hóa tyrosin, hiếm gặp hơn bệnh phenylalanin-huyết. Đột biến của enzym đầu tiên trên con đường dị hóa này, *tyrosin-amino-transferase*, gây nên "loạn tyrosin-huyết tít II" biểu hiện hầu hết bởi các rối loạn ngoài da (sứt bần chân, bần tay, tăng sừng hóa), mắt (*au đử* giác mạc) và chậm phát triển tâm thần vừa phải. Tyrosin được thải trừ với số lượng lớn qua nước tiểu. Một loạn tyrosin-huyết không triệu chứng thường kết hợp trong một số trường hợp với đột biến *4-hydroxyphenyl-pyruvat-oxydase*. Đột biến của một enzym khác dùng trong dị hóa tyrosin, *fumaryl-acetyl-acetat-hydroxylase* gây nên chứng loạn tyrosin-huyết tít I.

#### 15.2.5c. Rối loạn chuyển hóa histidin

Bệnh rối loạn chuyển hóa histidin-huyết, nhiễm sắc thể thân lặn, thủ lành tính. Thông thường, bệnh chỉ biểu hiện ở sự thải trừ nhiều histidin qua nước tiểu. Có thể kèm theo có chậm phát triển trí

tuệ. Người ta đã gặp những thể bệnh histidin-niệu mà không có tăng histidin-huyết kết hợp với các rối loạn thần kinh và chậm phát triển tâm thần.

#### 15.2.5d. Chứng tăng ornithin-huyết

Ornithin là một acid amin gắn bó mật thiết với chu trình urê. Tuy nhiên, các đột biến tác động vào những enzym dùng để dị hóa acid này không gây nên các rối loạn gan. Các triệu chứng đều là thần kinh. Đột biến rất hiếm gặp của *ornithin- $\delta$ -amino-transferase* (gen trên nhiễm sắc thể 10) gây teo màng mạch và võng mạc, thuộc loại nhiễm sắc thể thân lặn, hay gặp nhất ở Phần Lan. Nồng độ ornithin trong huyết tương và dịch não tủy rất cao. Ornithin có thể trực tiếp có tác dụng độc trên tế bào võng mạc và màng mạch, hoặc có thể ức chế tổng hợp creatin trong gan. Người ta biết rằng creatin đi ra khỏi gan bằng đường máu để phân tán trong các cơ, ở đó nó được dùng để dự trữ năng lượng dưới dạng creatin-phosphat. Nó cũng có thể có vai trò như thế ở võng mạc. Để chứng minh cho giả thuyết này, người ta thấy bệnh nhân có các rối loạn não của cơ

#### 15.2.5e. Chứng tăng lysin-huyết

Các con đường thoái hóa của lysin, hoạt động trong phần lớn các loại tế bào, nhất là gan và não, thì phức tạp và qua trung gian những phân tử gọi là saccharopin và acid pipécolic. Chứng tăng lysin-huyết gia đình là do đột biến của *lysin- $\alpha$ -cétoglutarat-réductase* hoặc của *saccharopin-déshydrogenase*. Nó biểu hiện bởi tăng lysin-huyết và lysin-niệu quan trọng, kết hợp với các rối loạn thần kinh với mức độ khác nhau. Một hội chứng đặc biệt, hội chứng Zellweger, là một bệnh của các peroxysom, trong đó, một phần của acid pipécolic thường bị thoái hoá. Ở những bệnh nhân này, acid đó tích tụ trong các mô, kéo theo các loại rối loạn cơ năng khác nhau.

#### 15.2.5f. Rối loạn sarcosin-huyết

Rối loạn sarcosin-huyết là một bệnh hiếm gặp (1 trên 350000 người) do rối loạn dị hóa của dimethyl-glycocolle, hình thành do thoái

hóa của cholin. Bệnh biểu hiện chủ yếu ở chậm phát triển tâm thần và các triệu chứng thần kinh. Nồng độ sarcosin huyết tương tăng. Người ta có thể kể ra các rối loạn tâm thần có trong chứng tăng glycín-huyết không tăng axit, các bất thường trong chuyển hóa acid  $\gamma$ -amino-butyric và  $\beta$ -alanin.

### 15.2.5g. Chứng tăng glycín-huyết không tăng ceton

Các đột biến của enzym tham gia vào việc sử dụng glycerol (glycín) trong các phản ứng tổng hợp hoặc dị hóa của chất này sẽ dẫn tới tích tụ acid amin đó tới những liều độc. Trong những ngày đầu tiên sau đó, cuộc sống của người mang đột biến này bị đe dọa bởi các rối loạn hô hấp. Nếu vượt quá mốc thời gian vài tuần lễ, sẽ xuất hiện chậm tăng trưởng rõ rệt với những rối loạn thần kinh mạnh. Glycerol tăng trong dịch não tủy và tăng ít trong máu và nước tiểu. Bệnh gặp tương đối nhiều ở Phần Lan.

### 15.2.6. Các bệnh phụ thuộc vào sự bất thường của một kim loại

#### 15.2.6a. Thiếu molybden

Molybden cần cho hoạt động của các *sulfite-oxidase*, *xanthin-dehydrogenase* và *aldehyde-oxidase*. Một nhóm phức hợp các bệnh di truyền gây bất thường cho việc đi vào tế bào của molybden. Hai enzym đầu tiên là những chất rất nhạy cảm với sự thiếu đồng yếu tố kim loại này. Nó dẫn đến tích tụ các sulfite và sulfat trong mô, gây các rối loạn thần kinh và thiếu vắng sự hình thành của acid uric có kèm theo sự tích tụ xanthin và hypoxanthin có khả năng kết tủa trong đường tiết niệu. Bệnh hiếm gặp này được phát hiện nhờ một bệnh nơ có mất myelin và dạng xốp của mô nơ, chậm phát triển tâm lý-vận động, lệch nhãn mắt (do tương tác của các sản phẩm chứa sulfat với cấu trúc bình thường của các cơ quan đó).

#### 15.2.6b. Thừa đồng

Bệnh Wilson (thoái hoá gan-nhấn đậu), nhiễm sắc thể thân lặn, hiếm khi thấy ở trẻ em mà thường vào tuổi trưởng thành, với tổn



suất 0,2 trên 10000 người, do các lắng đọng quá nhiều đồng trong các tế bào thần kinh và gan. Có một bệnh cũng do lắng đọng đồng trong các tế bào mô liên kết, đó là bệnh Menkes. Sinh lý bệnh học của bệnh Wilson rất giống như thế. Trong cả hai trường hợp, đó là cái bơm đồng, để tổng kim loại này ra khỏi tế bào khi tiêu thụ ATP, đã bị đột biến. Hai bơm có cấu trúc protein gần giống nhau, có lẽ xuất phát từ một gen tổ tiên chung. Trong trường hợp bệnh Wilson, gen đột biến ở trên nhiễm sắc thể 13 và được biết dưới tên gen Wc. Gen đột biến thường biểu lộ trong các tế bào gan và thần kinh. Các bơm đồng tương ứng không hoạt động, chỗ kim loại dư thừa tích tụ dần dần trong các tế bào. Ion đồng xúc tác các phản ứng peroxy-hóa giết chết các tế bào đó, vì vậy mà neuron mất dần trong khi các tế bào gan chết đã nhường chỗ cho các khoảng trống chứa đầy mô xơ, đặc điểm của xơ gan. Ngoài ra, sự tổng hợp ceruloplasmin, một protein bào tương có chứa đồng, giảm đi. Cuối cùng, có các tích tụ đồng trong da (cung giầu mạc).

---

<http://www.nhantriviet.com>

---

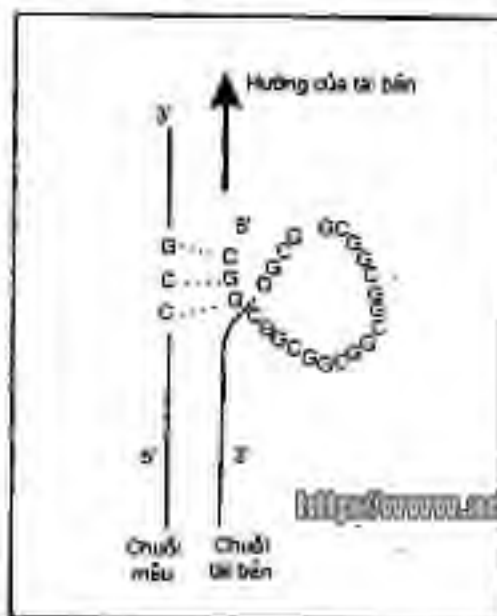
## 15.3. MỘT SỐ BỆNH DI TRUYỀN CÓ KÉM THEO BẤT THƯỜNG VỀ PHÁT TRIỂN HÌNH THÁI

---

### 15.3.1. Hội chứng "X dễ gãy"

Đã có nhiều tiến bộ trong những năm qua trong sự hiểu biết về sinh lý bệnh học của các bệnh thần kinh, đặc biệt là nhờ đóng góp của di truyền học phân tử. Từ lâu, người ta đã biết có sự tổn tại của một biến hướng dễ bị chậm phát triển tâm thần ở một đứa trẻ so với các trẻ khác. Ngoài ra, người ta còn biết tỷ lệ của trẻ em bị chậm phát triển trong một số gia đình là cao hơn. Bản chất của thương tổn đã được xác lập : đó là một kiểu đột biến mới liên quan đến gen ở trên Xq27. Bệnh được gọi tên là "hội chứng nhiễm sắc thể X dễ gãy" đặc trưng bởi một chậm phát triển tâm thần gắn với giới nam. Thực tế thì việc di truyền cũng phức tạp vì các đối tượng giới nữ cũng có thể bị. Tần suất của bệnh vào khoảng 1/3000 lần sinh : đó là dạng rất hay gặp của chậm phát triển tâm thần. Nam giới mắc hai lần nhiều hơn.

Tính chất dễ gãy của một số vị trí trên nhiễm sắc thể được di truyền theo định luật Mendel. Tính dễ gãy đó tăng lên khi thiếu acid folie, khi có các chất độc methotrexat và aphidicolin, ngược lại sẽ giảm đi do cafein và theophyllin.



Hình 15.1. Sự hình thành một vòng bộ ba base trên một bộ ba nhạy cảm

Loại đột biến gây bệnh, rất đặc biệt, được cho là đột biến động, gây ra rất nhiều bệnh thần kinh hoặc tâm thần. Sự bất thường là việc chèn thêm vào một chuỗi ADN, trong khi tái bản, một đoạn mở rộng gồm có các bộ ba nucleotid giống nhau, CGG trong trường hợp hội chứng X dễ gãy. Việc chèn này xảy ra vào một trong những lần phân chia tế bào của một giao tử đã cho thấy *ADN-polymerase* chịu trách nhiệm nhân đôi các chuỗi ADN, trong những điều kiện nào đó đã bị trượt và ở lại tại chỗ một thời gian, trên những

điểm nhạy cảm, và chừng nào nó còn ở lại một điểm, kết hợp với các bộ ba bổ sung của ba base cùng có mặt ở chỗ này của nhân kia. Sự nối dài tại chỗ đó tạo thành một vòng để khu trú trong cấu trúc của chất nhiễm sắc (Hình 1). Sau đó, sự nhân đôi bình thường lại được tiếp tục và vì rằng một bội số của ba base đã được chèn thêm vào nên không bị chênh lệch so với chuỗi bình thường. Sự chèn có thể xảy ra ở đoạn gen không mang mã di truyền (intron) hoặc có mang mã di truyền (exon) hoặc trong một vùng không mã hóa ở đầu các gen. Người ta đã phân lập được những đoạn chèn vài bộ ba (triplet) và những đoạn khác có tới hàng ngàn bộ ba. Muốn cho chỗ chèn như vậy có tác dụng bệnh lý, cần phải vượt qua ngưỡng 40 bộ ba.

Các triệu chứng cho phép chẩn đoán bệnh nhiễm sắc thể X dễ gây xuất hiện dần dần từ tuổi nhỏ: tăng thể tích đầu, mặt có hình dạng không bình thường, xù xì, tai to, trán dô, hàm dưới nhỏ, giảm trương lực cơ, tăng độ dẻo của dây chằng và trong một số trường hợp, có dị dạng tim. Chậm phát triển tinh thần thường gặp với những mức độ khác nhau, ngay trong cùng một gia đình. Người ta đồng thời thấy rối loạn các mô liên kết và mô thần kinh. Một phần các trẻ con trai dị hợp tử không có rối loạn nhưng có truyền bệnh. Phụ nữ mang nhiễm sắc thể X dễ gây sẽ truyền cho con cái họ. Ngoài ra, khoảng một phần ba số phụ nữ đó biểu hiện chậm phát triển trí tuệ. Hết thường của ADN truyền được cho thế hệ sau và tăng dần sau một lần truyền làm các rối loạn sẽ xảy ra ngày càng sớm và ngày càng nặng.

### 15.3.2. Bệnh Down

Bệnh này do có sự tồn tại của 3 nhiễm sắc thể 21 (chứ 3 nhiễm sắc thể 21) thay vì có 2 như bình thường, với tần suất khoảng 15 trường hợp trong 10000 trẻ em sinh ra của sự tách rời các nhiễm sắc thể trong giai đoạn giảm phân để trưởng thành hoặc một trong những giai đoạn giảm phân đi sau giai đoạn trên. Trong trường hợp thứ hai, các nhiễm sắc thể 21 ở trong thể khảm. Tần suất các trường hợp bệnh Down tăng theo tuổi người mẹ trong thời kỳ mang thai. Một số gen ở trên nhiễm sắc thể phụ (mang đến 60 gen đã được biết) được biểu lộ, giống như gen của *superoxyde-dismutase* với đồng và kẽm (ở trên vị trí 21q22) là gen được biết rõ nhất nhưng chắc chắn không phải là gen duy nhất có liên quan. Bệnh nhân bị chậm phát triển quan trọng về thân thể và tâm lý-vận động, có một hình thái rất điển hình với nếp quặt ở mắt, lưỡi to, răng không bình thường, tai vẹo nhỏ, giảm trương lực cơ toàn bộ, các dị thường ở da (các vết bệnh Down), các rối loạn tim (mất vách liên thất, tứ chứng Fallot, v.v.), tăng acid uric-huyết. Các triệu chứng có mức độ nặng nhẹ khác nhau tùy theo bệnh nhân. Các bệnh nhân nam giới mắc chứng vô sinh nhưng bệnh nhân nữ giới cũng có thể sinh sản nhưng trong trường hợp này, một phần ba số con cái cũng bị mắc bệnh Down.

Sự có mặt của nhiễm sắc thể phụ đã dẫn tới tăng biểu hiện của *superoxide-dismutase*: do đó đã tạo thành nước ôxy già từ peroxyd với số lượng tăng bất thường. Bình thường, nước ôxy già không tích tụ lại vì nó sẽ bị phân hủy bởi một enzym khác, *catalase*. Ở bệnh nhân Down, sự hình thành 50% nước ôxy già dư thừa đã vượt quá khả năng chống độc của *catalase*. Hơn nữa, lượng *superoxide-dismutase* biểu lộ sẽ có thể tăng thêm trong một số mô thần kinh, đặc biệt là trong đường dẫn truyền bó tháp, tương ứng đáng với ổ tổn thương gặp trong bệnh Alzheimer, một biến chứng hay gặp của bệnh Down. Nước ôxy già gây các phản ứng peroxyd-hóa, làm hư hỏng lipid của các màng neuron. Giả thuyết này gần đây đã được xác nhận bởi các thực nghiệm cấy ghép một gen phụ của *superoxide-dismutase* ở chuột nhắt (động vật chuyển gen), dẫn tới sự xuất hiện các rối loạn thần kinh và phát triển xương. Rối loạn phát triển xương có thể giải thích được bởi biểu thức tăng dần của tiền gen ung thư (proto-oncogen) *Ets-2* là một yếu tố phiên mã biểu lộ trong sụn. Các chuột nhắt chuyển gen biểu hiện các dị dạng của bộ xương và sọ, giống như trong bệnh Down. Hoạt động tăng bất thường của *superoxide-dismutase* chắc chắn đã giải thích, ít nhất là một phần, các dấu hiệu thần kinh và sự xuất hiện của biến chứng chính, bệnh Alzheimer. Các bệnh nhân này sẽ tử vong vào thập kỷ thứ ba, hoặc do aa sút trí tuệ của biến chứng này, hoặc do suy tim, hoặc do nhiễm khuẩn nặng và cuối cùng, hoặc do một bệnh bạch cầu cấp.

### 15.3.3. Các đột biến hoặc khuyết đoạn nhiễm sắc thể khác

Hội chứng Beckwith-Wiedemann gồm có lưỡi to, mắt lồi, gan to, to các tạng trong bụng, hệ đường huyết, trưởng thành xương tăng nhanh. Bệnh nhiễm sắc thể thân trội này là do một nhân đôi không hoàn toàn của nhiễm sắc thể 11 trong vùng p13. Hội chứng Miller-Dieker (hiếm gặp) gồm có nhiều dị dạng kết hợp với các tổn thương lớn của não, khi làm tử thi thấy não nhũn. Bệnh do một khuyết đoạn nhỏ của nhiễm sắc thể 17, giải p13.

Hội chứng Coffin-Lowry, đặc trưng bởi chậm phát triển tâm lý, vận động nặng, loạn dạng mặt và dị dạng xương tiến triển, là do các

đột biến của gen của *protein-kinase* (có threonin-serin) được gọi là *Rak-2* và là thành tố của con đường chuyển các thông tin tế bào gọi là các *MAP-kinase*. Gen này được mang bởi nhiễm sắc thể X nên bệnh số liên quan đến giới tính.

Hội chứng *MERRF* là một bệnh não với cơ cơ, mất điều hoà, điếc, yếu cơ và cơ giât. Bệnh cơ là do một đột biến ty lạp thể gọi là hội chứng *MELAS* bao gồm, ngoài bệnh cơ, một bệnh não với nhiễm toan lactic và các giả tai biến mạch. Hội chứng *Leigh* là do một hoạt tử bản cấp của các hạch nền sơ và kèm theo nhiễm toan lactic. Người ta thấy trong nước tiểu của bệnh nhân một chất ức chế tạo thành *thiamin-pyrophosphat*. Người ta biết rằng dẫn xuất này của vitamin B<sub>1</sub> là cần thiết cho chuyển hóa acid pyruvic trong mọi tế bào, nhất là các neuron. Một trong những enzym tham gia vào việc cố định phosphat trên thiamin sẽ có thể bị đột biến.

Chứng loạn dưỡng neuron trẻ em là một bệnh nhiễm sắc thể thân lặn, tử vong trong vài năm, đặc trưng bởi ngừng phát triển, các rối loạn vận động quan trọng cản trở bước đi, các rối loạn tâm thần. Vỏ myelin rải rác có các thể dạng cầu thể vôi bình trưng, ưa bạc, ưa toan, liên quan không chỉ với dây thần kinh mà còn cả tiểu não và các hạch nền sơ.

Chứng xơ cứng củ của *Bourneville*, gọi như vậy vì các tổn thương não trông giống như các củ khoai tây, là một bệnh di truyền, nhiễm sắc thể thân trội (gen trên nhiễm sắc thể 17) kèm theo nhiều trường hợp tần phát. Bệnh bao gồm sự hình thành ngay từ trong bụng mẹ các loạn sản phôi, các u não, các dị dạng, các u tuyến bã nhờn, dẫn tới nhiều rối loạn thần kinh và chậm phát triển tâm lý-vận động.

Các rối loạn kết hợp với tật nứt đốt sống (cột sống không khép kín và thường có những rối loạn quan trọng về phát triển của não) chắc chắn có một nguồn gốc đa yếu tố trong đó các rối loạn xảy ra khi có thai có vai trò chủ yếu.

#### 15.4. CÁC BỆNH THẦN KINH THOẠI HÓA

Trong mục này có các bệnh gây ra bởi thoái hóa hoặc phân hủy tế bào, trái lại với các bệnh do tích tụ các phân tử lớn bất thường

trong các trung tâm thần kinh (bệnh vi quá tải) sẽ xem xét sau. Các nguyên nhân có thể là di truyền, nhiễm độc hoặc tự miễn. Sự khác nhau giữa những bệnh di truyền thuộc nhóm này và những bệnh đã mô tả trong mục trước là ở chỗ xuất hiện các rối loạn ở tuổi trưởng thành, không có bất thường phát triển.

### 15.4.1. Bệnh Parkinson

Bệnh Parkinson xếp vào hàng thứ hai về tần suất trong các bệnh thần kinh thoái hóa, sau bệnh Alzheimer. Nó rất đặc thù với triệu chứng run, cứng cơ, vận động chậm chạp và tư thế không vững. Bệnh tác động vào các đường dẫn liếm đen-thể vân của giải phóng dopamin và các hệ thống điều hoà thần kinh đi lên, giải phóng dopamin, acetylcholin, noradrenalin và serotonin.

Bệnh gặp ở 7/100 người trên 60 tuổi. Dù xuất hiện ở người lớn nhưng sự truyền theo gia đình đã được xác lập, là một bệnh nhiễm sắc thể thụt trội. Bệnh đáng chú ý ở chỗ có khó khăn tăng dần khi thực hiện các động tác, cứng các chi và các cơ mặt, cơ giảm đi từng lúc, và run lúc nghỉ. Người ta thấy các neuron giải phóng dopamin không sản xuất đủ lượng dopamin. Điều trị bằng L-DOPA, sẽ chuyển thành dopamin trong cơ thể, cho kết quả tốt lúc đầu nhưng sau trở nên không hiệu quả. Trong bệnh này cũng như nhiều bệnh khác, người ta đã viện dẫn tới sự tăng hoạt tính của *superoxyd-dismutase*, có lẽ do các tích tụ sắt hoặc nhôm trong các tế bào có bệnh, các ion này có tác dụng hoạt hóa đối với enzym. Sự chết của neuron (chết theo chương trình : apoptose) là do các phản ứng oxy-hóa đó. Một hợp chất hóa học được một số người nghiện sử dụng, MPTP (N-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydro-pyridin) gây thương tổn các trung tâm thần kinh mà vị trí khu trú và triệu chứng giống như của bệnh Parkinson, đặc biệt là sự phá hủy các neuron giải phóng dopamin của liếm đen, do đó mà có suy nghĩ rằng các yếu tố độc nội sinh hoặc ngoại sinh có thể gây ra bệnh. Phân tử này phá hủy có chọn lọc phức hợp bó hấp 1 của chuỗi ty-lap-thể của các chất mang điện tử. Tuy nhiên, người ta đã xác minh rằng ở bệnh nhân Parkinson, các protein thuộc phức hợp này không bị đột biến. Khi đó đã đưa ra giả thuyết về một bệnh tự miễn nhưng chưa được xác nhận.

Gần đây hơn, người ta đã cho rằng thụ thể của lacto-transferrin có liên quan trong bệnh sinh. Thụ thể này có thể đã được dùng để đưa một lượng sắt dư thừa vào các neuron giải phóng dopamin của bệnh nhân Parkinson bằng cách gây nên một stress oxy-hóa. Nó có mặt trong các tế bào ruột và máu cũng như trong các neuron của não giữa, các tế bào nội mạc của các vi mạch, các tế bào thần kinh đệm. Biểu hiện của nó rất tăng trong bệnh Parkinson. Ngược lại, thụ thể của transferrin thì bình thường. Nhiều công trình di truyền học phân tử đã gán gen chịu trách nhiệm cho nhiễm sắc thể 4. Không một gen đã được nhận biết nào ở trong vùng đó tỏ ra bị đột biến trong bệnh Parkinson và gen của lacto-transferrin không có trên nhiễm sắc thể đó. Tuy nhiên, các nghiên cứu về tần suất biểu hiện đã gợi ý chỉ có một gen duy nhất là chịu trách nhiệm cho bệnh. Một bệnh khác gần giống, hội chứng Wilhelmsen-Lynch, bao gồm đồng thời một hội chứng kiểu Parkinson, sa sút trí tuệ và chứng teo cơ. Người ta đã xác lập được vị trí của gen trên nhiễm sắc thể 17.

#### 15.4.2. Chứng múa <http://www.giainan.com>

Bệnh này tương đối hiếm gặp nhưng nặng, chỉ có một trường hợp trong 10000 người. Bệnh được đặc trưng bởi sự xuất hiện, trong khoảng 30 và 50 tuổi, những cử động bất thường ngoài ý muốn và nhanh chóng có sa sút trí tuệ tuần tiến không thuyên giảm được. Nghiên cứu mô học cuối cùng cho thấy có chết neuron thuộc các neuron bị kích thích bởi  $\gamma$ -aminobutyrat trong thể vân (nhân đuôi và nhân vỏ hén). Đó là một bệnh gia đình, truyền nhiễm sắc thể thân trội, có gen bị đột biến ở đầu nhánh ngắn nhiễm sắc thể 4. Đây là một đột biến do chèn các bộ ba như trong trường hợp hội chứng nhiễm sắc thể X dễ gãy. Bộ ba được chèn giữa 37 và 121 lần là CAG, dịch mã thành polyglutamin. Gen này mã hóa cho một protein được gọi là huntingtin. Người ta chưa biết rõ chức năng của nó nhưng nó được biểu hiện trong rất nhiều mô. Bệnh chỉ phát triển trong não vì ở đây, huntingtin kết hợp với một protein khác là HAP-1 (huntingtin associated protein 1). Bình thường, sự kết hợp này đảo ngược được. Sự có mặt của vòng polyglutamin có thể làm thay đổi cấu trúc không

gian của huntingtin và có thể làm cho sự cố định giữa hai protein đó không đảo ngược được. Người ta có thể nghĩ rằng chúng góp phần vào việc truyền tín hiệu và cải vòng phụ là nguyên nhân của lưỡng tính mà sự lặp lại tỏ ra là độc đối với các tế bào.

### 15.4.3. Những bệnh thần kinh khác do sự chèn các bộ ba lặp lại

Sự chèn một chuỗi bộ ba CAG vào một gen, gọi là ataxin, mang bởi nhiễm sắc thể 6, gây mất điều hoà tủy-tiểu não tít 1, nhiễm sắc thể thần trệ. Việc chèn bộ ba CAG vào một gen mang bởi nhiễm sắc thể 12, gọi là gen SCA2, mã hóa cho một protein 150 kDa chưa rõ chức năng, đã gây nên mất điều hoà tủy-tiểu não tít 2, trệ. Sự chèn các bộ ba CAG vào một gen mang trên nhiễm sắc thể 14, gọi là gen MJD, gây nên mất điều hoà tủy-tiểu não tít 3 hay bệnh Machado-Joseph. Việc chèn các bộ ba CAG vào một gen mang trên nhiễm sắc thể X (q11), gọi là gen RA, mã hóa cho protein thu nhận các steroid androgen, gây nên teo cơ tủy-hành não. Một sự chèn khác của cùng những bộ ba vào tr ~~http://www.scribd.com~~ nhiễm sắc thể 12, chịu trách nhiệm về chứng teo nhân răng-nhân đỏ-nhân nhạt của Luys, truyền tính trệ. Trong mọi bệnh, bản chất chính xác của chức năng protein mang bộ chèn polyglutamic đều chưa được biết. Tác dụng hoại tử có lẽ đã phụ thuộc vào sự thoái hóa sớm của loại protein không bền này, đã tạo ra các peptid độc.

Sau cũng, chứng loạn trương lực cơ của Steinert, nhiễm sắc thể thần trệ, cũng phụ thuộc vào một sự chèn kích thước lớn của bộ ba base. AGC trong trường hợp đặc biệt này, trong gen mã hóa *myotonin-kinase* mang bởi nhiễm sắc thể 19. Chức năng chính xác của enzym này vẫn chưa được biết.

### 15.4.4. Các chứng mất điều hoà

Chứng mất điều hoà Friedrich, hay gập, là một bệnh nhiễm sắc thể thần lặn, tương ứng với các đột biến của gen mang trên nhiễm sắc thể 9 và nhiễm sắc thể 11 (tính không đồng nhất di truyền vẫn chưa



giải thích được). Bệnh phụ thuộc vào sự thoái hóa neuron khu trú trong tiểu não và cột lưng của tủy sống. Bệnh bắt đầu trong tuổi thơ ấu hoặc thiếu niên bởi sự hình thành tuần tiến của chứng mất điều hoà, mất cân bằng xạ gan, mất cảm giác các chi, biến dạng xương, loạn vận ngôn và các thương tổn dây thần kinh thị giác. Các thể lâm sàng không đầy đủ có tiến triển bất năng hơn cũng đã gặp.

Các chứng mất điều hoà khác, ít gặp hơn, bao gồm thoái hóa tủy-tiểu não, đã được phân lập trên cơ sở các khác biệt lâm sàng hoặc mô học, và cũng chưa giải thích được về sinh lý bệnh học: hội chứng Rousseau-Lévy, mất điều hoà tiểu não di truyền của P. Marie (gen đột biến không xác định được), chứng teo hành-cầu-tiểu não của Dejerine và Thomas, chứng mất điều hoà-giãn mao mạch. Bệnh sau cùng này có biểu hiện lâm sàng thay đổi, khởi phát từ tuổi thơ ấu bởi một chứng mất điều hoà khi bước đi, rung giật nhãn cầu, rối loạn tổng hợp các globulin miễn dịch kéo theo nhiễm khuẩn. Bệnh Joseph là một thoái hóa của thể vân và liềm đen, gặp trong một số gia đình người Bồ Đào Nha, thuộc nhiễm sắc thể thốn, khởi phát từ khoảng ba mươi tuổi kết hợp cứng, ~~đau nhức, và mất điều hoà vận động~~ yếu cơ. Hội chứng Ramsay-Hunt kết hợp mất điều hoà với các rung giật cơ.

#### 15.4.5. Chứng mùa giật Sydenham

Khác với mùa giật Huntington, đây là một bệnh mắc phải, phụ thuộc vào các nhiễm khuẩn liên cầu, xảy ra ở trẻ em hoặc thiếu niên, có tính chất gần giống bệnh thấp khớp cấp mà nó có thể cùng tồn tại. Các triệu chứng chính là những cử động không tự ý, mất phối hợp vận động, yếu cơ và phần nào có ảnh hưởng tâm lý. Người ta đã báo cáo về sự tồn tại của các biến đổi viêm nhiễm trong một số vùng của vỏ não hoặc các hạch nền sọ, của sự thoái hóa giới hạn ở một số neuron, của các bất thường của thần kinh đệm, của các thay đổi tăng sinh các mạch màng não và vỏ não. Tiến triển thường thuận lợi.

#### 15.4.6. Bệnh xơ cứng rải rác (đa xơ cứng)

Bệnh này khởi phát ở người trẻ, với triệu chứng thần kinh không có hệ thống, biểu hiện bởi những cơn ngắn, cách quãng có

những đợt lui bệnh dài. Tính đa hình của triệu chứng này là do những khu trú rất khác nhau của các vùng mất myelin, tác động đến toàn bộ hệ thần kinh trung ương dưới dạng các "tấm", thường khu trú trong chất trắng, đôi khi trong chất xám. Sự kết hợp của những trường hợp được phát hiện với nhóm HLA-DR2 đã được xác lập. Một số nghiên cứu dịch tễ học gia đình trên 15000 trường hợp cho phép tiên đoán sự tồn tại của một yếu tố di truyền, ảnh hưởng tới tần suất biểu hiện của tình tự miễn.

Hai lý thuyết đã đấu tranh lâu dài giành quyền ưu tiên đưa ra giải thích sinh lý bệnh học, lý thuyết virus (nhưng bệnh tiến triển chậm và không lây) và lý thuyết tự miễn. Những nghiên cứu gần đây, tuy không đưa ra lý lẽ trực tiếp, cho rằng có khả năng có phối hợp giữa một nhiễm khuẩn virus tồn tại dai dẳng (bởi coronavirút, virút sởi, rubêôn, quai bị, v.v...) và sự mất myelin, hoặc trực tiếp do các enzym mà virút cảm ứng, hoặc có thể gián tiếp qua sự hình thành, từ những tế bào thần kinh đệm ít nhánh bị nhiễm virút và bị giết, các kháng thể chống protein của chúng, đặc biệt là myelin. Một nghiên cứu gần đây hơn đã ~~phát hiện ra~~ một kháng thể chéo chống protein virút và chống protein base của myelin. Các dây protein được mã hóa bởi virút sẽ có thể giống hệt dây của protein này và có thể gây nên miễn dịch cho bệnh nhân. Lý thuyết miễn dịch được bảo vệ ít nhiều bởi nhận xét thấy các nồng độ globulin miễn dịch tăng trong dịch não tủy. Đây là IgG có khuynh hướng tách trên điện di thành nhiều giải mỏng kiểu "tít cừu" (oligoclonal) khá điển hình. Không may là dấu hiệu đó không sớm, cũng không hằng định. Người ta cũng phát hiện sự gia tăng nồng độ của leucotrien LTC<sub>4</sub> trong dịch não tủy.

### 15.4.7. Bệnh xơ cứng cột bên teo cơ

Bệnh gia đình, nhiễm sắc thể thán trội hoặc tản phát là một bệnh thần kinh thoái hóa tác động đến các neuron vận động, bắt đầu từ khoảng 60 tuổi bởi các rối loạn bước đi và diễn biến một cách chắc chắn bởi những triệu chứng liên quan đến số lượng neuron tăng dần ở tủy sống và vỏ não. Mười phần trăm số trường hợp có bản chất gia

đình. Loạn vận ngôn, khô nuốt, các vùng teo cơ rộng, rối loạn hô hấp sẽ dần dần xuất hiện thêm. Xét nghiệm mô học phát hiện các tổn thương thoái hóa các cột trước của tủy sống, các tế bào sừng trước và các đường tủy-tiểu não. Những công trình gần đây đã cho nguyên nhân là do các yếu tố dinh dưỡng thần kinh (neurotrophin NT-3 và NT-4), các cytokin (CNTF, LTF) và các yếu tố sinh trưởng tác động lên các neuron (FGF-2, FGF-5, IGF-1, TGF- $\beta_1$ ). Các yếu tố sinh trưởng không chỉ tác động lên sự phát triển của neuron mà còn tác động với vai trò dinh dưỡng, nghĩa là thường xuyên kích thích chuyển hóa và sống sót của neuron. Khi thiếu các chất đó, neuron thoái hóa. Các thụ thể màng của chúng có những tính chất đặc biệt. Đó là các tyrosin-kinase có vẻ tồn tại chủ yếu trong não dưới dạng rất nhiều bản sao. Những nghiên cứu về phá hủy có đích các gen của chúng ở chuột nhắt đã cho thấy một số thụ thể đó là cốt yếu.

Những công trình khác đã chứng minh một khuyết đoạn của gen của *superoxide-dismutase* với đồng và kẽm ở một số đối tượng mắc bệnh xơ cứng cột bên teo cơ gia đình.

<http://www.scribd.com>

#### 15.4.8. Các thoái hóa neuron nguồn gốc nhiễm khuẩn

Dù phần lớn nhiễm khuẩn các trung tâm thần kinh tác động trên màng não thì các áp xe nội sọ đã liên quan đến chính mô thần kinh và đưa lại các rối loạn thần kinh khác nhau do chèn ép. Các nhiễm virus gây nên áp xe, hoặc viêm não, hoặc viêm dây thần kinh. Thuyết nhân quả về các khu trú thần kinh vẫn chưa được biết. Người ta cho rằng virus nhận biết được một số protein trên màng neuron để dùng làm thụ thể hoặc chất vận chuyển. Mỗi loại virus có ưu thế riêng về nơi khu trú và cách phát triển. Các picornavirus (enterovirus), các virus ARN nhỏ, nhân bội trong bào tương các tế bào, thì đặc biệt tấn công các neuron. Thành viên nổi tiếng nhất của nhóm này là virus bại liệt có tính hướng động với những tế bào vận động của tủy sống và não, gây nên liệt mềm không hồi phục. Trước hết, virus xâm nhập mô lymphô của các amidan và các tấm Payer, rồi đến các hạch cổ và mạc treo, cuối cùng vào máu. Trong một số trường hợp, nó đi vào não và

qua những điểm yếu của hàng rào máu-não. Nó đi vào các tế bào vận động lớn trong đó nó có thể gặp một thụ thể đặc hiệu. Nó gây nên phá hủy nhân, hoại tử toàn bộ tế bào và gây nên một ổ viêm nhỏ ở vị trí đó. Việc tiêm chủng, ngày trước bằng đường trong da và hiện nay bằng đường uống, thực tế đã loại trừ bệnh này.

Rất nhiều virus khác (virus coxsacki, echovirus, enterovirus 70) cũng gây các viêm não với những dấu hiệu của bại liệt nhưng không có liệt. Nhiều loại ký sinh trùng cũng gây viêm não, hoặc do nó mang những virus gây bệnh (togavirus, arbovirus, virus gây viêm não tây, virus viêm não Saint Louis, virus rubêôn) hoặc do chính chúng đi vào não để thực hiện một phần của vòng đời, gây nên những rối loạn khác nhau. Đó là trường hợp của bệnh ngủ do *Trypanosoma gambiense*. Các hồng cầu người chống lại biến thể *T. brucei brucei* vì haptoglobin người giết loại *trypanosoma* này như hoạt tính peroxylase của nó. Ngược lại, *T. brucei gambiense* không nhạy cảm với haptoglobin và gây nên bệnh ngủ.

<http://www.nhantriviet.com>

## 15.5. CÁC BỆNH THOẢI HÓA PHỤ THUỘC VÀO MỘT QUẢ TẢI

Người ta biết ba nhóm bệnh chủ yếu do quá tải các trung tâm thần kinh: các thoái hoá dạng tinh bột, bệnh Alzheimer và các bệnh do prion.

### 15.5.1. Các thoái hóa dạng tinh bột hệ thống di truyền

Thoái hóa dạng tinh bột là những bệnh do kết quả của sự hình thành các ổ lắng đọng ngoài tế bào của các protein khác nhau có tính chất chung là nhuộm màu với một số chất nhuộm của tinh bột. Thoái hóa dạng tinh bột hệ thống bao gồm hệ thần kinh (bệnh nhiều dây thần kinh thoái hóa dạng tinh bột gia đình), nhiễm sắc thể thần trụi, là do gia tăng tổng hợp gan của tiền-albumin huyết tương transthyretin (gen trên nhiễm sắc thể 18) và do lắng đọng của chất này chủ yếu quanh các dây thần kinh và theo những mức độ khác nhau trong gan, lách, thận, tim, ruột. Bệnh khởi phát vào khoảng 40 tuổi và tiến triển

nặng dần trong vòng mười năm. Bệnh do những đột biến khác nhau của gen của transthyretin. Mỗi vị trí khu trú của đột biến trên gen bao gồm các triệu chứng riêng biệt và chiếm một vị trí địa lý khác nhau. Người ta có thói quen mô tả các biến thể của bệnh này phân loại theo vị trí đột biến.

Đột biến xảy ra trên gốc methionin ở vị trí 30, thay thế bởi một valin, là thể hay gặp nhất. Bệnh bắt đầu bằng các tổn thương thần kinh ngoại biên. Ví dụ như chèn ép gây nên hội chứng ống cổ tay. Hầu như luôn luôn có các triệu chứng tim, thận và đường ruột. Cao lỏng đọng trong mắt gây nên nhiều chứng bệnh mắt khác nhau. Thể này gặp ở Bồ Đào Nha, Nhật Bản và Thụy Điển. Đột biến của phenylalanin ở thành isoleucin đã thấy ở các đối tượng Do Thái gốc Ba Lan. Bệnh bắt đầu ở 25 tuổi dưới dạng một viêm da dây thần kinh tác động trước hết đến các chi dưới kèm theo hết lực, ỉa chảy, rối loạn về mắt. Tiểu triển nhanh chóng đến tử vong.

Đột biến của threonin 60 thành alanin tương ứng với kiểu Apalache, gặp ở Tây ~~Yugoslavia~~ bắt đầu bằng rối loạn thần kinh các chi dưới, tiểu triển trong một thời gian tương đối dài và kết thúc bằng một bệnh cơ tim. Việc thay thế serin 77 bởi threonin, rất hiếm, bao gồm ỉa chảy và bệnh thần kinh các chi dưới. Đột biến của isoleucin 84, thay bằng serin, tương ứng với một thực thể Indiana/Thụy Sĩ và kết hợp khởi phát sớm với hội chứng ống cổ tay vào 30 tuổi, tiếp theo là các rối loạn về mắt, viêm thần kinh ngoại biên và cuối cùng là một bệnh tim nặng. Đột biến của leucin 111 thành methionin đã được thấy ở Đan Mạch và có vẻ tránh hệ thống thần kinh mà chủ yếu chỉ gây nên bệnh cơ tim. Đột biến của valin 122 thành isoleucin cũng gây bệnh cơ tim.

Các thoái hóa dạng tinh bột di truyền khác có lẽ do những đột biến của tiền-albumin đã được mô tả, như thoái hóa dạng tinh bột kiểu Maryland kết hợp một hội chứng ống cổ tay với bệnh da dây thần kinh rất đau, hoặc kiểu Phần Lan trong đó nổi lên các tổn thương dây thần kinh sọ não và các rối loạn về mắt. Cũng có những thoái hóa dạng tinh bột di truyền liên quan đến hệ thống thần kinh

và độc lập với tiền-albumin, như chứng thoái hóa dạng tinh bột gia đình Axlolen. Bệnh nhân mắc bệnh này sẽ chết do xuất huyết não trong mười năm đầu tiên của cuộc đời. Bệnh có thể phụ thuộc vào đột biến của một polypeptid tác động cùng một lúc trong hệ thần kinh và hệ tiêu hóa một chất ức chế các *cystein-proteinase*, *cystatin C*.

## 15.5.2. Bệnh Alzheimer

### 15.5.2a. Mô tả

Bệnh thường gặp này (1/20 người trên 65 tuổi và 1/5 người trên 80 tuổi) là một sa sút trí tuệ gây ra bởi sự tích tụ tại nhiều điểm của hệ thần kinh trung ương một số peptid, các peptid dạng tinh bột  $\beta$ . Đây là những peptid kỵ nước, có 39 đến 43 gốc acid amin (chỉ khác nhau ở sự có mặt hay vắng mặt của một vài gốc ở vị trí C-tận cùng), khối lượng chỉ có 4 kDa, có khả năng kết hợp với nhau và trùng hợp hóa. Khi làm việc đó, chúng trở nên không hoà tan và sẽ lắng đọng kể cả trong các mô thần kinh trung ương và ngoại thần kinh và tùy theo một số vị trí ưu tiên, tạo thành những đám cố định các chất nhuộm của tinh bột. Chất kết tủa lúc đầu khuếch tán trong khắp đại não rồi sẽ thu hẹp thành nhiều ổ trong đó có thêm những protein tham gia trong quá trình lắng đọng, nhất là ubiquitin, apolipoprotein E<sub>4</sub>, interleukin 1, các *hydrolase lysosomal*, *ol-chymotrypsin*. Các protein này có đặc điểm chung là tham gia bình thường vào các phản ứng thoái hóa các protein, dù với những lý do khác nhau. Sự phối hợp của chúng, cái có thể gắn với sự ức chế chức năng protein của chúng, sẽ diễn ra theo một cách trùng hợp hóa có trật tự, tạo ra những sợi nhỏ. Những sợi này tạo thành các tấm viêm thần kinh hoặc các đám sợi thần kinh-tơ khu trú giữa các tế bào thần kinh và sẽ nhanh chóng chén ép các tế bào này và ngăn cản chúng sống sót.

### 15.5.2b. Cơ chế hòa sinh của bệnh

Các peptid dạng tinh bột  $\beta$  sinh ra từ sự tách thủy phân của một protein tiền chất gọi là protein  $\beta$ -APP ( $\beta$ -amyloid precursor protein, protein A4). Gen của protein này được mang trên nhiễm sắc

thể 21. Tiền ARN thông tin tương ứng được cắt nối cho ra ít nhất 5 ARNm, nghĩa là có 5 cấu trúc protein giống nhau một phần. Các protein này di chuyển qua lưới nội bào tương, rồi bộ máy Golgi, với sự giúp đỡ của hai prôtêin màng gọi là presenilin 1 và presenilin 2. Cuối cùng chúng được đặt vào chỗ trong các màng tế bào neuron. Đó là những protein toàn vẹn, giống như các thụ thể, với một phần N-tận cùng rộng ngoài tế bào, chỉ qua màng một lần bằng một vòng xoắn  $\alpha$  kỵ nước, và một phần C-tận cùng trong bào tương. Vai trò sinh lý của chúng chưa được rõ.

Bình thường, các proteinase, gọi là secretase  $\alpha$  và  $\gamma$ , chế các protein này ngay sát bề mặt màng và như vậy giải phóng một phần rộng có thể hoà tan, gọi là peptid dạng tinh bột, trong khi một phần nhỏ không hoà tan, khoảng 10 kDa vẫn cố định vào màng. Người ta đã tìm thấy các vết protein hoà tan trong nhiều dịch sinh học của người bình thường, đặc biệt là dịch não tủy. Tuy nhiên, một tỷ lệ quan trọng của cùng các phân tử protein này sẽ tích tụ lại trong tế bào sẽ phá hủy chúng. Người ta không biết rõ cơ chế năng của các protein  $\beta$ -APP tại các ty-ru của sự chuyển hóa phức tạp này. Cơ chế hormon có thể đã kiểm soát chặt chẽ các giai đoạn khác nhau của tổng hợp và dị hóa. Ví dụ như sự chế tiết protein hoà tan sẽ tăng lên dưới tác dụng của các este phorbol, nghĩa là của protein-kinase C.

### 15.5.2c. Bệnh Alzheimer tấn phát và có nguồn gốc di truyền

Peptid dạng tinh bột  $\beta$  (viết tắt là A $\beta$ ) được giải phóng từ các protein tiền chất thành những lượng nhỏ trong các điều kiện bình thường. Khi được tạo thành với những lượng lớn hơn hoặc khi gen của nó bị đột biến, nó sẽ kết hợp với chính mình và tạo thành các cấu trúc không bình thường đã nói trên. Như vậy sẽ có những trường hợp không rõ nguyên nhân, gắn với sự lão hóa mà người ta chỉ biết rằng nguy cơ sẽ lớn hơn ở những đối tượng mang allele của apolipoprotein E<sub>4</sub>, và những trường hợp xuất hiện ở người trẻ, gắn với sự tồn tại của đột biến nhiễm sắc thể thân trội của (hoặc của các) protein tiền chất. Khi các protein này ở gần các đường nối bị chế để giải phóng peptid, chúng sẽ tạo thuận lợi cho tác dụng của các secretase. Ví dụ sự thay

thế methionin 671 bởi leucin sẽ gây giải phóng peptid A $\beta$  với số lượng năm lần nhiều hơn bình thường. Đột biến của gốc val 717 thành phe, ile hoặc gly, ngay bên ngoài điểm C tận cùng của peptid cũng gây bệnh. Mặt khác, các đối tượng có đột biến của gốc glu 694, tương ứng với gốc 22 của chính peptid sẽ mắc phải dạng "Hà Lan" của bệnh Alzheimer, đặc trưng bởi các lắng đọng lan toả của peptid A $\beta$  trong não, đặc biệt ở các mạch máu, do đó thường xảy ra xuất huyết não. Phản ứng khi tiếp xúc với peptid này, các tế bào nội mạc tạo thành những gốc oxy-hóa tự do đã được biết là có tác dụng tạo thuận lợi cho lão hóa nói chung. Trong mô hình chuột nhắt, người ta đã thấy không chỉ các đột biến của gen mã hóa tiền chất của protein dạng tinh bột  $\beta$  gây bệnh mà còn cả những đột biến của các presenilin 1 và 2. Ở người cũng giống như vậy, các đột biến của presenilin 1 (gen trên nhiễm sắc thể 14) hoặc của presenilin 2 (gen trên nhiễm sắc thể 1) cũng là nguồn gốc của bệnh. Sự có mặt các đột biến của một gen thứ tư trong một số dạng có tính truyền trội cũng tỏ ra có thể có, và có những locus bổ sung cho những biến thể lớn.

<http://www.nhantriviet.com>

Các ổ lắng đọng peptid A $\beta$  trùng hợp thì ở ngoài tế bào. Chúng cảm ứng các hiện tượng chèn ép làm hư hỏng một số neuron thuộc các hệ thống rất cụ thể, đặc biệt là các neuron giải phóng acetylcholin của vách và hồi hải mã. Người ta đã nghi là có tác dụng của các ổ lắng đọng có tính chất hoá sinh hơn : một kênh kali, nhạy cảm với tetraethylammonium và charybdotoxin, vẫn thường xuyên mở ở bệnh nhân dưới ảnh hưởng của peptid A $\beta$ . Kênh này, do tác dụng lên điện thế màng, kiểm soát nhập calci qua kênh tùy theo điện thế, làm cho nồng độ ion calci của các tế bào thần kinh tăng cao bất thường. Và lại, như người ta đã thấy ở trên, gen của protein gây bệnh được mang trên nhiễm sắc thể 21. Người ta biết rằng nhiễm sắc thể này có thể tồn tại ở dạng bộ ba ở một số đối tượng, gây nên hội chứng Down nên các đối tượng bị bệnh Down hầu như luôn luôn bị bệnh Alzheimer vào cuối đời, ít khi vượt qua ba mươi tuổi. Đó là một xác nhận vai trò của protein tiền chất và của peptid A $\beta$  trong bệnh sinh.



### 15.5.2d. Các đặc điểm khác của bệnh

Peptid dạng tinh bột A $\beta$  không phải là chất duy nhất gây lắng đọng bất thường. Các nghiên cứu đang tiến hành đã phát hiện nhiều bất thường protein khác. Các thành phần bổ thể C1q và C<sup>4</sup> đều có mặt trong não, đặc biệt là trong các tế bào hình sao. Trong quá trình bệnh Alzheimer đã có tổng hợp dư thừa C1q và bổ sung vào các lắng đọng peptid. Các tế bào thần kinh ít nhất có nhạy cảm đặc biệt với yếu tố C1q, chất này cố định trên màng tế bào và gây phân hủy chúng. Nhiễm virus làm tăng tiềm lực tổng hợp C1q. Theo nhiều tác giả, peptid A $\beta$  tự thực hiện một tác dụng độc trực tiếp lên các tiểu bào thần kinh đệm và theo nhiều tác giả khác, nó ức chế tổng hợp acetylcholin, điều đó giải thích sự tồn tại của những bất thường trong con đường giải phóng acetylcholin đã được biết rõ ở những bệnh nhân bị bệnh Alzheimer. Các ổ lắng đọng bất thường trong não thuộc về hai tủy mô học : các sợi nhỏ ngoài tế bào có rất nhiều protein dạng tinh bột  $\beta$  và các sợi nhỏ trong tế bào có protein  $\tau$  (tau) trùng hợp. Việc lắp ghép các phân tử protein  $\tau$  để tạo thành những sợi nhỏ bình thường của khung xương tế bào được kiểm soát bởi glycosaminoglycan gây nên sự phân ly [\(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11111111\)](#) ví dụ như trong khi phân chia tế bào). Chất glycan này gồm có heparin, heparan-sulfat, chondroitin-sulfat, dermatan-sulfat. Trong bệnh Alzheimer, nó kết hợp chặt chẽ với các protein  $\tau$  do đột biến và tạo thành những tấm, hoặc nó tăng lên trong bào tương các tế bào thần kinh, gây nên tăng phosphoryl-hóa của  $\tau$ , làm mất ổn định các vi sợi và cảm ứng việc hợp nhất các dây đặc biệt hình xoắn ốc, bố trí thành từng đôi một. Cần tránh nhầm lẫn protein  $\tau$  của bệnh Alzheimer, trong tế bào và được xác định rõ, với một giải protein của dịch não tủy, trước kia cũng gọi là  $\tau$  do nó di chuyển chậm trên điện di. Hai protein này là hoàn toàn khác nhau.

### 15.5.3. Các bệnh do prion\*

#### 15.5.3a. Phân loại bệnh

Các bệnh do prion tạo thành một nhóm bệnh thoái hóa thần kinh gặp ở người và động vật. Dù đã được biết tới từ đầu thế kỷ, bệnh

\* PRION: Giải thưởng Nobel về y học năm 1977 dành cho Stanley B. Prusiner

chỉ mới nổi tiếng thật sự trong thời gian gần đây, do gây dịch tấn công đàn trâu bò châu Âu, nhất là nước Anh, và do những lo ngại về khả năng lây truyền sang người. Các bệnh này có vẻ là bệnh truyền nhiễm nhưng, ngoài sự chặm chạp trong lây truyền và tính chất thời thường của chúng, tính đặc thù đáng kể của chúng là ở chỗ không có khả năng chứng minh được một tác nhân lây nhiễm cổ điển, vi khuẩn hoặc virus. Yếu tố lây nhiễm là một protein, có tên là prion, từ viết tắt của câu tiếng Anh "proteinaceous infectious agent" (tác nhân lây nhiễm loại protein). Mọi kỹ thuật phân tích đã được dùng nhưng không thể tìm được ARN hoặc ADN liên quan với protein lây nhiễm. Người ta đứng trước một kiểu bệnh nhiễm khuẩn mới do một protein đơn độc gây nên. Tất nhiên người ta đã biết có những bệnh nhiễm độc do các protein (các độc tố) nhưng prion có một tính chất mà đến nay chỉ dành riêng cho vi khuẩn và virus: nó có thể tự mình nhân đôi và cuối cùng, do số lượng quá nhiều, đã tranh chỗ trong trục thần kinh với các tế bào. Cách thức lây nhiễm cũng đặc biệt: trong một số trường hợp, cửa vào là tiêu hóa, nhưng nhiều trường hợp khác là do đột biến của prion, ~~đây là một bệnh di truyền, và~~ cuối cùng, bệnh có thể cấy truyền cho súc vật thí nghiệm bằng một con đường đặc biệt là vào não. Các bệnh do prion mang mối đe dọa đáng sợ, dù ít nhất đối với loài người tấn xuất là có giới hạn. Phân loại sau đây đã được đề nghị:

Các bệnh do prion ở người:

- Kuru (run thân người và đầu, mất điều hoà tiểu não, tiến triển đến suy mòn và chết trong vòng dưới một năm).

- Bệnh Creutzfeldt-Jacob (khởi phát âm thầm từ khoảng 50 tuổi bởi các rối loạn tính khu, trí nhớ, hành vi, tiến triển đến sa sút trí tuệ với cơ cơ, đường ghi điện não đặc trưng, sau đó tử vong trong vòng 6 tháng. Một thể di truyền bắt đầu vào khoảng 35 tuổi).

- Bệnh gia đình của Gerstmann, Straüssler, Scheinker (hiếm gặp, giống như bệnh trên nhưng tiến triển nhanh hơn, trong vòng vài năm với các dấu hiệu tiểu não nổi bật).

- Chứng mất ngủ gia đình dẫn đến tử vong (rất hiếm, mất ngủ kéo dài, các dấu hiệu tiểu não, cơ cơ, sa sút trí tuệ muộn).

Các bệnh do prion ở súc vật :

- Bệnh run của dê và cừu
- Bệnh não của chồn vison
- Bệnh não xốp ở bò
- Bệnh não xốp ở họ Mèo
- Bệnh gây suy kiệt ở hươu nai
- Bệnh não ngoại lai của họ Mông guốc

Ở người, tại châu Âu và châu Mỹ, bệnh Creutzfeld-Jacob tồn tại dưới dạng tản phát. Mười phần trăm các trường hợp được xác nhận là do gia đình (di truyền). Cũng như vậy, ở cừu có bệnh run lưu hành địa phương ở Australia. Trong một số vùng ở Bornéo, gần đây còn có một bệnh gia đình, bệnh kuru mà Gajdusek đã chứng minh sự lây truyền bằng đường tiêu hóa ở những đối tượng, do hú tọc, đã ăn não người thân bị chết. Ở bò, dịch bệnh não xốp bắt đầu từ 1986 có vẻ do thức ăn gia súc bằng bột được chế biến từ thịt vụn của cừu. Thời gian đó trùng với một thay đổi trong cách thức chăn nuôi động vật, đặc biệt là việc bỏ qua giai đoạn chiesel xuất bằng các dung môi hữu cơ và đun nóng mà người ta cho là có thể làm prion bị biến chất. Thất bại lòng là lại nuôi loài nhai lại bằng bột động vật ! Vì những loại bột đó có thể chứa tác nhân lây nhiễm, vì còn đáng kể hơn, tác nhân này có thể xâm nhập qua ống tiêu hóa tới tận trục thần kinh, và cuối cùng vì tác nhân này có thể lây nhiễm cho loài vật thuộc nhiều giống khác nhau (bò cái, loài động vật trong vườn thú, cừu, mèo) là rất đáng lo ngại vì điều đó bắt buộc phải giữ định là loài người cũng có thể bị lây nhiễm.

### 15.5.3b. Nghiên cứu hóa sinh các prion

Một protein rõ ràng có vai trò sinh lý là làm tiền chất cho prion. Đó là mộtialoglycoprotein từ 33 đến 35 kDa, gọi là PrP<sup>c</sup> theo tiếng Anh (Pr: prion, P: protein, c: cell, tế bào). Nó đi qua màng nhưng phần chính vẫn ở ngoài tế bào. Những thí nghiệm gần đây đã chứng minh rằng sự vắng mặt của nó do triệt bỏ gen ở chuột nhắt đã gây nên các rối

loạn hành vi và giấc ngủ của động vật thí nghiệm. Protein được biểu lộ bình thường ở não động vật đang phát triển. Ở người lớn, người ta tìm thấy hầu hết ở hồi hải mã. Sự đổi mới của nó có vẻ nhanh.

Phần ngoài màng tế bào của PrP<sup>C</sup> được giải phóng enzym và cho một protein hoà tan gọi là PrP<sup>C</sup> có khối lượng thấp hơn, khoảng 27 đến 30 kDa. Prion gây nhiễm, ký hiệu là PrP<sup>Sc</sup> là một polypeptid có cùng khối lượng, chỉ khác cái trước ở cấu trúc. Nên nhớ rằng từ "cấu trúc" dùng để chỉ cấu trúc không gian của protein. PrP<sup>C</sup> chuyển từ hình thể bình thường sang hình thể bệnh lý bằng cách liên kết với một phân tử protein PrP<sup>Sc</sup> có trước. Protein PrP<sup>Sc</sup>, so với PrP<sup>C</sup> có một cấu trúc phần não bết gấp khúc là nguyên ủy của tính chất bệnh lý, có lẽ tại không hoà tan. Việc chuyển một thay đổi cấu trúc của một protein sang protein khác không phải một hiện tượng cá biệt. Nó có vẻ giống hệt một hiện tượng hoá sinh đã biết rõ, việc đưa vào hoạt động các **protein-tháp tầng** (proteine-chaperon) diễn ra trong bào tương tế bào vào cuối giai đoạn tổng hợp protein. Chaperon được chọn ví như tự như chức năng của chaperon đi theo cặp vợ chồng trẻ: loại protein này có khả năng định khuôn cho cấu trúc không gian của các protein mới được tạo thành bằng cách bố trí tạm thời xung quanh chúng.

Tính độc đáo của chức năng tháp tầng của prion biểu hiện ở chỗ nó được đưa vào dung bèn ngoài tế bào và trong sự việc là tác dụng đó xảy ra trên một phân tử có cấu trúc sơ cấp giống như của phân tử tháp tầng. Mỗi phân tử PrP<sup>Sc</sup> là tháp tầng cho các phân tử PrP<sup>C</sup>. Sự biến đổi còn tiếp tục chứng nào còn các phân tử PrP<sup>C</sup>. Như vậy, protein PrP<sup>Sc</sup> được tạo thành theo hàm lôgarit. Hơn nữa, PrP<sup>Sc</sup> trở nên không nhạy cảm với các *proteinase*, điều đó giải thích là chúng tích tụ trong các mô thần kinh. Prion cũng kháng lại với hầu hết các chất khử trùng (formol), các chất tẩy rửa và các tia tử ngoại.

PrP<sup>C</sup> được mã hóa bởi một gen đã biết, mang trên nhiễm sắc thể 20. Người ta đã định tính được một gen tương tự trong mọi loài cao cấp và cả trong nấm Men. Gen tương ứng đúng với protein gây bệnh, vì người ta đã ghép nó với hệ gen chuột nhắt: các động vật chuyển

gen sẽ phát triển bệnh. Ngược lại, các thử nghiệm triệt bỏ gen trong các chủng chuột mang bệnh đã chứng tỏ rằng chuột không còn truyền bệnh nữa.

### 15.5.3c. Các bệnh do prion có nguồn gốc di truyền

Mười phần trăm các trường hợp bệnh Creutzfeld-Jacob là gia đình. Sự hiểu biết về cấu trúc của gen cho phép xác định bản chất của khoảng 20 đột biến gặp trong những gia đình có bệnh. Một đột biến điểm của codon 102 gây nên sự thay thế một prolin bởi một leucin đã được thấy trong trên 10 gia đình. Những gia đình khác cũng bị bệnh này cho thấy có sự chèn 144 đôi base vào chỗ codon 53 của gen. Các đột biến xảy ra trên những codon khác, đặc biệt là codon 129 và 217, đã được mô tả trong cùng bệnh này. Các protein được sản xuất từ những gen bị đột biến đã ngay lập tức có cấu trúc bất thường của PrP<sup>sc</sup>, từ đó xuất hiện bệnh sau một giai đoạn phát triển khá dài để protein bất thường tích lắng đọng trong hệ thần kinh. Các đột biến trên codon 178 chịu ảnh hưởng của nhiễm sắc thể của bệnh gắn với chứng thiếu ngủ tới tử vong.

### 15.5.3d. Bệnh do prion mắc phải

Về mặt thực nghiệm, người ta có thể truyền bệnh từ một con vật này sang con vật khác bằng cách dùng các vật liệu lây nhiễm. Cũng như vậy, việc truyền theo đường tiêu hóa giữa súc vật thuộc về các loài khác nhau cũng được xác nhận là có thể, nhưng bao gồm những giai đoạn ủ bệnh càng dài nếu các loài càng cách xa nhau. Nạn dịch ở nước Anh đặt vấn đề về khả năng lây truyền qua đường tiêu hóa của loài người, hiện nay chưa được giải quyết, cũng như khả năng có thể tiết trùng thực phẩm lúc này cũng tỏ ra hấp hên. Tuy nhiên, những trường hợp bệnh do prion gây nên ở con người hiện rất hiếm. Trong trường hợp bệnh kuru, rõ ràng có lây truyền qua đường thức ăn : bệnh đã được thanh toán bằng cách triệt bỏ truyền thống ăn não những người thân đã chết.

Còn có tranh luận về vấn đề có thể tồn tại những chủng prion khác nhau. Thực vậy, bệnh có thể có nhiều thể lâm sàng trong cùng một loài (các thể được chứng minh bằng thực nghiệm bởi những khác biệt về thời gian ủ bệnh tùy theo tác nhân được dùng). Người ta chưa thấy rõ tại sao cùng một protein lại có thể gây những thể khác nhau và nhận định đó đã tạm thời cung cấp lý lẽ cho những người đề xuất có sự tồn tại của những phân tử ADN hoặc ARN virus được che đậy rất kỹ trong prion. Có thể đã chứng minh rằng các chủng đó là từ sự tồn tại của nhiều cấu trúc lấy nhiễm của cùng một protein, mỗi cấu trúc sẽ tái tạo giống hệt chính nó khi tiếp xúc với  $PrP^c$  (liệu ứng thấp tầng).

Việc truyền lan bằng đường ngoài tiêu hóa tỏ ra dễ hơn. Người ta đã phát hiện các trường hợp bệnh Creutzfeld-Jacob xảy ra sau khi ghép màng cứng. Một số trường hợp bệnh Creutzfeld-Jacob xuất hiện ở trẻ em mắc chứng lùn được điều trị bằng cách tiêm hormon sinh trưởng chiết xuất từ não và tuyến yên người. Sự lây nhiễm có lẽ do sự có mặt bất ngờ của prion trong chế phẩm hormon vì mô thần kinh dùng để thực hiện chế phẩm này bị lây nhiễm nặng. Việc điều chế hormon bằng các phương pháp vật lý và hóa học đã làm lây nhiễm không thể xảy ra.

Trong điều kiện nhận thức hiện nay, làm thế nào để tái tạo hành trình sinh lý bệnh của prion mà hiện nay không điều trị được? Người ta chấp nhận rằng mỗi phân tử protein  $PrP^{sc}$ , trong hình thể bất thường của nó, có thể cố định trên một phân tử  $PrP^c$  và làm thay đổi cấu trúc chỉ bằng cách tiếp xúc, làm nó chuyển thành protein  $PrP^{sc}$ . Protein này, đến lượt nó, lại biến đổi các protein  $PrP^c$  mà nó gặp, thành protein  $PrP^{sc}$  có cấu trúc bất thường. Chúng ta đã thấy, khi nghiên cứu sự chuyển di truyền các kích thích hormon từ một thụ thể đến protein G bên cạnh và từ protein này sang *adénylat-cyclase*, ví dụ rằng hai protein lân cận có thể chuyển những thay đổi về cấu trúc của mình. Người ta nghi ngờ một hiện tượng tương tự trong trường hợp các prion. Số lượng các protein bị biến đổi sẽ tăng theo thời gian theo một hàm lôgarit. Cũng như vậy, các đợt biến xảy ra trên  $PrP^c$  cũng làm protein này mang cấu trúc  $PrP^{sc}$  mà không cần tiếp xúc với  $PrP^{sc}$ . Khi prion xâm nhập bằng đường ngoài tiêu hóa vào

một cá thể bình thường, nó sẽ dần dần trung tập các phân tử PrP<sup>C</sup> và chuyển chúng thành PrP<sup>Sc</sup> lây nhiễm. Thời gian cần thiết để xuất hiện các dấu hiệu lâm sàng của bệnh chỉ phụ thuộc vào số lượng các protein lây nhiễm ban đầu : càng nhiều thì thời gian ủ bệnh càng ngắn. Mọi việc trôi qua như thể các triệu chứng cần có một số lượng tối hạn nào đó của các prôtêin PrP<sup>Sc</sup> tích tụ trong não để xuất hiện. Trong trường hợp bệnh Gerstmann- Straussler-Scheinker, nhiễm sắc thể thân trội, đột biến của PrP<sup>C</sup> gây nên tích tụ PrP<sup>Sc</sup> theo cách xếp đặt kiểu mô học dạng tinh bột.

Con đường mà prion dùng để xâm nhập từ thức ăn vào cơ thể và từ đó vào não thì chưa được biết. Sự xâm nhập hành như chạm hơn so với đường ngoài tiêu hóa. Sự chạm chạm đó càng rõ nếu prion đến từ một loài càng xa. Prion có thể được mang bởi các tế bào lympho. Người ta tìm thấy chúng trong amidan, rồi trong máu. Cần tránh ăn lông, tuyến ức bê, lưỡi (mà nên lưỡi thường còn những hạch amidan). Một số nghiên cứu gợi ý rằng nhiễm khuẩn ở người cũng như ở cừu, với prion xảy ra thành dịch lưu hành địa phương mà các cơ chế bảo vệ miễn dịch hoặc viêm vẫn tồn tại. Có lẽ do sự giảm hệ bảo vệ đã giải thích sự xuất hiện bệnh.

---

## 15.8. CÁC BỆNH MẠCH MÁU NÃO

---

Thiếu máu cục bộ não cấp, hay nhũn não, là một bệnh hay gặp, chưa được biết rõ và khó điều trị. Nó là kết quả của huyết khối (sinh ra những nhồi máu thực sự) của các động mạch não là những động mạch không có nhánh nối giữa chúng nên không thể bỏ song để tưới máu cho toàn vùng. Các vị trí bị huyết khối liên quan đến một số điểm nhạy cảm ưu tiên (phụ thuộc vào giải phẫu hệ mạch). Chúng gây nên một số giãn mạch tại chỗ và thoát chất dịch (phù thần kinh đệm) bởi tích tụ ngoài tế bào các ion kali, điều đó lại làm tăng thiếu máu cục bộ theo một cái vòng luẩn quẩn. Các gốc tự do ôxy-hóa sẽ được tạo thành trong trường hợp bù oxy, đó là một phần. Các enzym tác dụng lên những phospholipid màng, nhất là *phospholipase A<sub>2</sub>*, được hoạt hóa. Từ đó

dẫn tới giải phóng acid arachidonic và hình thành các prostaglandin hoặc leucotrien làm rộng thêm ổ tổn thương và mang tới tính chất viêm. Cuối cùng, các hiện tượng hoại tử xuất hiện.

Bệnh là kết quả trực tiếp của sự tổn tại các tổn thương vừa xơ động mạch, của tăng huyết áp động mạch, cả hai cùng một lúc hoặc do vỡ phình mạch ở vùng vòng Willis. Rào chắn máu-não bị rối loạn. Một số tác giả cho rằng các tổn thương của hàng rào này có vai trò lớn trong quá trình sinh bệnh. Về thực nghiệm ở động vật, người ta thấy rằng tiêm các *enzym thủy phân protein* vào dòng máu sẽ gây nên những tổn thương mạch não ở con vật thí nghiệm cùng loại với những tổn thương nhũn não.

Một số gia đình nhạy cảm hơn nhiều so với gia đình khác về nhũn não. Họ bị hội chứng CADASIL (*cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy* = bệnh mạch máu não thể nhiễm sắc thể trội với nhồi máu dưới vỏ và bệnh chất trắng não). Bệnh được đặc trưng bằng các đợt tái phát, một số sút trí tuệ do mạch máu não, *l'adénome vasculaire* = đa nhồi máu, multi-infarct), các liệt sơ-một, thương xuyên migren, trầm cảm. Người ta đã chứng minh nguồn gốc di truyền của những trường hợp gia đình, các đột biến tác động tới những gen Notch. Gen Notch thứ nhất, phát hiện trong phôi thai của ruồi *Drosophila*, mã hóa một yếu tố phát triển phôi thai. Nó đóng làm điểm khởi đầu cho con đường phiên mã bao gồm nhiều yếu tố dẫn các thông tin tới tận nhân tế bào. Hệ thống tín hiệu Notch là cần thiết cho sự phát triển phôi thai. Về sau, người ta còn nhận thấy rằng vẫn yếu tố protein đó, rất được bảo tồn trong mọi loài, cũng tồn tại ở người, là nguyên ủy của hệ thống tín hiệu tế bào và đặc biệt kiểm soát sự phát triển của não. Trước hết, người ta phát hiện sự tổn tại của một số chuyển vị của gen Notch 1 trong các bệnh bạch cầu nguyên lymphô bào với lymphô bào T. Hiện nay người ta biết rằng con đường chuyển di truyền Notch cũng dính líu đến các cơ phong huyết gia đình. Nhiều gen Notch cũng tồn tại trên nhiễm sắc thể 19. *Notch 1* (mã hóa một thụ thể màng chứa rất nhiều mẫu hình tếp EGF và một miền tương tự như ankyrin trong phần ở bên trong tế bào) đã được biến đổi trong bệnh bạch cầu đó



trong khi Notch 3 có thể bị khuyết đoạn hoặc bị các đột biến vô nghĩa (non-sens) khác nhau trong bệnh động mạch gia đình. Notch 3 có thể là một gen triệt bỏ, ức chế các gen của preselin 1 và 2 cũng dính liú vào trong việc khởi phát các thể gia đình của bệnh Alzheimer có khởi đầu sớm.

Người ta có thể tự hỏi tại sao sự xuất hiện các triệu chứng bị chậm lại cho tới 45 tuổi và dẫn đến tử vong vào 65 tuổi. Bệnh này, không bao gồm các rối loạn kiểu vữa xơ động mạch hoặc bệnh mạch máu dạng bột, tác động lên các động mạch nhỏ ở não, trong đó, các cơ thành mạch bị thay đổi.

---

## 15.7. CÁC U ÁC TÍNH, CÁC BỆNH MẢNG NÃO, TỦY SỐNG VÀ CÁC DÂY THẦN KINH NGOẠI BIÊN

---

### 15.7.1. U

Các u có nguồn gốc khác nhau từ dây trục thần kinh, ngoại sinh như các u của xương sọ, hoặc nội sinh như các u màng não, các tế bào thần kinh đệm, các u có nguồn gốc mầm sinh, các u tuyến tủy hoặc tuyến yên, các u mạch và các di căn u. Trong số những u này, các u nguyên bào thần kinh đệm biểu hiện một ý nghĩa sinh học đặc biệt vì người ta có thể xác định trong tế bào của chúng các bất thường nhiễm sắc thể, đặc biệt là ở nhiễm sắc thể 7 (chỗ gen *erb-b* mã hóa cho yếu tố sinh trưởng EGF), nhiễm sắc thể 10 (chứa một kháng gen ung thư mã hóa cho *protein-tyrosin-phosphatase*), nhiễm sắc thể 12 (mang gen ung thư *gli* có vẻ độc hiệu cho u nguyên bào thần kinh đệm) và nhiễm sắc thể 22, chỗ của gen của thụ thể của PDGF). Người ta còn phát hiện các trường hợp u trung biểu mô ở các màng não.

### 15.7.2. Các bệnh màng não

#### 15.7.2a. Não úng thủy

Não úng thủy, một tràn dịch bất thường trong các màng não, thường kín đáo nếu không kèm theo các dấu hiệu tăng áp nội sọ. Nó

được gọi là hoạt động khi tiến triển tăng dần. Gọi là thông khi thường xuyên được tiếp tế bởi dòng chất dịch não tủy luôn đổi mới. Gọi là tắc khi không thể dẫn lưu. Trong trường hợp này, nó phụ thuộc vào các dị dạng bẩm sinh, vào xơ hóa sau viêm hoặc vào các u chèn ép. Trong hai trường hợp sau cùng này, nồng độ protein trong dịch não tủy sẽ tăng.

### 15.7.2b. Viêm màng não

Các viêm màng não nhiễm khuẩn thường khu trú trong khoang dưới màng nhện (viêm các màng não mỏng). Cấu trúc màng não là một loại vi khuẩn thường gặp nhất nhưng mọi loại vi khuẩn đều có thể là nguồn gốc của viêm màng não. Các thay đổi thành phần dịch não tủy là dấu hiệu trực tiếp của chuyển hóa vi khuẩn: glucose dịch não tủy giảm (vì vi khuẩn tiêu thụ glucose), protein dịch não tủy và lactat tăng, phản ánh sự cố mật của các vi khuẩn, tìm thấy các vi khuẩn trên kính hiển vi. Các vi khuẩn này có khả năng từ máu vào dịch não tủy. Rất có thể là một số chủng vi khuẩn tìm thấy trong số các thành phần của màng não một loại khác có thể dùng làm thụ thể cho chúng. Nhiễm khuẩn màng não gây nên một tình trạng viêm nhiễm với mức độ khác nhau. Trong trường hợp viêm màng não virus có dịch não tủy trong, các thay đổi hóa sinh của dịch không rõ rệt như trường hợp các viêm màng não, protein tăng cao nhưng các nồng độ glucose và acid lactic vẫn hầu như bình thường.

### 15.7.2c. Đau đầu

Đau đầu kèm theo viêm màng não, xuất huyết dưới màng nhện, các u não, hội chứng viêm lan toả. Nó là kết quả của những kích thích cơ học hoặc hóa học các cấu trúc nhạy cảm với đau, khu trú trong các màng não nội sọ. Đau nửa đầu (migren) phụ thuộc vào tính tăng nhạy cảm của các màng não. Kích thích thực nghiệm các xoang tĩnh mạch của màng cứng bằng cách tiêm các chất gây viêm đã kích thích các neuron tủy của cảm giác đau.

### 15.7.3. Các bệnh của tủy sống

#### 15.7.3a. Bệnh rỗng tủy sống

Rỗng tủy sống là một bệnh mạn tính, khu trú ở tủy và được đặc trưng về mặt giải phẫu bởi sự tồn tại các hang rỗng rức trong toàn tủy sống, thông với các màng não tủy và chứa đầy dịch não tủy. Bệnh khởi đầu bằng sự mất cảm giác xúc giác và đau các chi, rồi, khi bệnh lan tới các thừng trước, là rối loạn vận động, teo cơ. Bệnh học chưa được xác định. Người ta biết một vài trường hợp gia đình nhưng sự lưu chuyển di truyền chưa được xác lập.

#### 15.7.3b. Các bệnh khác của tủy

Bệnh xơ cứng cột bên teo cơ, trong nhiều trường hợp, trước hết là một bệnh của tủy. Chứng liệt hai chi dưới cơ cứng là một thực thể không đồng nhất, bao gồm các trường hợp gắn với nhiễm sắc thể X, một số trường hợp nhiễm sắc thể thân trội và sau cùng, một số trường hợp nhiễm sắc thể thân lặn. Bệnh biểu hiện ở các bất thường tăng lên dần về dáng đi, đôi khi kết hợp với các dấu hiệu tiểu não hoặc một viêm võng mạc sắc tố. Teo cơ nguồn gốc tủy bắt đầu từ tuổi ấu thơ bởi các teo cơ có khuynh hướng lan rộng. Khác với bệnh xơ cứng cột bên teo cơ, không có tổn thương trung tâm. Thể bệnh nặng nhất, bắt đầu từ trong bụng mẹ, được biết dưới tên bệnh Werdnig-Hoffmann. Hơn một nửa số trường hợp là di truyền nhưng sự truyền rất khác nhau, gắn với nhiễm sắc thể X, nhiễm sắc thể thân trội, nhiễm sắc thể thân lặn.

#### 15.7.3c. Bệnh học chấn thương

Các chấn thương tủy sống không phải là hiếm vì bộ phận này tương đối bị bộc lộ. Người ta đã nhận thấy là ngay lập tức sau một chấn thương tủy sống, các neuron bị thương đã tạo nên một protein ức chế, ngăn cản việc duy trì cuộc sống và sinh trưởng của các neuron. Protein này có tên là pNI 1 (neurite growth inhibitory protein 1 = protein ức chế sinh trưởng các neuron 1). Ở súc vật thí nghiệm (chuột cống), bởi tại chỗ kháng thể chống protein này sẽ lập

lại sinh trưởng các neuron: đó là một trợ giúp liền sẹo, người ta cũng thấy rằng các dẫn chất thuộc nhóm hóa học các phenylcyclidin thực hiện một tác dụng bảo vệ cứng loại. Đó là các chất ức chế của một trong số các thụ thể của glutamat, thụ thể KA, được hoạt hóa bởi kainat và quisqualat. Việc ứng dụng các dữ kiện này vào điều trị cho người, để thực hiện hơn là dùng không thể, đang được nghiên cứu thực nghiệm.

#### 15.7.4. Các bệnh thần kinh ngoại biên

##### 15.7.4a. Hội chứng Charcot-Marie và Tooth và các bệnh thần kinh có nguồn gốc di truyền.

Hội chứng Charcot-Marie là một bệnh di truyền nhiễm sắc thể thàn trội hoặc gắn với nhiễm sắc thể X, tùy trường hợp, gồm có các rối loạn hệ thần kinh ngoại biên, đặc biệt là các dây thần kinh vận động của cẳng chân và bắp chân, với teo cơ và biến dạng bàn chân. Thể bệnh I, gây mất myelin, khởi phát từ giữa 20 và 30 tuổi. Sinh thiết thần kinh cho thấy ~~myelin bị mất đi~~ các sợi thần kinh bị bệnh đã được thay thế bằng mô xơ. Thể bệnh II, gắn với giới tính, xuất hiện muộn hơn thể thứ nhất. Bệnh là do đột biến của connexin 32, protein xuyên màng khu trú tại các chỗ nối lồng lẻo giữa các tế bào thần kinh (không được nhầm lẫn với connectin, protein cấu trúc của cơ). Có lẽ có nhiều loại connexin, nơi chịu những đột biến sinh ra các rối loạn thần kinh gần giống nhưng riêng biệt. Như vậy, hội chứng Déjerine-Sottas, nhiễm sắc thể thàn lặn, bắt đầu từ thuở nhỏ, bao gồm không chỉ thoái hóa các dây thần kinh các chi như bệnh trên mà còn có tổn thương các cơ mắt. Một số rối loạn chuyển hóa porphyria có kèm theo các lắng đọng porphyrin trong cơ, do đó mà có các bệnh thần kinh ngoại biên.

##### 15.7.4b. Các bệnh thần kinh mắc phải

Kiểu bệnh thần kinh ngoại biên mắc phải là hội chứng Guillain-Barre có vẻ có nguồn gốc virus và đồng thời gặp ở thần kinh sọ não và ngoại biên. Nó liên quan đến các đối tượng thuộc mọi lứa tuổi với tỷ lệ mắc khoảng 1 trên 100000 người. Pha cấp tính kéo dài khoảng 3 tuần

lễ, sau đó hồi phục dần, xác nhận tính chất nhiễm khuẩn chu kỳ của bệnh. Người ta thấy có tạm thời trong máu các kháng thể kháng myelin, nghĩa là kháng protein P2 base hoặc kháng-galactocerebrosid, điều đó cho phép nghĩ rằng nhiễm khuẩn vi rút, xảy ra ở xa các dây thần kinh, được tiếp sức bởi một yếu tố tự miễn. Trong quá trình một hội chứng gần kể là Miller-Fisher, các rối loạn về mắt và mất điều hoà sẽ cộng thêm vào các dấu hiệu trên.

Nhiều thể bệnh hiếm hơn và kém điển hình hơn của các bệnh thần kinh ngoại biên đã được mô tả, như bệnh thần kinh cánh tay, độc trung bởi đau cơ dữ dội ở cánh tay mà một số trường hợp có thể có tính chất gia đình. Người ta cũng còn biết các bệnh thần kinh ngoại biên phụ thuộc vào vết đốt của bọ ve (bệnh Lyme), cũng như những bệnh thần kinh biến chứng của đái tháo, giảm năng tuyến giáp, chứng to cực, các bệnh mạch máu, suy thận, các kết tủa cryoglobulin, nhiều loại bệnh nhiễm khuẩn (bạch hầu, phong, viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn), các nhiễm độc asen, chì hoặc một số thuốc.

#### <http://www.sachtriv.com>

#### 15.7.4c. Các bệnh của hệ thần kinh tự động

Chứng hạ huyết áp tư thế đứng do thần kinh (hội chứng Shy-Drager), hiếm gặp, được đặc trưng bởi sự tổn tại của những thay đổi cực nhanh của huyết áp động mạch với việc giảm rất mạnh trong tư thế đứng. Bệnh thường kết hợp với hội chứng Parkinson. Nó phụ thuộc vào sự thoái hóa của các neuron trước bạch. Người ta chưa biết nguyên nhân của bệnh nhưng có thể loại trừ nguyên nhân di truyền. Những dạng khác của thoái hóa hạch giao cảm như chứng rối loạn thần kinh tự động gia đình, khởi phát từ tuổi nhỏ và có kèm theo các bất thường về phát triển và hành vi.

---

## 15.8. CÁC BỆNH TÂM THẦN

### 15.8.1. Chức năng tâm thần và hoá sinh

Các tiến bộ đạt được trong hiểu biết về trao đổi thông tin giữa những tế bào đang tồn tại trong mọi loại mô, kể cả những mô kém

hoạt động, đã dẫn tới việc đặt ra vấn đề sau: hoạt động của hệ thần kinh trung ương, trong các chức năng cao nhất về nhận thức và quan hệ có phụ thuộc vào các đối thoại giữa neuron hay không (nghĩa là phát các chất trung gian thần kinh và cố định chúng trên các thụ thể, là đưa vào hoạt động các hệ thống nội tế bào trong việc chuyển thông tin di truyền, và cuối cùng là phiên mã các gen đặc hiệu dẫn tới tổng hợp một số protein)? Nếu có trường hợp đó thì các bệnh tâm thần có phụ thuộc vào các đột biến, các bất thường trong chế tiết, các rối loạn về cố định các liên phân tử gắn (ligand) trên thụ thể của chúng hay không? Những hiện tượng rất đa dạng như ngôn ngữ, tư duy nhận thức, ý thức đạo đức, nhận thức về bản thân và về người khác, sự hình thành các hình ảnh và nhất là trí nhớ có thể quy về các quá trình đó được không?

Hiện nay đã thấy rõ rằng các neuron là nơi trao đổi thông tin được chuẩn bị tốt nhất trong cơ thể. Mô thần kinh chứa đựng các thông tin đa dạng nhất và nhiều nhất giữa các tế bào, hoạt động không ra khỏi mô thần kinh và vì thế được gọi là các trung gian thần kinh (bảng 1). Các hormon steroid đặc biệt, gọi là steroid thần kinh được hình thành trong các tế bào thần kinh đệm và tham gia vào việc kiểm soát biểu hiện của các gen của protein neuron, đặc biệt là các thụ thể màng. Một trong những lĩnh vực đáng chú ý nhất về hoạt động của não theo quan điểm hóa sinh là trí nhớ. Có những "phân tử trí nhớ" mang thông tin di truyền, chuyển giao không thay đổi từ thế hệ tế bào này sang thế hệ tế bào khác để đảm bảo tính liên tục. Vấn đề được đặt ra trong những năm gần đây là trí nhớ có trong não (và do đó là tư duy) được hỗ trợ bởi các phân tử ADN, ARN hay protein? Có lẽ không thể đưa ra định đề về sự tồn tại của những phân tử ADN-ký ức vì bộ gen không đủ để chứa một dự trữ đầy đủ các gen dành riêng cho việc này. Sự tồn tại của kho tư liệu các đoạn gen, kết nối như những đoạn gen mã hóa các phần khác nhau của chuỗi globulin miễn dịch đã bị thực nghiệm bác bỏ và, mặt khác, nó cũng không đầy đủ hơn để giải thích sự đa dạng của tư duy. Người ta cũng đã công bố các số đo nồng độ protein trong các phần khác nhau của não, có vẻ như được tăng thêm sau khi có kích thích cảm giác và giác quan. Dầu sao, các phương pháp đó rất cần sự khéo léo trong vận dụng vì sự

biến tính rất nhanh chóng của các thành phần trong não sau khi giết sống vật thí nghiệm, nên các kết quả, luôn ở giới hạn của tính có ý nghĩa, vẫn còn có thể tranh cãi lâu dài. Có vẻ là hoạt động của các neuron hoặc một nhóm neuron đã phát động các tổng hợp protein. Vào lúc này, người ta cho rằng việc đạt được một nhận thức mới đã tạo thành một con đường đối thoại bổ sung giữa các neuron, điều đó đã giả thiết có sự hình thành các thụ thể màng mới trong những tế bào dành để tiếp nhận thông tin. Như vậy, đây rõ ràng là một hiện tượng cấu tạo tổng hợp protein nhưng sự tổng hợp này cực kỳ bị giới hạn về số lượng cũng như về diện tích phân bố.

Một kỹ thuật mới thực hiện việc triệt bỏ gen cho phép thu được một dòng chuột nhất không có thụ thể của glutamat trong hồi hải mã. Các con chuột nhất này không thể tìm đường qua một mê cung trong khi những con bình thường học tìm rất dễ. Nhiều nhà nghiên cứu khác đã ghép cho chuột nhất một gen mã hóa một protein của hệ thống chuyển di truyền phụ thuộc vào calci, *kinase II calcium* và *calmodulin-dependent*. Trong cả trường hợp này, chuột học tập chậm hơn chuột bình thường. Nhiều nghiên cứu khác còn xét đến thụ thể của N-methyl-D-aspartat trong hoạt động của trí nhớ. Tất cả mọi điều đó đều tương thích với giả thiết về sự tạo thành các mạch kín mới giữa các neuron khi tiếp nhận một sự kiện ghi nhớ được. Neuron đáp ứng với con đường truyền mới này sẽ bắt đầu chế tạo một thụ thể mà trước đó nó chưa có và sẽ tiếp tục làm như thế chừng nào mà kỹ ức còn lưu lại. Trí nhớ sẽ có thể phụ thuộc vào các mạch vĩnh cửu giữa hàng ngàn neuron mà số lượng và các phối hợp sẽ đủ để bảo đảm các chi tiết và tính đa dạng của những kiến thức dự trữ được. Ngoài ra, như vậy sẽ giải thích được hiện tượng lâm dễ dàng cho trí nhớ bằng cách rèn luyện trí nhớ.

Các phương pháp vật lý cho phép xác lập các vị trí khác nhau trong não của các chức năng nhận thức khác nhau cho thấy rằng có sự chồng lên nhau giữa những chức năng này với các điện tích phân bố khác nhau của các loại chất trung gian thần kinh hoặc thụ thể của chúng. Việc phát hiện ra các peptid "đang thuốc phiện" là một câu chuyện đẹp cho thấy hoạt động não phụ thuộc đến mức nào vào cơ chế

hoá sinh : từ lâu, người ta đã tự hỏi morphin, chất giảm đau rất quan trọng nhưng không may lại nguy hiểm vì nguy cơ gây nghiện đã gắn với những phân tử nào của não. Năm 1973, nhờ một chất đồng đẳng tổng hợp của morphin, naloxon, được đánh dấu bằng một đồng vị phóng xạ, người ta đã phân lập được các thụ thể màng của morphin. Khi đó người ta tự hỏi cái gì có thể là chất kết nối (ligand) sinh lý của thụ thể này vì morphin là một chất từ thực vật không có trong não động vật. Khi đã chuẩn bị thụ thể, người ta đã tìm cái mà nó gắn trong các chiết xuất não và tìm thấy các peptid có cấu trúc không gian lặp lại một số đặc điểm của phân tử morphin. Đó là các peptid "dạng thuốc phiện", các enkephalin và các endorphin, dẫn xuất của các sản phẩm thủy phân protein của pro-opio-melanocortin, tiền chất của chúng trong một số neuron, trong khi ở vùng dưới đồi, nó là tiền chất của ACTH.

Kể từ đó, số các thụ thể morphin đã tăng lên vì người ta đã biết các typ  $\mu$ ,  $\delta$  và  $\kappa$ . Bằng phương pháp triệt bỏ, người ta đã loại bỏ được gen của thụ thể  $\mu$  ở chuột : khi thiếu vắng thụ thể đó, tác dụng giảm đau cũng bị triệt tiêu, tác dụng gây nghiện cũng vậy.

### 15.8.2. Một số luận cứ khác để xác lập cơ sở hóa sinh của bệnh tâm thần

Các tác dụng không thể tranh cãi của nhiều chất hóa học hoặc sinh học trên hoạt động của não đã cung cấp chứng cứ, nếu vẫn còn cần, cho giả thuyết về hoạt động hóa sinh gắn với hoạt động của não. Trước hết người ta có thể nhắc tới các tác dụng gây ngủ hiện đang được nghiên cứu, tác dụng của nhiều loại nọc nhện, đặc biệt là tác dụng trên các kênh ion của neuron.

Các chất độc trên não, chính bởi cách tác dụng của chúng, đã xác nhận sự hiện diện của các cơ chế hóa sinh là cơ sở của quá trình hình thành tư duy. Não của những người nghiện thuốc lá có những đặc điểm hóa sinh đáng chú ý. Khói thuốc lá hình như có tác dụng cộng dồn theo thời gian. Định lượng tiến hành trong não cho thấy có sự giảm tới 40% hoạt động của *monoamin-oxylase B*, enzym này dùng



để phá hủy dopamin. Do đó làm gia tăng lượng dopamin có mặt với những liên quan của nó tới hoạt động của hệ thống giải phóng dopamin. Nồng độ thấp nicotin làm tăng trí nhớ bằng cách hoạt hóa các truyền dẫn qua synap. Trong quá trình bệnh Alzheimer, nó tác dụng theo hướng ngược lại với cùng một cơ chế. Việc hút thuốc lá làm giảm nguy cơ bệnh Parkinson.

Các thuốc an thần, là những chất chống giải phóng dopamin, thường chống cả giải phóng noradrenalin và serotonin, do tác dụng rất rộng trên tính khí và hành vi, cho thấy rõ sự vào cuộc của nhiều loại thụ thể của các hệ thống khác nhau đó trong những hiện tượng tâm thần. Các chất chống trầm cảm tác dụng tùy theo trường hợp trên các thụ thể của noradrenalin hoặc serotonin. Lithium, về mặt hóa sinh, được coi như có tác dụng ức chế lên sự thoái hóa của inositol-triphosphat dẫn tới tích tụ chất thông tin thứ hai này trong các tế bào. Trong tâm thần học, lithium được biết bởi tác dụng chữa khỏi các tình trạng tăng kích động. Tuy nhiên, không có vẻ là cơ chế tác dụng vẫn như nhau trong trường hợp thui nghiêm hóa sinh vì trong những trường hợp ~~hội chứng躁狂症~~ những liều rất nhỏ.

Lợi ích của những tiến bộ trong kiến thức về các cơ chế hóa sinh giải thích các hiện tượng não là ở chỗ nó mở ra những con đường điều trị mới.

### 15.8.3. Loạn tâm thần hưng-trầm cảm

Các loạn tâm thần lưỡng cực hay hưng-trầm cảm được đặc trưng bởi sự luân phiên giữa trầm cảm và hưng phấn. Một nghiên cứu về liên quan di truyền trên những gia đình bệnh nhân trong quần thể Amish, những người Mỹ có cuộc sống tập thể rất hẹp, trước hết đã cho thấy có liên quan với một điểm của nhiễm sắc thể 11, gần với gen của *tyrosin-hydroxylase*, enzym tham gia vào con đường sinh tổng hợp các catecholamin. Các kết quả này không được xác nhận.

### 15.8.4. Tâm thần phân liệt

Bệnh tâm thần phân liệt là một hội chứng trong đó sự hình thành tư duy và xúc cảm bị đứt đoạn. Các triệu chứng rất rộng và đa

dạng, liên quan đến tri giác (ảo giác), suy luận (ảo tưởng), sự chặt chẽ của tư duy, của lời nói (phi lô-gích), sự rõ ràng của tư duy và của lời nói (rối loạn hình thức của tư duy), hoạt động vận động (căng trướng lực), các biểu hiện cảm xúc (giảm năng lực xúc cảm), ý chí thực hiện bị triệt tiêu, sự thoải mái xúc cảm biến mất. Sự phân bố các triệu chứng tùy theo từng bệnh nhân và không một triệu chứng nào có tác dụng xác định bệnh.

Chứng tự kỷ, đôi khi xuất hiện ở trẻ nhỏ (4 trẻ trên 10000) đã tỏ ra, nhờ các nghiên cứu về mối liên kết di truyền, có quan hệ với chứng u xơ thần kinh và chứng xơ cứng củ. Các bất thường của ba bệnh đó liên quan đến một gen mang trên nhiễm sắc thể 17. Rất nhiều nghiên cứu về liên kết cũng cho thấy rằng bệnh tâm thần phân liệt, trong toàn bộ tính chất phức tạp của nó, có thể gắn với những đột biến của gen của thụ thể D5 của dopamin, khu trú trên nhiễm sắc thể 4. Và lại, mật độ các thụ thể D2 tăng lên ở những đối tượng tiếp xúc tốt (hoà đồng), ít hơn ở những đối tượng "tách biệt" (tự kỷ), ở những người này, người ta đã đo được một số thụ thể đó trong nhân vỏ não. Nhiều nhà nghiên cứu khác đã cho thấy có liên kết giữa tâm thần phân liệt và một gen khu trú trên nhiễm sắc thể 22, trong vùng q12-q13. Bản thân gen và thậm chí cả protein có liên quan cũng không phát hiện được. Tất cả điều đó cho thấy sinh lý bệnh học của bệnh rất phức tạp.

Người ta cũng định lượng dopamin có trong máu lưu thông ở những đứa trẻ tự kỷ: nồng độ của nó giảm. Ngược lại, nồng độ của các dẫn xuất của nó, 3-methoxy-tyramin và noradrenalin lại tăng. Có vẻ là lý thuyết giải phóng dopamin không đủ để giải thích mọi triệu chứng của tâm thần phân liệt. Một bất thường trong chức năng của các neuron giải phóng glutamat có thể bổ sung vào đó. Người ta gợi ý rằng thụ thể của glutamat- phụ thuộc- kainat đã có mặt với số lượng cao bất thường trong các thùy trước trán. Người ta biết rằng loại thụ thể này có thể chuyển các tác dụng độc, hoại tử vào các neuron mang chúng.

### 15.8.5. Động kinh

Động kinh là một tập hợp bệnh rất phổ biến (1/200 người) và có căn nguyên khác nhau. Một số dạng có bản chất di truyền. Các gen mang đột biến đôi khi có thể phát hiện được bằng các phương pháp di truyền trên nhiều nhiễm sắc thể 20q, 6p, 21q22, 9q, 11q, nhưng bản chất của các gen bị đột biến chưa được xác lập. Giả thuyết cho rằng các gen này mã hóa cho các protein dùng làm thụ thể của glutamat hoặc các protein-kênh của kali đã được đưa ra. Trong những trường hợp hay gặp, các cơn động kinh theo sau một chấn thương sọ não để lại một sẹo trong mô thần kinh. Trong mọi trường hợp, vấn đề điểm khởi đầu của mỗi lần co giật đã được đặt ra. Sẽ có một sự đồng bộ bất thường và một khuếch đại các truyền lan của luồng thần kinh bắt đầu từ một nhóm neuron ban đầu. Sự phóng quá mức có thể được truyền đi bởi sự giải phóng glutamat, có lẽ do hoạt hóa các thụ thể của nhóm nhỏ nhạy cảm với kainat. Người ta cũng chấp nhận rằng sự thoái hóa xơ cứng của một phần hồi hải mã (sừng Ammon) là gắn với động kinh cơn lớn, nhưng nguyên nhân hay kết quả của bệnh. Với chuột nhắt, người ta đã xác lập rằng việc phá hủy thực nghiệm gen của thụ thể vi tiểu thể của inositol-triphosphat, khu trú chủ yếu trong hồi hải mã, có thể gây nên các cơn động kinh.

### 15.8.6. Hội chứng Gilles de la Tourette

Hội chứng này được đặc trưng bởi sự xuất hiện các chứng máy cơ vận động và phát âm nữa chủ ý mạn tính ngay từ thuở nhỏ. Bệnh được di truyền theo nhiễm sắc thể thân trội với tần số biểu hiện không hoàn toàn, chỉ tác động tới một gen. Tác dụng điều trị của các chất đối kháng thụ thể D2 của dopamin (haloperidol và pimozid) và tác dụng làm tăng thêm của các đồng vận của nó (L-DOPA và methyl-phanidat) đã lôi kéo sự chú ý đến thụ thể này. Dù chưa tìm được đột biến của thụ thể này, người ta đã xác định được sự phân bố bất thường trong nhân đuôi của nó, khác nhau tùy đối tượng, có lẽ đã giải thích sự biến thiên kiểu hình của bệnh. Có thể nó cũng liên quan đến hội chứng tự kỷ.

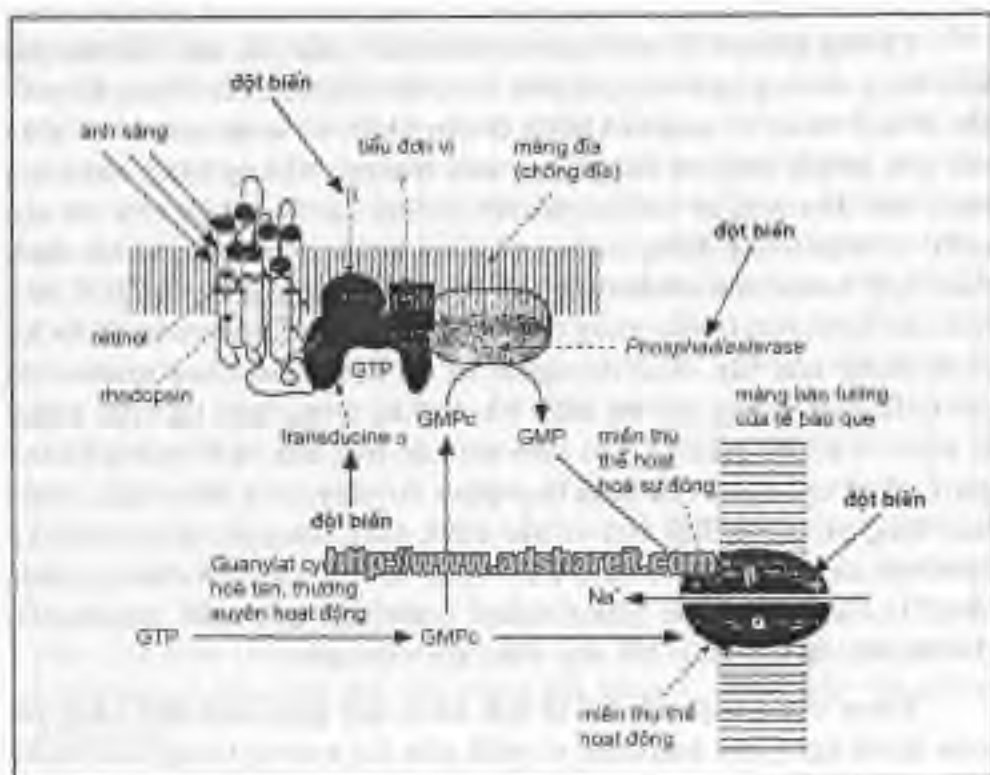
## 15.9. CÁC BỆNH CỦA GIÁC QUAN

### 15.9.1. Các bất thường của mắt (nhãn cầu)

Chứng glôcôm là một nguyên nhân hay gặp của mù. Glôcôm góc mở, dạng thường gặp nhất, chiếm tới 1 đến 2% quần thể trên 40 tuổi. Đó là một bệnh di truyền không thuận nhất, có lẽ do tương tác giữa các gen bị đột biến và các yếu tố môi trường. Những bệnh nhân mà bệnh bắt đầu sớm có kiểu di truyền nhiễm sắc thể thân trội với tần suất di truyền lớn. Bằng những phương pháp di truyền, đã xác định được một locus trên nhiễm sắc thể 1 và tương ứng với gen TIGR, mã hóa cho một protein của vùng bề mặt của nếp thể mi, nơi có bộ phận lọc dịch màng não tủy. Sau đó người ta đã xác nhận rằng protein đó chính là chất mang các đột biến khác nhau trong một loạt đối tượng bị bệnh. Các đột biến đó, khi biến đổi cấu trúc của chất trong không gian, đã có thể ngăn cản hoặc làm giảm đường ra của thủy dịch, do đó làm tăng nhãn áp. Rất thú vị khi chẩn đoán bằng các phương pháp sinh học phân tử vì ~~tiền phòng và điều trị~~ có thể điều trị được bằng thuốc hoặc bằng phẫu thuật trước khi gây nên những tổn thương không thể phục hồi cho thần kinh thị giác.

Viêm võng mạc sắc tố là một bệnh hay gặp, khởi đầu bằng rối loạn thích nghi, mù ban đêm và mất nửa thị trường trong tuổi thiếu niên. Liệu pháp có hiệu quả là phối hợp liều cao vitamin A với vitamin E. Bệnh thuộc loại đa gen, có thể phụ thuộc vào các đột biến nhiễm sắc thể thân trội hoặc lặn hoặc có thể gắn với nhiễm sắc thể X. Đã tìm thấy những đột biến ở bệnh nhân trong ít nhất 7 gen. Các đột biến gen của rhodopsin, thường là những đột biến vô nghĩa (non-sense), là hay gặp nhất. Các đột biến khác liên quan tới các đơn vị nhỏ  $\alpha$  và  $\beta$  của phosphodiesterase di hóa GMPc, đơn vị nhỏ  $\beta$  của protein kênh của các estion duy trì sự phân cực của màng các tế bào que. Hình 2 nhắc lại vai trò của các protein khác nhau trong hiệu tượng thị giác. Các đột biến của những protein cấu trúc duy trì thụ thể photon (photo-thụ thể) tại chỗ trong đoạn ngoài của tế bào que, peripherin và protein màng 1, cũng chịu trách nhiệm một phần trong các trường

hợp đó. Các đột biến của myosin VIIa, protein cơ mặt trong tế bào que và tai ngoài, gây nên hội chứng Usher, viêm võng mạc sắc tố kết hợp với điếc nặng.



Hình 15.2. Vị trí các đột biến giải thích sự xuất hiện một viêm võng mạc sắc tố

**Teo thần kinh thị giác của Leber** là một bệnh vi động mạch quanh gai thị với mất thị giác hai bên đột ngột do phá hủy thần kinh thị giác. Từ di truyền theo mẹ (ty lạp thể), nó phụ thuộc vào các đột biến có thể xâm phạm vào một trong những đơn vị protein nhỏ của chuỗi mang electron. Một dạng thoái hóa võng mạc phụ thuộc vào việc chèn một polyglutamin nở rộng trong một protein nhân tế bào, 130 kDa, có chức năng chưa được biết. Bệnh đục nhân mắt là do những thay đổi tinh chu kỳ và tính điều hoà của các phân tử sợi tạo thành nhân mắt, hoặc do sự xâm nhập nhân mắt của các gốc phân tử

mà bình thường không có mặt hoặc có rất ít. Nhiều bệnh có biến chứng đục nhân mắt. Người ta cho vai trò quan trọng trong tác dụng độc là các gốc tự do oxy-hóa có thể được tạo thành dễ dàng trong cơ quan tiếp nhận trực tiếp oxy từ môi trường, có thể dưới tác dụng của các phản ứng quang-hóa. Người ta còn biết một số trường hợp đục nhân mắt gia đình có gen gắn với nhiễm sắc thể X.

### 15.9.2. Bất thường của bộ máy thính giác

Người ta đã mô tả những trường hợp di truyền về dị dạng của các vành bán khuyên hoặc của túi nhỏ. Các trường hợp này đã được nghiên cứu tốt hơn trên các mô hình súc vật so với trên người. Một số rối loạn chức năng di truyền tác động lên cơ quan Corti.

<http://www.adshareit.com>

<http://www.adshareit.com>

# PHỤ LỤC

<http://www.adshareit.com>



<http://www.adshareit.com>

## Phụ lục 1

# GỐC TỰ DO VÀ SỰ PEROXY HÓA LIPID TRONG SINH HỌC TẾ BÀO

Lê Đức Trình

Nếu oxy ở khí quyển quan trọng và cần thiết cho sự sống của mọi loài động vật trên trái đất, trong đó có người (trừ một số sinh vật yếm khí), thì trái lại, oxy cũng có tác dụng độc hại đối với cơ thể. Tính chất đối lập của oxy nói trên có thể được giải thích qua cấu trúc điện tử của phân tử oxy ( $O_2$ ). Quá trình hóa sinh của oxy có thể tạo ra những phân tử trung gian, rất hoạt động, tức các gốc tự do. Những tính chất hóa sinh của oxy càng ngày càng gắn liền với sự có mặt của các gốc tự do được <http://www.vietpharm.com>

Tác dụng của các gốc tự do là nguyên nhân của nhiều quá trình bệnh lý: rối loạn về phổi, viêm, ung thư v.v... Gốc tự do, không những tác động lên phospholipid màng, mà nó còn làm tổn hại lên những acid nucleic, gây nên một số bệnh, tác động lên quá trình lão hóa.

Chương này giới thiệu tổng quát về **Hóa Sinh của các gốc tự do**, tính độc hại của nó, cũng một số cơ chế bảo vệ của cơ thể nhằm chống lại tác dụng độc hại của các gốc tự do.

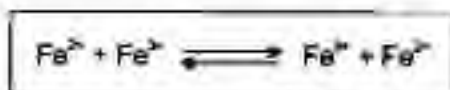
## 1. NHỮNG KHÁI NIỆM MỞ ĐẦU

### 1.1. Phản ứng oxy hóa khử

Sự tạo thành ion là kết quả của sự tách một (hoặc nhiều) điện tử từ một phân tử hoặc một nguyên tử mà một số có tính chất nhường điện tử. Những chất có khả năng cung cấp điện tử được gọi là **chất khử**. Những chất nhận điện tử gọi là **chất oxy hóa**. Quá trình vận

chuyển điện tử nói trên tương ứng với **hiện tượng oxy hóa khử**. Quá trình này có vai trò rất quan trọng trong sinh học. Ví dụ, ion sắt hai ( $Fe^{2+}$ ) có thể nhường một điện tử để trở thành ion sắt ba ( $Fe^{3+}$ ). Người ta gọi  $Fe^{2+}$  là chất khử và nó bị oxy hóa thành  $Fe^{3+}$  trong quá trình này. Ngược lại,  $Fe^{3+}$  là chất oxy hóa, nó có thể nhận một điện tử để trở thành  $Fe^{2+}$  (Hình PL 1.1).

Như vậy, thuật ngữ khử có nghĩa là có thể giảm hóa trị (tức giảm điện tích dương của một ion) bằng cách nhận một điện tử. Hai quá trình trên bao giờ cũng đi kèm nhau, vì vậy gọi gộp lại là quá trình oxy hóa khử.



Hình PL 1.1. Oxy hóa khử những ion sắt hai và sắt ba

## 1.2. Định nghĩa gốc và gốc tự do

<http://www.nhacnhi.com>

### 1.2a. Gốc

Người ta định nghĩa gốc (radical) là một phần của phân tử. Ví dụ:  $-CH_3$  là gốc methyl, gốc này thường gặp trong hóa sinh. Gạch nối ở phía trái của carbon là ký hiệu của liên kết đồng hóa trị của các hợp chất hữu cơ khác nhau. Nếu gốc  $-CH_3$  liên kết với một nguyên tử hydro, carbon này có tên là methan ( $CH_4$ ). Những dẫn xuất của methan như  $CH_3Cl$  (methyl chlorur),  $CH_3I$  (methyl iodur) đều có phần giống nhau, đó là gốc methyl. Những gốc ethyl, benzyl, peptidyl v.v... có phần tử lớn hơn.

### 1.2b. Gốc tự do

Những gốc tự do (radicaux libres) gồm một nhóm phân tử nhỏ (tiểu phần) khác, ít phổ biến hơn. Gốc tự do được đặc trưng bởi sự có mặt của những điện tử độc thân ở quỹ đạo ngoài cùng. Do vậy gốc tự do rất không vững bền. Đặc tính này làm cho gốc tự do có hoạt động rất mạnh, nó có khuynh hướng lấy một điện tử khác của một tiểu

phần bên cạnh để ghép đôi điện tử độc thân của mình. Tiểu phần bị mất điện tử lại trở thành một gốc tự do, và tác dụng cứ lan truyền. Đó là nguồn gốc của những chuỗi phản ứng gốc.

Gốc tự do có đời sống rất ngắn (khoảng phần nghìn của giây). Sự không vững bền làm cho một số gốc tự do rất độc đối với mô sống, huỷ hoại mô. Phải tới cuối năm 1960, người ta mới bắt đầu chú ý tới vai trò của gốc tự do trong phản ứng giữa oxy và các chất sống.

Ký hiệu gốc tự do là một chấm ở trên, phía bên phải của công thức hóa học, ví dụ:  $R^{\bullet}$  (dấu chấm chỉ một điện tử độc thân). Một số gốc tự do mang điện tích vì chúng đã kết hợp với một điện tử phụ. Người ta ký hiệu những gốc tự do này bằng  $R^{\cdot-}$ , dấu - chỉ anion (cũng có sách ký hiệu hơi khác, ví dụ:  $R^{\bullet-}$  hoặc  $R^{\ominus}$ ).

Một số nhóm gốc tự do có vai trò quan trọng trong sinh học, đó là những dẫn xuất của oxy, do đó có tên là gốc tự do của oxy (radicaux libres oxygénés). Những gốc tự do này được tạo thành tương đối dễ dàng: ở đâu có những phân tử oxy ( $O_2$ ) cùng những điện tử chuyển động, ở đó có sự tạo thành gốc tự do của oxy. Một điện tử kết hợp với một phân tử oxy ( $O_2$ ) tạo thành gốc superoxyd ( $O_2^{\cdot-}$ ), chất đầu bảng của phản ứng (hình PL 1.2). Tên superoxyd, thực ra "vô nghĩa" vì không có gì là siêu (super), và cũng không phải là một oxyd, nhưng vì người ta quen gọi như vậy.

Thực ra gốc tự do của oxy, bản thân nó ít độc, nhưng trong một số trường hợp, gốc tự do của oxy biến thành một gốc tự do của oxy khác, rất độc đối với mô, đó là gốc tự do hydroxyl ( $OH^{\cdot}$ ). Không nên nhầm lẫn gốc  $OH^{\cdot}$  với một gốc hydroxyl thường ( $-OH$ ), gốc  $-OH$  có cấu trúc gần giống, nhưng vững bền, tham gia vào nhiều phản ứng hóa học. (Cần chú ý, để chỉ phân biệt gốc tự do với gốc thường, nhất thiết phải ghi tính từ "tự do" và ký hiệu bằng một chấm ( $\cdot$ ) gần công thức.

## 2. NHỮNG PHẢN ỨNG TẠO THÀNH GỐC TỰ DO

### 2.1. Phản ứng tạo thành gốc tự do cần enzym

Bình thường, trong chuỗi hô hấp tế bào, phản ứng khử một phân tử oxy ( $O_2$ ) tới nước ( $H_2O$ ), cần 4 điện tử (Hình PL 1.3). Sản phẩm thứ

nhất là anion superoxyd ( $O_2^{\cdot -}$ ) và sản phẩm thứ ba là gốc hydroxyl ( $OH^{\cdot}$ ).  $O_2^{\cdot -}$  và  $OH^{\cdot}$  đều là những gốc tự do vì chúng có điện tử độc thân ở quỹ đạo ngoài cùng. Sản phẩm thứ hai là peroxyd hydrogen ( $H_2O_2$ ). Nếu cả phân tử oxy và nước tương đối vững bền, không hoạt động, thì ba sản phẩm trung gian nói trên rất hoạt động. Chúng có thể tác dụng dễ dàng với những phân tử sinh học: lipid, protein và acid nucleic, ảnh hưởng tới chức năng sinh học của các phân tử trên và có tác dụng độc hại.

Trong điều kiện sinh lý bình thường, cytochrom C oxydase của chuỗi hô hấp tế bào chuyển hóa tới 98% hoặc hơn nữa oxy của cơ thể, khử oxy thành nước và không tạo thành sản phẩm khử oxy trung gian.

Tuy nhiên có một số enzym có thể tạo thành những sản phẩm khử trung gian:

### 2.1a. Flavin oxydase

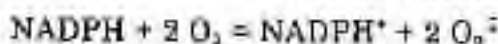
Nhiều tế bào chứa Flavin oxydase (ví dụ: glucose oxydase), enzym này khử  $O_2$  th

### 2.1b. Xanthin oxydase

Xúc tác phản ứng oxy hóa hypo-xanthin thành xanthin và acid uric nhờ oxy (hình PL 1.5), tạo thành  $H_2O_2$  và gốc superoxyd ( $O_2^{\cdot -}$ ). Tuy nhiên, rất may, phản ứng trên ít xảy ra.

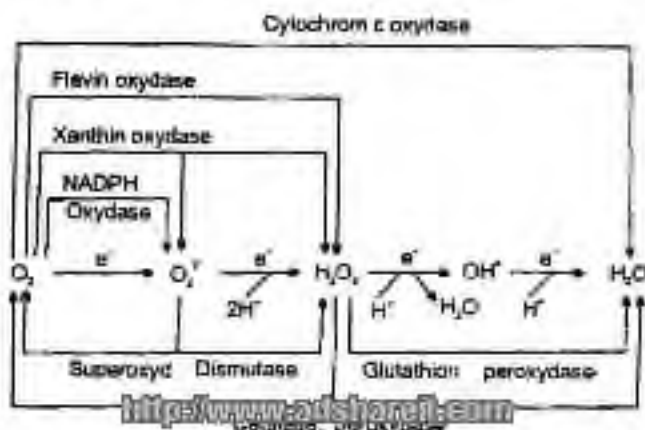
### 2.1c. NADPH oxydase

Một flavoprotein ở màng ngoài của bạch cầu da nhân và các thực bào, xúc tác sự tạo thành  $O_2^{\cdot -}$  từ  $O_2$  với sự có mặt của NADPH từ sự phân huỷ glucose theo con đường pentose phosphat:



Không có enzym nào được biết tạo ra gốc hydroxyl ( $OH^{\cdot}$ ), nhưng nó có thể được tạo thành ở tế bào từ những phản ứng không cần enzym (xem phần sau).

Hầu hết các tế bào có những enzym phân huỷ các sản phẩm khử oxy trung gian để bảo vệ tế bào. Trong số các enzym này, enzym được biết lâu nhất và nhiều nhất là catalase và peroxydase. Những enzym này phân huỷ  $H_2O_2$  thành oxy và nước. Một enzym khác: glutathion peroxydase, cũng phân huỷ  $H_2O_2$  thành  $H_2O$ . Superoxyd dismutase (SOD) xúc tác chuyển hai gốc  $O_2^{\cdot -}$  thành một phân tử  $O_2$  và một phân tử  $H_2O_2$  (xem mục 4.1)



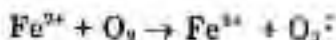
Hình PL 1.2. Một số phản ứng oxy hóa khử của oxy xúc tác bởi enzym

## 2.2. Phản ứng tạo thành gốc tự do không cần enzym

Các gốc tự do cũng có thể được tạo thành từ những phản ứng không cần enzym. Quá trình xảy ra ở tế bào sống trong điều kiện sinh lý bình thường hoặc bệnh lý. Một số kim loại có hóa trị thay đổi có thể nhận hoặc cho điện tử độc thân, xúc tác sự tạo thành các gốc tự do.

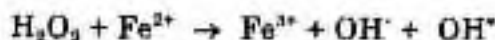
### 2.2a. Tạo thành anion superoxyd.

Một số ion sắt hai ( $Fe^{2+}$ ) tác dụng nhanh chóng với oxy, chuyển thành sắt ba ( $Fe^{3+}$ ) và gốc superoxyd ( $O_2^{\cdot -}$ ). (Hình PL 1.3)

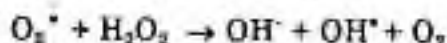


2.2b. Tạo thành gốc hydroxyl (OH<sup>\*</sup>)

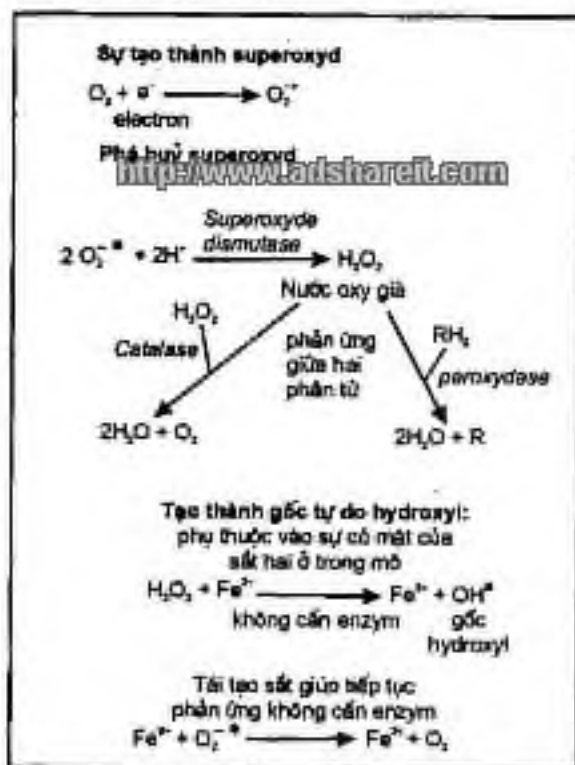
Gốc OH<sup>\*</sup> được tạo thành từ phản ứng Fenton: H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> tác dụng với sắt hai, ion Fe<sup>2+</sup> thường xuyên có ở tế bào do được giải phóng từ hemoglobin.



Gốc OH<sup>\*</sup> cũng có thể được tạo thành từ phản ứng Haber Weiss, phản ứng này được xúc tác mạnh bởi sắt.



Đó là phản ứng chính tạo thành gốc OH<sup>\*</sup>. Phản ứng xảy ra ở tế bào, trong một số trường hợp bệnh lý như trong hội chứng thiếu máu cục bộ-tươi máu lại (Hình PL1.5).



Hình PL 1.3. Sự tạo thành gốc tự do của oxy và gốc tự do hydroxyl

## 2.3. Peroxy hóa lipid

Peroxy hóa lipid (lipoperoxidation) là một quá trình thường xuyên, có ở mọi nơi, xảy ra cùng một lúc nhờ những phản ứng được xúc tác bởi enzym, cũng như tự phát dưới dạng một chuỗi phản ứng gốc. Sự peroxy hóa lipid nhờ enzym, cần thiết đối với cơ thể, tạo ra những eicosanoid có hoạt động sinh học và những sản phẩm gốc của oxy, những sản phẩm này có tác dụng diệt khuẩn ở những ổ nhiễm khuẩn. Ngược lại, peroxy hóa lipid tự phát tỏa ra có hại trong điều kiện sinh lý bình thường. Peroxy hóa lipid tự phát phần ánh tính độc hại của oxy.

Peroxy hóa lipid xảy ra chủ yếu với acid béo chưa bão hòa, có nhiều dây nối đôi, tự do hoặc trong cấu trúc lipid của màng tế bào.

### 2.3a. Peroxy hóa lipid xúc tác bởi enzym. Sự tạo thành những eicosanoid

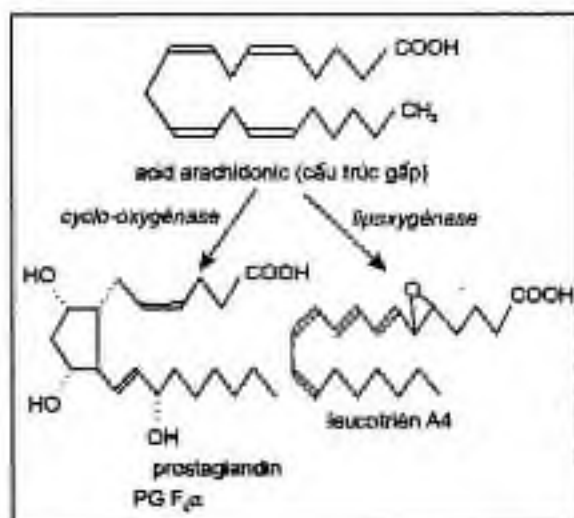
Người ta gọi eicosanoid (từ chữ Hy Lạp eicosa là 20) là những hợp chất được tạo thành từ acid arachidonic, một acid béo có 20 carbon và 4 dây nối đôi. Acid arachidonic là cơ chất của hai loại enzym: cyclooxygenase và lipoxygenase. (Hình PL 1.4)

\* Peroxy hóa acid arachidonic nhờ cyclo-oxygenase, với sự có mặt của  $O_2$ , tạo thành những peroxyd nội sinh (endoperoxyd):  $PGG_2$  rồi  $PGH_2$ . Những sản phẩm này lại chuyển thành những peroxyd nội sinh có hoạt động sinh học rất mạnh như:

- Các prostaglandin (PG) có tác dụng hormon rất phức tạp.
- Các thromboxan  $A_2$  ( $TXA_2$ ), một chất kết tập (agregat) tổng hợp bởi tiểu cầu.
- Prostaglandin ( $PGI_2$ ), một chất chống kết tập (antiagregat) tạo ra bởi nội mô mạch.

\* Enzym thứ hai, lipoxygenase, chuyển acid arachidonic thành các leucotrien (LT). Những leucotrien có vai trò quan trọng ở những phản ứng viêm.





Hình PL 1.4. Acid arachidonic là cơ chất tạo thành các prostaglandin và leukotrien

### 2.3b. Peroxy hóa lipid <http://www.adshareit.com>

Peroxy hóa lipid tự phát (lipoperoxydation spontanée) là một quá trình oxy hóa có hại, xảy ra chủ yếu lên acid béo chưa bão hòa, có nhiều dây nối đôi. Quá trình gồm một loạt phản ứng gốc, thực hiện qua ba giai đoạn (giai đoạn khởi đầu, lan truyền và kết thúc) dẫn đến những sản phẩm:

- Gốc tự do của acid béo chưa bão hòa ( $L^*$ ).
- Gốc peroxy ( $LOO^*$ ) do kết hợp  $L^*$  với  $O_2$ .
- Hydroperoxyd lipid ( $LOOH$ ): gốc  $LOO^*$ , đến lượt nó, tác dụng với một phân tử acid béo chưa bão hòa khác ( $LH$ ), tạo thành hydroperoxyd lipid ( $LOOH$ ) không bền vững.
- Những aldehyd phát sinh từ sự peroxy hóa lipid.

Những sản phẩm phát sinh từ sự peroxy hóa lipid làm tổn hại màng tế bào, những bào quan, những protein, nhất là các enzym và bộ gen.

### 3. ĐỘC TÍNH CỦA CÁC GỐC TỰ DO VÀ NHỮNG PEROXYD

Các gốc tự do trở nên độc hại khi nó được sản sinh quá nhiều, vượt khả năng kiểm soát của hệ thống bảo vệ của cơ thể. Nó gây rối loạn sự hằng định nội môi, phá huỷ lipid màng và cấu trúc của ADN.

#### 3.1. Tác dụng làm rối loạn hằng định nội môi

Cơ thể, rối loạn quan trọng nhất đối với sinh lý tế bào gây ra bởi các gốc tự do là những rối loạn về sự hằng định nội môi nội bào của  $Ca^{2+}$  và  $Na^+$ . Bơm Na (Na-K-ATPase) bị hư hại bởi các hydroperoxyd và dẫn đến phù tế bào. Sự hằng định nội môi của Ca có vai trò quan trọng trong sự điều hòa chuyển hóa tế bào và sự dẫn truyền thông tin giữa các tế bào. Lượng peroxyd quá thừa làm hư hại dần dần hằng định nội môi của Ca và dẫn đến phù ti thể và sự rối loạn trao đổi ion qua màng. Tất cả những độc tính trên sẽ dẫn đến tình trạng thiếu hụt năng lượng của tế bào, làm giảm ATP.

#### 3.2. Tác dụng phá huỷ màng tế bào

Màng tế bào gồm hai lớp đôi phospholipid, trong đó các chuỗi acid béo chưa bão hoà hướng vào nhau, giới hạn vùng kỵ nước trong màng. Trên bề mặt của màng tế bào, các gốc tự do gây ra những phản ứng peroxy hóa lipid, phá các chuỗi acid béo chưa bão hoà, làm mất chức năng sinh học của màng. Ngay sau đó, tế bào bị chết, kéo theo sự thoái hóa mô. Quá trình peroxy hóa này có thể xảy ra sau một thời kỳ thiếu oxy. Không có oxy, chuỗi hô hấp tế bào ngừng lại và không có sự tạo thành ATP. Thiếu nguồn năng lượng, bơm Ca nhằm giữ nồng độ Ca thấp trong tế bào cũng ngừng trệ. Ca xâm nhập vào trong tế bào, hoạt hóa các protease, enzym này đến lượt nó hoạt hóa santhion oxydase (Hình PL 1.5).

#### 3.3. Tác dụng phá huỷ acid nucleic

Ngoài những tác hại đầu tiên lên màng tế bào, các gốc tự do còn tác động lên các cấu trúc khác của tế bào, đặc biệt là các acid nucleic,

các base purin và pyrimidin, làm tổn hại quan trọng vật liệu di truyền, gây đột biến. Đây cũng là nguồn gốc phát sinh bệnh ung thư. Ngoài những tác dụng độc hại trên, các gốc tự do còn tác động lên bất kỳ phân tử mang hydro lỏng lẻo, đặc biệt là các polysaccharid, phá huỷ phân tử polysaccharid. Gốc tự do cũng phá huỷ nhiều protein tế bào (enzym, các thụ thể...) làm thay đổi cấu trúc và chức năng của các chất này.

#### 4. HỆ THỐNG BẢO VỆ CƠ THỂ CHỐNG LẠI CÁC GỐC TỰ DO VÀ NHỮNG PEROXYD

Phần trên đã trình bày về độc tính của các gốc tự do và những peroxyd đối với cơ thể. Sự tăng các gốc tự do và những peroxyd ở các mô phụ thuộc vào nhiều yếu tố:

- Lượng acid béo chưa bão hoà.
- Áp suất riêng phần của oxy.
- Hệ thống bảo vệ chống lại các gốc tự do và những peroxyd.

Trong các yếu tố trên, hệ thống bảo vệ giữ phần quan trọng. Hệ thống bảo vệ nhằm duy trì trạng thái cân bằng giữa sự tạo thành và loại trừ các gốc tự do và những peroxyd hoạt động mạnh. Một sự thiếu hụt của hệ thống bảo vệ sẽ làm tăng các gốc tự do ở nội bào, gây tổn hại cho tế bào và là nguồn gốc gây một số bệnh.

Về hệ thống bảo vệ, người ta phân biệt hai khu vực: khu vực trong tế bào và khu vực ngoài tế bào.

Ở khu vực trong tế bào, sự bảo vệ được đảm bảo bởi:

- Những enzym ở cytosol, những enzym này xúc tác sự thải trừ  $O_2^{\cdot -}$  và  $H_2O_2$ , giảm tới mức tối đa sự tạo thành gốc hydroxyl  $OH^{\cdot}$ .
- Những chất chống oxy hóa, mà chất quan trọng nhất khu trú ở màng, là  $\alpha$ -tocopherol hay vitamin E. Vitamin E có tác dụng thu dọn (scavenger) các gốc tự do, hợp lực với những chất khử khác có trong cytosol như vitamin C và glutathion khử.

Ngược lại với khu vực trong tế bào, khu vực ngoài tế bào chỉ có những phương tiện bảo vệ yếu ớt.

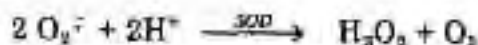
#### 4.1. Bảo vệ ở trong tế bào

##### 4.1a. Những enzym ở trong cytosol.

Trong cytosol, có "bộ ba" enzym xúc tác sự phá huỷ gốc tự do (xem hình minh họa PL1.2) và những peroxyd:

##### - Superoxyd dismutase (SOD)

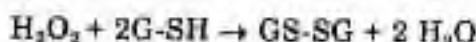
SOD xúc tác sự biến hóa (dismutase), làm biến mất những anion superoxyd  $O_2^-$  để tạo thành  $O_2$  và nước oxy già ( $H_2O_2$ ), hợp chất này vững bền và ít độc.



SOD ở cytosol là loại enzym chứa kim loại: đồng (Cu) và kẽm (Zn). Chỉ có Cu tham gia vào quá trình xúc tác. Zn chỉ tham gia vào sự ổn định enzym. <http://www.adshareit.com>

##### - Glutathion peroxydase (GPx)

GPx là enzym chứa selen. GPx có ở cytosol và trong ty thể, xúc tác phản ứng khử nước oxy già ( $H_2O_2$ ) và hydroperoxyd (LOOH) nhờ glutathion khử (GSH).



Trong đó:

G-SH = glutathion dạng khử

GS-SG = glutathion dạng oxy hóa

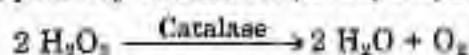
LOOH = hydroperoxyd của acid béo

LOH = hydroxyd của acid béo

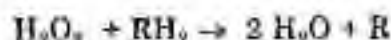
GPx hạn chế sự tạo thành gốc hydroxyl ( $OH^*$ ) ở mọi tế bào bằng cách phân huỷ  $H_2O_2$  ở bào tương và trong ty thể.

### - Catalase

Catalase khu trú chủ yếu trong peroxysom, có hoạt động peroxydase mạnh, phá hủy rất nhanh peroxyd hydro ( $H_2O_2$ )



Trong một số điều kiện ( thừa  $H_2O_2$ ), catalase tác dụng như một peroxydase (Hình PL 1.3)



Bộ ba enzym trên bảo vệ những vị trí đặc biệt bị "phơi nhiễm" như biểu mô phổi, hồng cầu, ở những vị trí này, những enzym trên có nhiều hơn so với các tế bào và mô khác.

#### 4.1b. Chất chống oxy hóa

Tác dụng bảo vệ của những enzym trong cytosol được bổ sung bởi những chất khử có trong cấu trúc lipoprotein màng ( $\alpha$ -tocopherol hay vitamin E và ít hơn là vitamin A và carotenoid) và trong cytosol (acid ascorbic, glutathion khử, cystein).

Vitamin E là chất thu dọn sinh học rất mạnh các gốc tự do. Nó khu trú ở màng tế bào và cũng có ở trong huyết tương. Dạng hoạt động mạnh nhất là  $\alpha$ -tocopherol. Vitamin E tác dụng với các gốc tự do, tạo thành gốc tocopherol, chất này rất bền, làm ngừng chuỗi phản ứng gốc.

Vitamin C chỉ có trong pha nước của cytosol. Vitamin C hay ascorbat tác dụng với tocopherol, tái tạo lại vitamin E, chuyển thành gốc ascorbyl rất bền vững. Vitamin C là chất chống oxy hóa đối với mọi cơ quan, đặc biệt là cơ quan thị giác. Nồng độ cao (giàu) vitamin C ở thủy dịch, bảo vệ thủy tinh thể chống quá trình tạo thành gốc tự do, những gốc tự do dẫn đến đục thủy tinh thể ở người cao tuổi.

Trong lòng của màng tế bào, caroten và vitamin A được coi như chất thu dọn gốc hydroxyl và peroxyd.

## 4.2. Bảo vệ ở ngoài tế bào

Dịch ngoại tế bào chỉ có khả năng bảo vệ hạn chế: dịch có lượng nhỏ superoxyd diamutase (SOD) và glutathion peroxydase (GPx). Trong huyết tương, hình như những chất chống oxy hóa có hiệu lực giảm theo thứ tự là acid ascorbic, urat,  $\alpha$ -tocopherol và albumin. Acid uric là chất chống oxy hóa sinh lý tốt, có tác dụng thu dọn những gốc tự do của oxy.

## 5. TÁC ĐỘNG CỦA CÁC GỐC TỰ DO VÀ SỰ PEROXY HÓA LIPID TRONG BỆNH HỌC

Những tổn thương ở mô do sự sản xuất quá nhiều không kiểm soát nổi của gốc tự do xảy ra chủ yếu ở ba tình huống:

- Sự hoạt hóa của những tế bào viêm: bạch cầu đơn nhân, đại thực bào với sự "bùng nổ oxy hóa" của tế bào và giải phóng superoxyd trong môi trường. Điều này dẫn đến một phần tế bào lân cận bị chết.

- Sự sản xuất quá nhiều gốc tự do hoặc các peroxyd ở trong tế bào có thể do tăng tiếp xúc với các chất độc bởi những chất lạ (xenobiotic) hoặc thiếu một hoặc nhiều hệ thống bảo vệ.

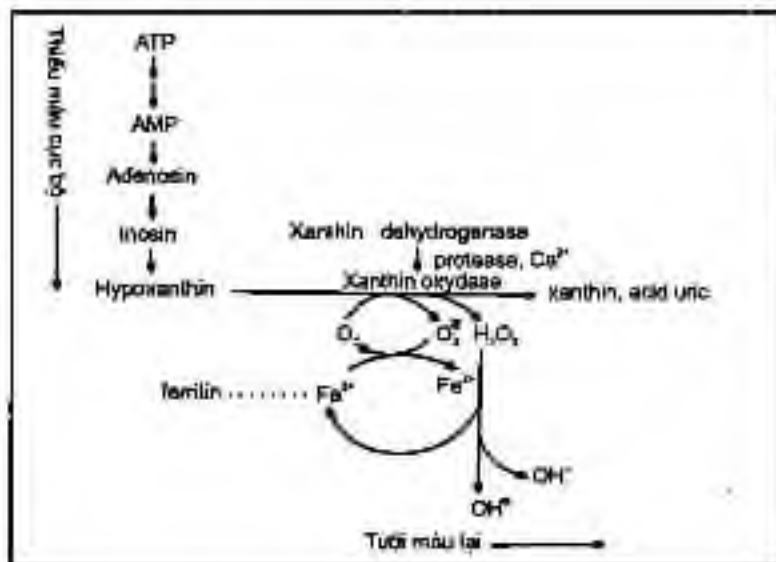
- Sự "phơi nhiễm" do bức xạ ion hóa, điều này dẫn đến sản xuất quá nhiều gốc tự do và peroxyd, cả ở trong và ngoài tế bào.

### 5.1. Viêm

Phản ứng viêm tại chỗ mà hiện tượng lâm sàng: ban đỏ, nóng, phù nề là kết quả của sự sản xuất quá nhiều peroxyd bởi bạch cầu đa nhân, đơn nhân, đại thực bào. Những gốc tự do và peroxyd có thể hoạt hóa phospholipase  $A_2$  (enzym này giải phóng acid arachidonic từ màng tế bào) và lipoxygenase, gây phản ứng viêm.

### 5.2. Hội chứng thiếu máu cục bộ - tưới máu lại

Thiếu máu cục bộ (ischemie) là sự tưới máu bị gián đoạn và giảm oxy (hypoxie) là sự giảm áp suất động mạch về oxy ở tế bào và mô.



Hình PL 1.5. Một số biến đổi hóa sinh trong hội chứng thiếu máu cục bộ-tưới máu lại.

Một trong các nguyên nhân của hội chứng thiếu máu cục bộ-tưới máu lại. Người ta đã biết, các mô khi bị cung cấp thiếu oxy tạm thời, ví dụ: trong nhồi máu hoặc trong quá trình phẫu thuật, sau đó máu được cung cấp lại bình thường, có thể là nguyên nhân sản sinh các gốc tự do. Những nghiên cứu về thiếu máu cục bộ ở ruột đã đi đến kết luận:

- Trong quá trình thiếu máu cục bộ, hypoxanthin tăng do tăng thoái hóa ATP thành ADP rồi AMP và hypoxanthin. Cũng khi đó có sự tăng  $Ca^{2+}$  trong tế bào (Hình PL 1.5). Calci trong tế bào hoạt hóa protease, chuyển xanthin dehydrogenase thành xanthin oxydase, enzym này chuyển hypoxanthin thành xanthin và acid uric. Ở phản ứng này, xanthin oxydase sử dụng oxy phân tử như chất nhận điện tử, do đó có sự tạo thành anion superoxyd ( $O_2^{\cdot -}$ )

- Khí oxy được bổ sung lại (tưới máu lại), hypoxanthin được oxy hóa thành acid uric, kèm theo sự tạo thành anion superoxyd  $O_2^{\cdot -}$  và  $H_2O_2$ . Trong quá trình tưới máu lại, các gốc hydroxyl ( $OH^{\cdot}$ ) và  $OH^-$  cũng được tạo thành qua phản ứng giữa những gốc  $O_2^{\cdot -}$ ,  $H_2O_2$  và  $Fe^{2+}$  hoặc  $Fe^{3+}$ . Sự tăng ion sắt tự do, sự kết hợp giữa sắt với  $O_2^{\cdot -}$  có thể

gây peroxy hóa lipid và dẫn đến tổn thương màng tế bào. Ở pha tuổi máu lại, xuất hiện nhiều tổn thương tương tự như với tình trạng viêm nói trên.

Sự hiểu biết về những quá trình hóa sinh nói trên có tầm quan trọng vì nó giúp cho việc điều trị hội chứng thiếu máu cục bộ-tuổi máu lại bằng các chất chống oxy hóa như các enzym: superoxyd dismutase, catalase, chất ức chế calci, chất ức chế xanthin oxydase (allopurinol).

### 5.3. Tăng oxy (hyperoxie)

Tác dụng độc của hít oxy nguyên chất đã biết từ lâu. Ở trong ty thể, sự tạo thành  $O_2^-$  và  $H_2O_2$  tăng theo đường thẳng với áp suất riêng phần của  $O_2$ . Giải phẫu bệnh lý cho thấy, ở phổi, những tế bào nội mô nhạy cảm hơn với tác dụng độc hại của tăng oxy so với những tế bào biểu mô.

### 5.4. Xơ vữa động mạch <http://www.nhacnhi.com>

Xơ vữa động mạch là bệnh của thành động mạch, làm thay đổi mạnh mẽ cấu trúc của thành động mạch. Vai trò của các tế bào nội mô quan trọng trong việc duy trì tính thấm thấu của mạch và trương lực của các sợi cơ trơn. Một chất làm giãn đã được biết, đó là yếu tố EDRF (EDRF = endothelium dependant relaxin factor hay yếu tố làm giãn phụ thuộc vào nội mô). EDRF được bài tiết bởi tế bào nội mô, và bị phá hủy bởi  $O_2^-$ .

## KẾT LUẬN

Những hiểu biết về các gốc tự do trình bày trên khẳng định các gốc tự do và những peroxyd có vai trò quan trọng trong bệnh học. Ở những trường hợp bệnh cấp tính như viêm, những chất chống oxy hóa và những chất thu dọn gốc tự do có tác dụng điều trị quan trọng. Ở những trường hợp bệnh mạn tính như xơ vữa động mạch, có thể cải thiện bệnh bằng chế độ ăn uống thích hợp, giảm những yếu tố gây ô nhiễm môi trường, tránh thuốc lá, rượu.



<http://www.adshareit.com>

## Phụ lục 2

# HORMON VÀ SỰ DẪN TRUYỀN THÔNG TIN HORMON VÀO TRONG TẾ BÀO

Lê Đức Trình

Cơ thể sinh vật gồm hàng tỷ tế bào, phát ra thường xuyên những thông tin dưới dạng những phân tử đặc hiệu. Trong sinh học, thông thường, người ta phân biệt hai loại dẫn truyền: dẫn truyền thần kinh và dẫn truyền hormon. Trường hợp thứ nhất, thông tin được dẫn truyền dọc theo dây thần kinh bởi hiện tượng có bản chất điện, **luồng thần kinh**. Ở trường hợp thứ hai, thông tin là một chất hóa học có cấu trúc **đặc biệt** đó là **hormon**. Hormon lưu thông trong máu tới tế bào nhận (hoặc tế bào đích).

Chương này chỉ giới hạn vào thông tin là hormon, những nét đại cương có tính chất nhắc lại như: nơi tạo thành và bài tiết hormon, cấu trúc của hormon, sự vận chuyển của hormon. Tiếp theo là sự tiếp nhận thông tin hormon ở tế bào đích được thực hiện qua những thụ thể màng hoặc thụ thể nhân, tức cơ chế của **sự dẫn truyền thông tin** vào trong tế bào (Hình PL 2.1).

## 1. ĐẠI CƯƠNG VỀ HORMON

### 1.1. Sự tạo thành hormon

Đã từ lâu, người ta cho rằng những hormon được tạo thành bởi những cơ quan đặc biệt, **tuyến nội tiết**. Điều này chỉ đúng với những hormon "cổ điển". Thực ra có nhiều chất có chức năng của hormon, những chất này được tổng hợp bởi những cơ quan thông thường. Người ta phân biệt sự **tổng hợp** hormon mà các cách tổng hợp phụ

thuộc vào bản chất hóa học của hormon (tổng hợp peptid, phản ứng chuyển những acid amin hoặc chuyển cholesterol thành những hormon steroid) và sự bài tiết. Trong quá trình bài tiết, hormon được giải phóng vào máu dưới dạng hạt bài tiết, ví dụ: insulin.

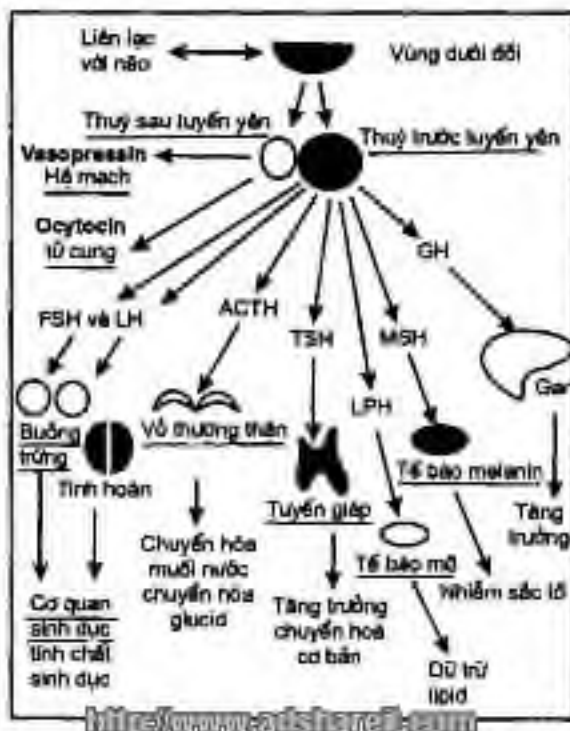


Hình PL 2.1. Đáp ứng của tế bào khác nhau tùy thuộc nơi của tế bào nhận thông tin. (Mũi lên ở trong hình chỉ "tác dụng lên" chứ không phải là tạo ra sản phẩm như thường lệ).

Một cơ chế ngừng bài tiết thường xảy ra theo cơ chế ức chế ngược, tức khi sản phẩm cuối cùng (hormon) tăng trong máu, sản phẩm này tới tuyến tạo thành hormon, ức chế tổng hợp hoặc bài tiết hormon. Các vùng dưới đồi-tuyến yên giữ vai trò chủ đạo, làm nhịp trưởng của nhiều tuyến nội tiết.

Một số hormon bài tiết độc lập, đặc biệt là những hormon tiêu hóa và những hormon điều hoà chuyển hóa, ví dụ: insulin, glucagon.

Người ta gọi "hàm lượng" bài tiết của một hormon là lượng hormon được giải phóng vào máu trong thời gian 24 giờ. Sự bài tiết của nhiều hormon thay đổi trong ngày theo một "nhịp ngày - đêm", bài tiết ở buổi sáng nhiều, ban đêm giảm, ví dụ: ACTH và cortisol.



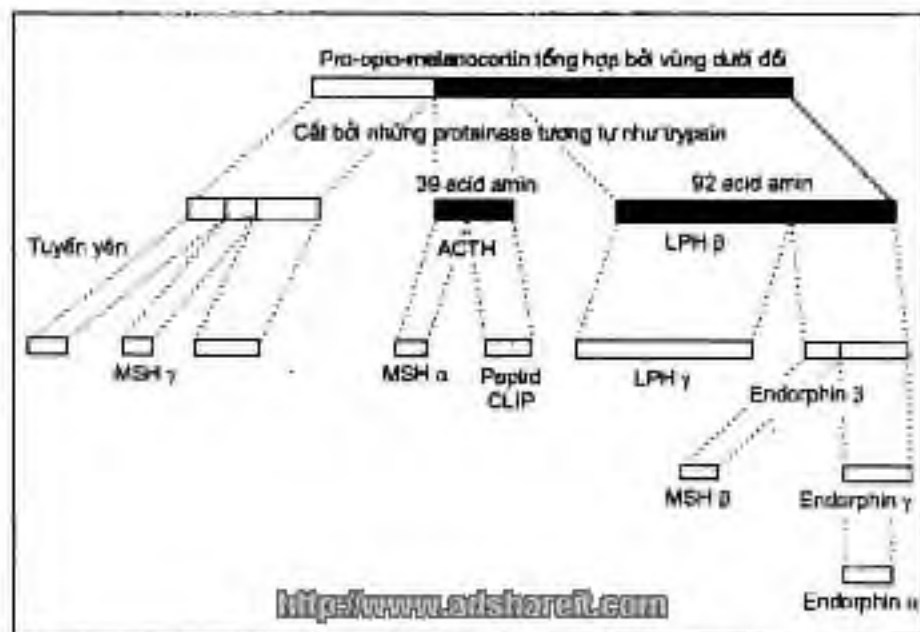
Hình PL 2.2. Những tuyến nội tiết chính

(Những mối liên quan giữa các hormon được biểu thị bằng những mũi tên. Những chữ viết tắt của hormon được ghi chú ở các bảng PL 2.2 và PL 2.3).

## 1.2. Cấu trúc của hormon

Sự tổng hợp những **hormon peptid** và **protein** (Bảng PL 2.2, PL 2.3) được thực hiện theo cơ chế tổng hợp protein, kèm theo, tùy trường hợp, sự gắn glucid nếu hormon là một glycoprotein (gonadotropin) hoặc cấu trúc chuỗi peptid dài thành những mẫu peptid ngắn bởi những endopeptidase, ví dụ: proopiomelanocortin (POMC) và ACTH (Hình PL 2.3). Thuật ngữ POMC có nghĩa là protein này là tiền thân chung của  $\beta$ -endorphin, một hormon có tác dụng giảm đau như thuốc phiện (opium) và corticotropin (ACTH). POMC là tiền thân của ít nhất 8 hormon peptid.

Một số hormon là dẫn xuất của acid amin được tạo thành từ acid amin như hormon tuyến giáp, adrenalin (Hình PL 2.4).



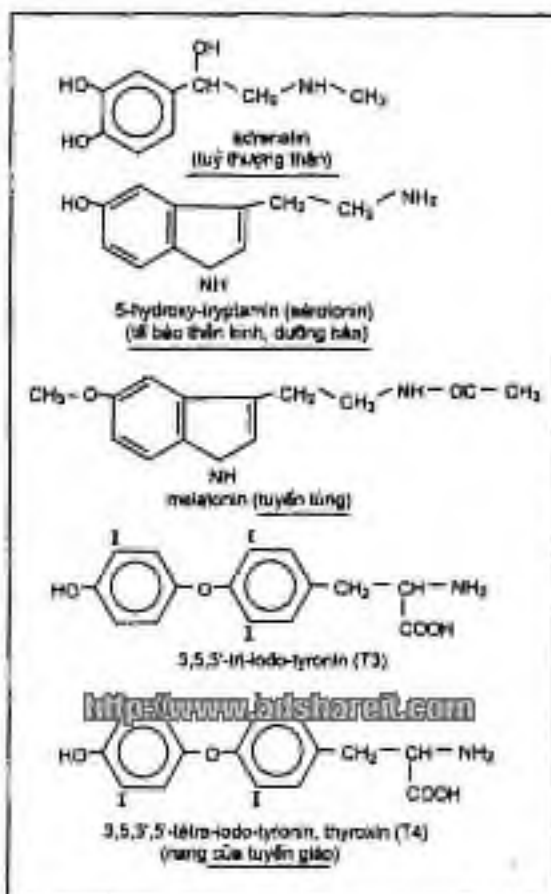
Hình PL 2.3. Proopiomelanocortin (POMC) là polypeptid liên thân của nhiều hormon peptid

(Chiều dài của những thanh ngang tỷ lệ thuận với số lượng những acid amin tạo thành mỗi peptid. Tất cả những vết cắt khu trú trước gốc lysin hoặc arginin).

Những hormon steroid được tổng hợp từ cholesterol. Cholesterol được tổng hợp mới hoặc được cung cấp bởi những lipoprotein huyết tương nhẹ (LDL) hoặc nặng (HDL) tùy theo cơ quan (Hình PL 2.5).

### 1.3. Tuần hoàn của hormon

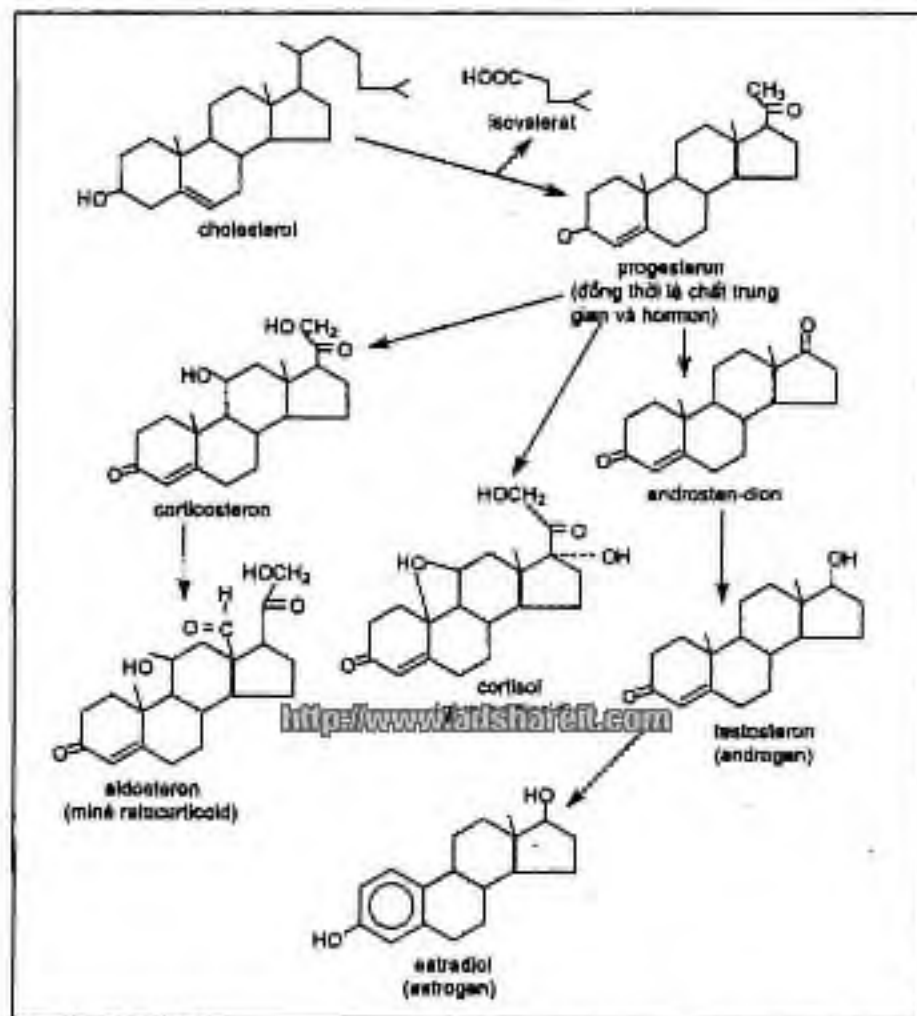
Hormon lưu thông theo đường máu từ tuyến nội tiết. Một số yếu tố, giống hormon theo kiểu cơ chế tác dụng của hormon, ví dụ: cytokin, khuếch tán tại chỗ hoặc tại khu vực, qua mạch bạch huyết hoặc mô liên kết, tác dụng của các yếu tố này gọi là paracrin hay tại chỗ (para= ở gần).



Hình PL 2.4. Những hormon là dẫn xuất của acid amin

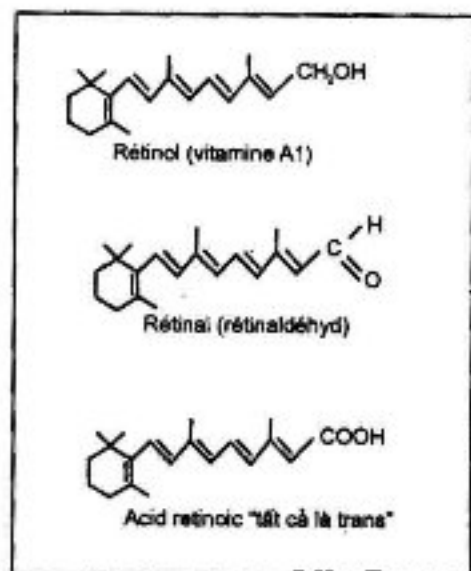
Những hormon là polypeptid, protein hoặc dẫn xuất của acid amin, tan trong nước, như vậy tan trong máu. Những hormon này vận chuyển tự do hoặc kết hợp với protein, ví dụ: hormon tuyến giáp kết hợp với protein gắn với thyroxin (TBG=thyroxine binding globulin). TBG có vai trò vừa vận chuyển, vừa dự trữ hormon. Những proteinase lưu thông trong máu, phá huỷ những hormon trên, trong khi đó, tế bào gan và thận "chiếm" và thoái hóa chúng.

Hormon không tồn tại lâu trong máu (vài phút). Sự đổi mới nhanh chóng của hormon phụ thuộc vào nhu cầu của tế bào nhận. Bằng thực nghiệm, người ta xác định được nửa đời sống của những hormon.

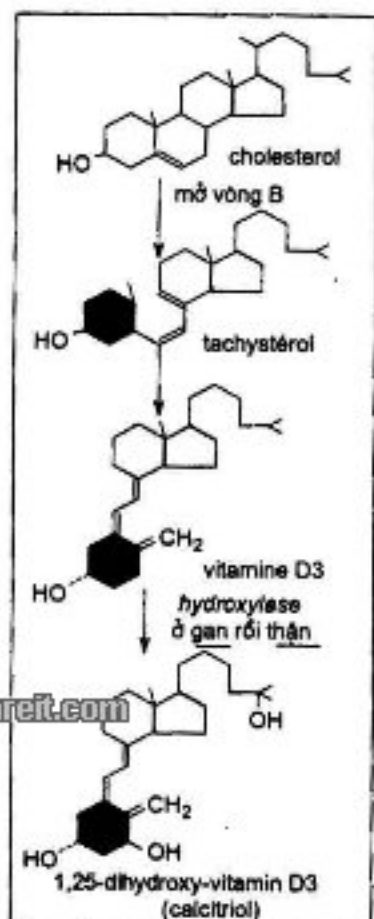


Hình PL 2.5. Những hormon steroid chính  
(Những mũi tên chỉ quan hệ giữa những hormon).

Những hormon steroid rất ít tan trong nước, chỉ có thể lưu thông trong huyết tương dưới dạng kết hợp với những protein vận chuyển. Chỉ một tỷ lệ rất nhỏ steroid ở dạng tự do và được sử dụng ngay, tức dạng hoạt động. Tính chất lipid của hormon steroid cho phép hormon qua màng tế bào. Cũng cần kể tới những dẫn xuất của vitamin A và D, những chất này có tác dụng hormon thực sự (Hình PL 2.6 và PL 2.7).



Hình PL 2.6. Những hormon là dẫn xuất của vitamin A



Hình PL 2.7. Calcitriol, hormon là dẫn xuất của vitamin D



Một vài hormon peptid (vasopressin, oxytocin) được tổng hợp bởi tế bào thần kinh của vùng dưới đồi, di chuyển dọc theo trục thần kinh (axon) tới thụ thể sau tuyến yên. Kiểu vận chuyển này có tên là vận chuyển thần kinh.

#### 1.4. Liên lạc giữa tế bào với tế bào qua trung gian của những tín hiệu hóa học

Ở những cơ thể sinh vật đa bào, những tế bào cần được liên lạc với nhau để điều hoà sự phát triển và chuyển hóa của tế bào. Con đường liên lạc chính giữa những tế bào cần sự tham gia của những phân tử liên lạc, tức những thông tin ở ngoài tế bào (ví dụ: hormon). Như đã trình bày ở trên, hormon tạo ra đáp ứng ở trong tế bào đích qua những thụ thể đặc hiệu ở màng tế bào hoặc trong tế bào.

Người ta phân biệt bốn kiểu liên lạc giữa các tế bào, dựa vào khoảng cách vận chuyển của hormon (từ xa đến gần), từ nơi tổng hợp tới tế bào đích (Hình PL, 2.8).

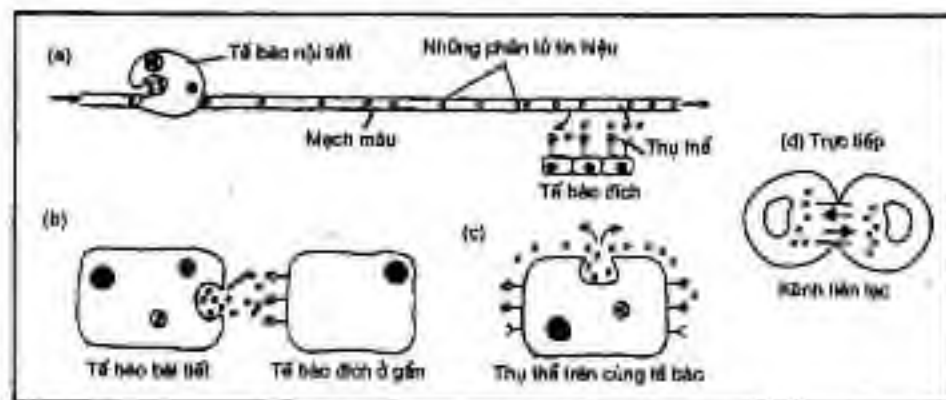
<http://www.nhantriviet.com>

- Liên lạc **endocrin**, hormon (ví dụ insulin) tác dụng lên tế bào đích cách xa nơi tổng hợp của hormon (tuyến tụy).

- Liên lạc **paracrin**, hormon chỉ tác dụng lên tế bào đích ở gần tế bào bài tiết ra hormon, ví dụ: peptid của ống tiêu hóa. Sự liên lạc giữa một tế bào thần kinh với một tế bào thần kinh khác, bởi những chất dẫn truyền thần kinh là một thí dụ của liên lạc paracrin. (Cũng có tài liệu xếp liên lạc giữa các tế bào thần kinh là liên lạc synapse).

- Trong liên lạc **autocrin**, một tế bào đáp ứng với một hormon mà chính tế bào đó đã tạo ra, ví dụ: những eicosanoid.

- Cuối cùng, một số tế bào liên lạc **trực tiếp** những phân tử tín hiệu với nhau qua các kênh ion.



**Hình PL 2.8.** Liên lạc giữa các tế bào  
a/ endocrin b/ paracrin c/ autocrin d/ trực tiếp

## 1.5. Phân loại hormon

Những hormon được phân loại thành nhiều nhóm. Sự phân loại đơn giản nhất dựa trên cơ sở tính chất hoà tan (trong nước hoặc trong lipid) của hormon và nơi khu trú của thụ thể hormon (ở màng tế bào hoặc trong tế bào).

### 1.5a. Hormon tan trong lipid có thụ thể ở trong tế bào

Những hormon tan trong lipid (ví dụ: hormon steroid, acid retinoic và vitamin D) khuếch tán qua màng tế bào, kết hợp với những thụ thể trong tế bào (trong cytosol hoặc trong nhân). Phức hợp hormon-thụ thể được tạo thành, thường liên kết với những vùng của ADN của tế bào đích, tạo ra sự phiên mã của một số gen (Hình PL 2.10).

### 1.5b. Hormon tan trong lipid có thụ thể ở màng tế bào

Thuộc nhóm này có prostaglandin (PG). Prostaglandin được tổng hợp từ acid arachidonic (một acid béo có 20 nguyên tử carbon, chứa bốn liên kết chưa bão hoà), (Hình PL 1.4) tác dụng như những phân tử liên lạc paracrin.

### 1.5c. Hormon tan trong nước có thụ thể ở màng tế bào

Tất cả những hormon tan trong nước không khuếch tán qua lớp đôi lipid của màng tế bào, kết hợp với những thụ thể ở màng tế bào. Những hormon tan trong nước được phân thành hai phân nhóm:

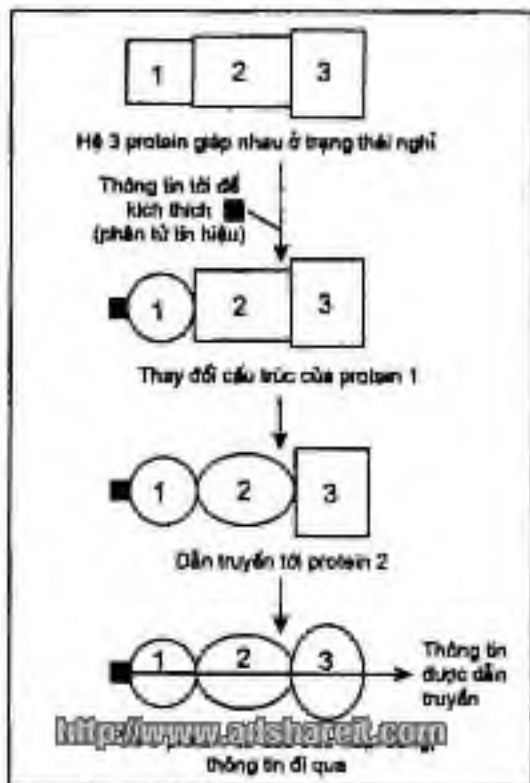
- Những hormon peptid như insulin, glucagon.
- Những hormon phân tử nhỏ như adrenalin. Hợp chất này là dẫn xuất của acid amin.

## 2. SỰ DẪN TRUYỀN THÔNG TIN HORMON VÀO TRONG TẾ BÀO

### 2.1. Những cơ chế chung

Cơ chế cơ bản của sự dẫn truyền thông tin vào trong tế bào ở sinh vật là sự gắn của một phân tử kết hợp (ligand) lên một thụ thể protein. Mỗi phân tử kết hợp (ở đây là hormon) gắn với thụ thể đặc hiệu riêng của mình (như cơ chất với enzym). Thụ thể được gắn với phân tử kết hợp, thay đổi cấu trúc không gian của nó, thay đổi cấu trúc này dẫn đến sự thay đổi cấu trúc không gian của một hoặc nhiều protein gắn kế (qua tiếp xúc trực tiếp), tới một enzym. Enzym này chuyển từ một cấu trúc không hoạt động (minh họa bằng hình vuông) thành dạng hoạt động (minh họa bằng hình tròn) và xúc tác phản ứng cuối cùng, tức mục đích của thông tin (hormon) (Hình PL 2.9).

Một cơ chế khác, thường gặp, làm thay đổi cấu trúc không gian của một protein phụ thuộc vào sự kết hợp của những gốc phosphat (cung cấp bởi ATP) lên những gốc tyrosin hoặc serin. Gốc phosphat làm thay đổi tức thì cấu trúc không gian của một protein (ví dụ một enzym) kèm theo, tùy theo trường hợp, làm tăng hoạt động hoặc làm mất hoạt động sinh học của protein. Những enzym thuộc loại này là những kinase. Những tyrosin-protein-kinase phosphoryl hóa những tyrosin (xem mục 2.3f). Ngược lại những gốc phosphat gắn vào protein được tách ra nhờ những hydrolase thuộc nhóm protein-phosphatase.



Hình PL 2.9. Sự dẫn truyền một thông tin bằng cách thay đổi cấu trúc không gian của những protein gắn kế cảm ứng bởi một phân tử thông tin. Những hình vuông minh họa những phân tử protein ở dạng nghỉ, không hoạt động, những hình tròn minh họa những phân tử hoạt động.

## 2.2. Những thụ thể của hormon

Mỗi hormon kết hợp với một thụ thể đặc hiệu. Thụ thể khu trú ở màng tế bào hoặc ở trong tế bào. Mỗi thụ thể có cấu trúc xác định rõ rệt và có cơ chế hoạt động riêng. Những thụ thể hormon được chia thành hai nhóm lớn, tùy thuộc vào nơi khu trú của thụ thể ở tế bào:

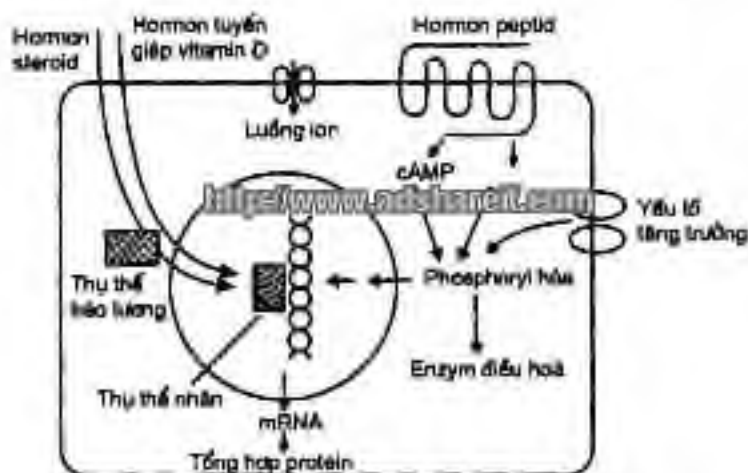
- Thụ thể nhân kết hợp với những hormon tan trong lipid, những hormon này qua dễ dàng màng tế bào.
- Thụ thể màng kết hợp với những hormon tan trong nước, những hormon này không qua tự do màng tế bào để vào trong tế bào.

(Một số hormon steroid, như aldosteron và những estrogen có cả thụ thể màng lẫn thụ thể nhân).

**Bảng PL 2.1. Những hormon với những thụ thể tương ứng**

Hợp chất tác dụng qua thụ thể trong tế bào	Hợp chất tác dụng qua thụ thể màng kết hợp với protein G	Hợp chất tác dụng qua thụ thể có hoạt động enzym	Hợp chất tác dụng qua thụ thể kênh ion
Steroid Hormon tuyến giáp Vitamin D Acid retinoic	Hormon peptid Monoamin và Catecholamin Eicosanoid	Insulin Yếu tố tăng trưởng (IGF, EGF, PDGF) Cytakin (TGF $\alpha$ )	GABA Glutamat Acetylcholin Serotonin

GABA: acid  $\gamma$  aminobutyric



**Hình PL 2.10. Cơ chế của sự dẫn truyền thông tin hormon vào trong tế bào.** Những hormon tuyến giáp, vitamin D, qua màng tế bào, kết hợp với thụ thể nhân. Những hormon steroid vào trong nhân qua trung gian những thụ thể bào tương. Những hormon kết hợp với thụ thể nhân, tác dụng trực tiếp lên sự phiên mã gen và sự tổng hợp protein. Những hormon peptid kết hợp với thụ thể màng, tạo ra những thông tin thứ hai (AMPc, Ca<sup>2+</sup>). Những thông tin thứ hai cảm ứng sự đáp ứng của tế bào bằng cách hoạt hóa một loạt protein kinase, dẫn đến sự phosphoryl hóa những protein enzym ở trong tế bào hoặc những yếu tố nhân.

### 2.2a. Thụ thể nhân và tác dụng trực tiếp lên chất nhiễm sắc (chromatin)

Những thụ thể nhân, cũng được gọi là "thụ thể tan" vì chúng có ở trong cytosol hoặc trong nhân tương (nucleo - plasme). Những hormon kết hợp với thụ thể nhân là những hormon steroid (glucocorticoid, estrogen, progesteron và testosterone), hormon tuyến giáp, những dẫn xuất của vitamin A và D.

#### \* Cấu trúc của thụ thể nhân

Thụ thể nhân gồm một họ protein rất giống nhau về trình tự các acid amin. Tất cả những thụ thể nhân của hormon đều có cấu trúc so sánh được, chúng gồm nhiều vùng:

- Vùng C là vùng kết hợp với HRE (HRE = hormone response element = yếu tố đáp ứng với hormon), đồng thời tách thụ thể nhân thành hai monomer (Hình PL 2.11)



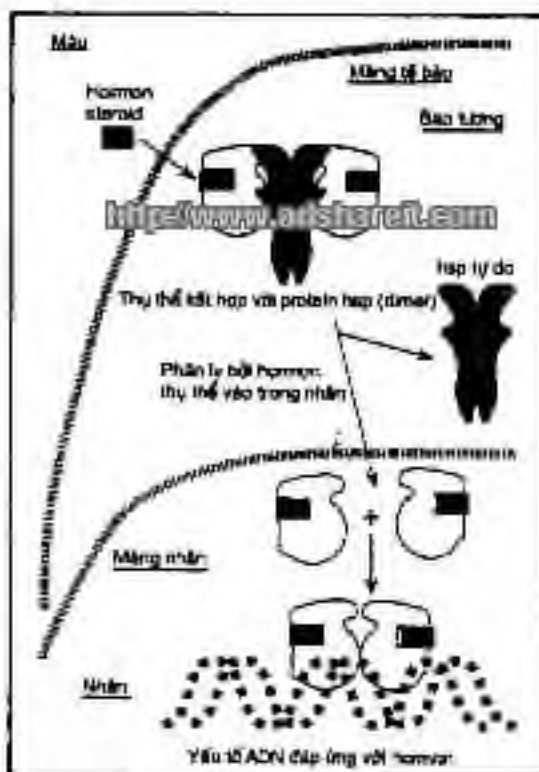
Hình PL 2.11. Sơ đồ những vùng khác nhau của một thụ thể nhân của hormon. (Mỗi tên kép chỉ những vùng protein có liên quan)

- Vùng E là vùng kết hợp với hormon hay LBD (LBD = ligand binding domaine)
- Những vùng A/B và E mang chức năng hoạt hóa (qua phản ứng phosphoryl hóa)
- Vùng D có tên là vùng "bản lề"

• Phân loại thụ thể nhân

Thụ thể nhân được phân loại thành hai nhóm nhỏ:

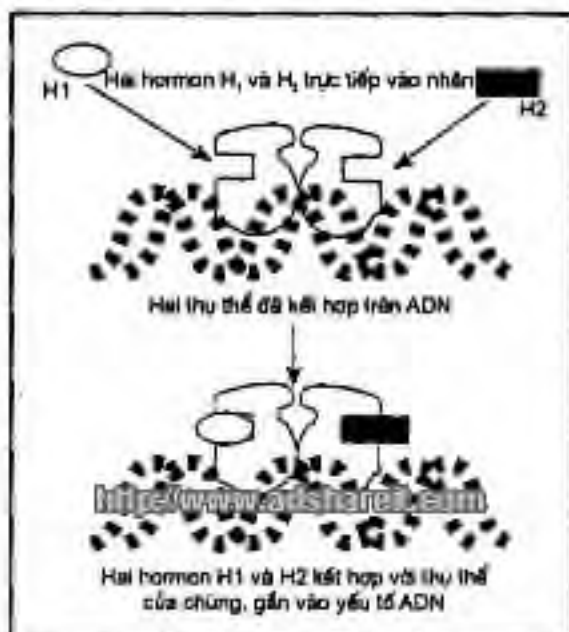
- Nhóm thứ nhất ở bào tương. Trong khi chờ đợi, chưa kết hợp với hormon (dạng ngi), thụ thể ở bào tương kết hợp với một "protein choc nhiệt" hay HSP (HSP = heat shock protein). HSP có ở bào tương. Những hormon sử dụng thụ thể của nhóm này (steroid vô thượng thận, testosteron, estradiol) gặp những phức hợp HSP-thụ thể ở bào tương, đẩy HSP khỏi thụ thể, (Hình PL 2.12). Hormon kết hợp với thụ thể, chuyển vào trong nhân, gắn lên những trình tự đặc hiệu của ADN có tên gọi là yếu tố đáp ứng với hormon steroid, đó là những trình tự hoạt hóa (enhancer), nó tăng cường sự hoạt động của gen của tế bào đích.



Hình PL 2.12. Thụ thể nhân hoạt động với những protein choc nhiệt, HSP (yếu tố ADN là trình tự kết hợp đặc hiệu với thụ thể).

■ biểu thị nucleotid

- Những hormon thuộc nhóm thụ thể thứ hai (hormon tuyến giáp, vitamin D) vào trực tiếp trong nhân bằng cách qua lớp đôi của màng nhân do ái lực của hormon với lipid. Những thụ thể của hormon trên được đáp ứng với ADN. Phức hợp hormon - thụ thể hoạt hóa sự phiên mã của nhóm gen liên quan. (Hình PL 2.13).



Hình PL 2.13. Thụ thể nhân thường xuyên có mặt và tiếp xúc với ADN

### 2.2b. Thụ thể màng

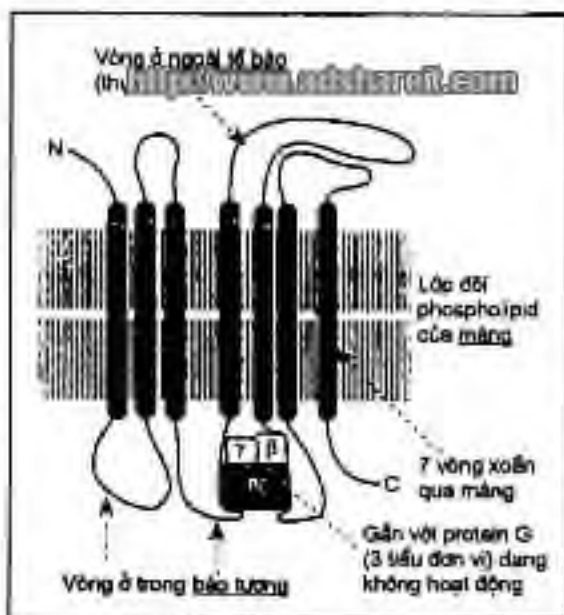
Thụ thể màng là những protein xuyên qua màng tế bào hoặc, ít gặp hơn, có ở màng của lưới nội chất nguyên sinh. Nhóm thụ thể màng phức tạp hơn nhiều so với nhóm thụ thể nhân vì nó gồm, không phải chỉ những thụ thể của những hormon không phải steroid (và một vài steroid), mà còn là những thụ thể của những phân tử gần giống hormon như những yếu tố tăng trưởng và những chất trung gian thần kinh. Thụ thể kết hợp với hormon, truyền tin hiệu qua màng bởi cơ chế gọi là **dẫn truyền tin hiệu**, thuật ngữ gọi hình ảnh "sự đi qua".



Sự kết hợp hormon với thụ thể màng tạo ra sự thay đổi cấu trúc không gian của thụ thể, sự thay đổi cấu trúc này dẫn đến sự thay đổi chức phận của tế bào. Những thụ thể màng của steroid (aldosteron, estradiol) là những chất trao đổi ion, nhưng chất này, khi kết hợp với hormon, đưa ion  $\text{Na}^+$  vào trong tế bào đặc biệt.

\* Cấu trúc của thụ thể màng

Thụ thể màng của hormon gồm một hoặc nhiều chuỗi polypeptid xuyên qua màng. Những thụ thể màng có 1, 2, 3, 4, 5, 7 lần qua màng hoặc hơn nữa. Phần lớn các thụ thể màng có 7 lần xuyên qua màng, có hình của các vòng xoắn. Người ta gọi những thụ thể này là thụ thể "vòng xoắn" (serpentin) (Hình PL 2.14). Ở tất cả các trường hợp, phần ngoài tế bào của thụ thể kết hợp với hormon. Phần màng hoặc qua màng gồm nhiều gốc kỵ nước (đôi khi một hoặc nhiều vòng xoắn  $\alpha$  kỵ nước được tổ chức thành kênh).



Hình PL 2.14. Sơ đồ chung của những thụ thể vòng xoắn

Những chuỗi polypeptid được biểu diễn bằng nét đơn. Những chuỗi polypeptid của vòng xoắn qua màng kỵ nước được biểu diễn bằng những hình ống.

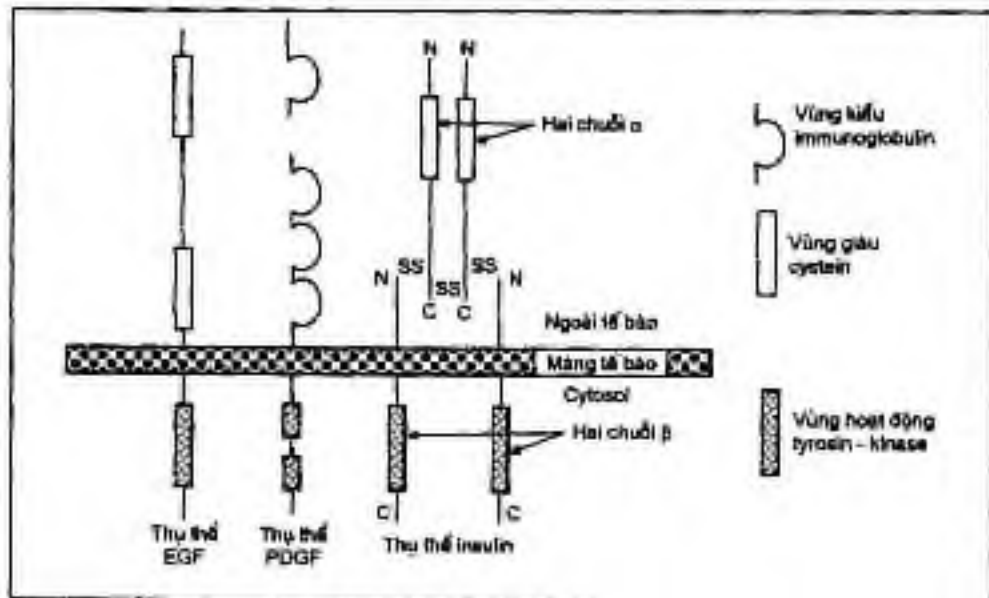
Phần lớn thụ thể màng không có hoạt động enzym, nhưng nó được kết hợp với hệ thống enzym. Hormon kết hợp với vòng polypeptid ở ngoài tế bào, làm thay đổi cấu trúc của những vòng polypeptid ở giữa tế bào và truyền sự thay đổi cấu trúc của mình tới những **protein G** cũng tiếp xúc với thụ thể.

**Thụ thể insulin** có cấu trúc đặc biệt, tương tự như những thụ thể của các yếu tố tăng trưởng. Nó là một dimer  $(\alpha\beta)_2$ , gồm hai chuỗi  $\alpha$  ở ngoài tế bào và hai chuỗi  $\beta$ , mỗi chuỗi qua màng tế bào một lần và có một vùng ở trong bào tương, vùng này có hoạt động tyrosin-kinase (Hình PL 2.15). Thụ thể insulin thuộc họ những thụ thể enzym, cũng như những thụ thể của các yếu tố tăng trưởng: EGF, PGDF v.v...

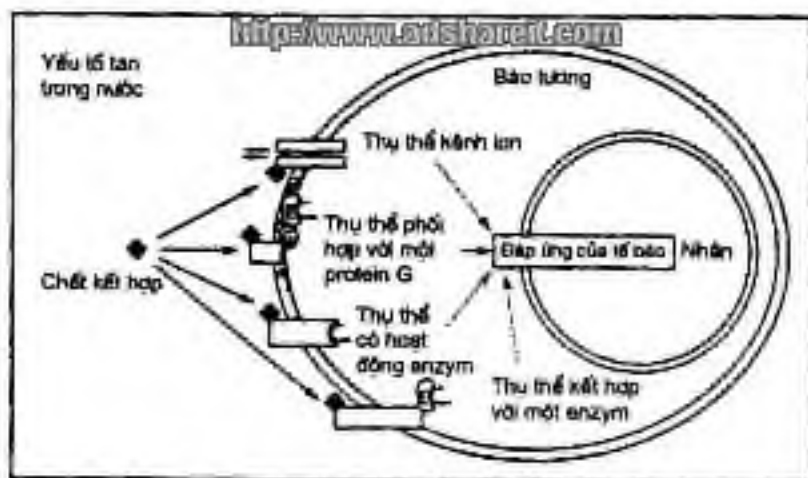
*\* Phân loại thụ thể màng*

Những thụ thể màng tế bào có thể được phân thành nhiều nhóm tùy thuộc cách dẫn truyền thông tin (hormon) vào trong tế bào. (Hình PL 2.16).

- Thụ thể màng phối hợp với con đường AMP vòng.
- Thụ thể màng phối hợp với con đường GMP vòng.
- Thụ thể màng phối hợp với con đường phospho-inositid.
- Thụ thể màng có hoạt động tyrosin-kinase.
- Thụ thể màng là kênh ion.



Hình PL 2.15. Sơ đồ một vài thụ thể có hoạt động tyrosin - kinase



Hình PL 2.16. Những thụ thể màng của hormon

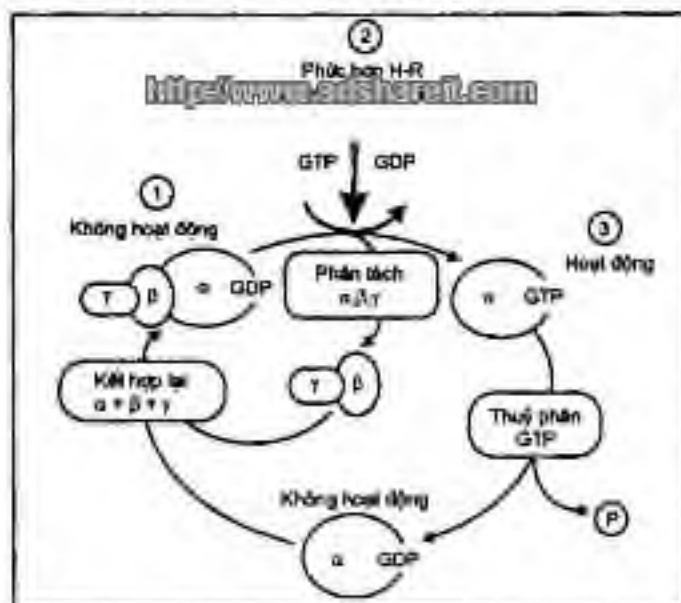
Những hormon tan trong nước kết hợp với những thụ thể màng. Những thụ thể này có thể tạo ra sự trao đổi ion giữa hai phía của màng tế bào hoặc cảm ứng sự đáp ứng của tế bào bằng cách hoạt hóa một loạt protein kinase, dẫn đến sự phosphoryl hóa những yếu tố ở nhân (xem trong bài).

## 2.3. Cơ chế của sự dẫn truyền thông tin hormon vào trong tế bào qua thụ thể màng

### 2.3a. Protein G, chất trung chuyển trong quá trình dẫn truyền thông tin<sup>(1)</sup>

Protein G (G thay cho Guanin) khu trú ở phía cytosol của màng tế bào (Hình PL 2.19) và tác dụng như những chất tự ngắt hoặc phân tử "mở-đóng". Protein G gồm hai loại: protein G lớn (50 kDa) và nhỏ (21 kDa). Protein G có thể kết hợp với GDP và GTP. Protein G lớn gồm 3 tiểu đơn vị  $\alpha$ ,  $\beta$  và  $\gamma$  kết hợp với nhau. Tiểu đơn vị  $\alpha$  có tác dụng chủ yếu của sự dẫn truyền. Nó kết hợp với một nucleotid GTP gắn một vùng có hoạt động GTPase, enzym này thủy phân GTP thành GDP và P. Khi một guanosin diphosphat (GDP) kết hợp với protein G, protein G này ở "dạng đóng" tức không hoạt động (Hình PL 2.17).

Thụ thể khi kết hợp với hormon (tức phức hợp H-R), ở dạng hoạt hóa, giải phóng GDP khỏi protein G và thay vào đó bằng GTP, chuyển protein G thành "dạng mở" tức hoạt động.



Hình PL 2.17. Chu trình hoạt động của protein G gồm 3 tiểu đơn vị (trimer)

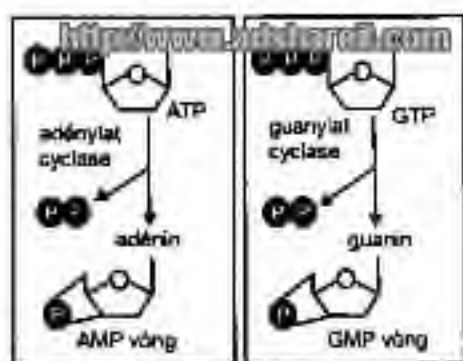
<sup>(1)</sup> Những protein G, chất trung chuyển tín hiệu hormon giữa thụ thể và thông tin thứ hai nội bào: Giải thưởng Nobel về y học năm 1994 dành cho Alfred Gilman và Martin Rodbell

Protein G hoạt hóa bởi sự kết hợp với GTP, tách khỏi thụ thể, kết hợp và hoạt hóa một enzym liền kề, ví dụ: adenylat cyclase, enzym này xúc tác sự tạo thành một thông tin thứ hai, AMP vòng (Hình PL 2.19). Sau đó, protein G thủy phân GTP thành GDP và P, và như vậy trở lại dạng động tức không hoạt động.

### 2.3b. Những thông tin thứ hai

Sự kết hợp hormon với thụ thể gắn liền với protein G dẫn đến sự tạo thành những phân tử liên lạc ở trong tế bào gọi là thông tin thứ hai. Phức hợp hormon-thụ thể (H-R) có thể được coi như thông tin thứ nhất. Những thông tin thứ hai chính là AMP vòng 3'5' (AMPc) GMP vòng 3'5' (GMPc), inositol 1, 4, 5 triphosphat ( $IP_3$ ), diacylglycerol (DAG, 1-2 diglycerid) và ion  $Ca^{2+}$ .

AMPc và GMPc được tạo thành từ ATP và GTP nhờ xúc tác bởi adenylat cyclase (AC) và guanylat cyclase (GC) (Hình PL 2.18).



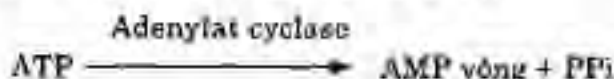
Hình PL 2.18. Cấu trúc của AMP vòng và GMP vòng, những thông tin thứ hai ở trong tế bào.

$IP_3$  và DAG được tạo thành từ lipid màng, phosphatidyl inositol 4,5-diphosphat ( $PIP_2$ ), nhờ xúc tác của phospholipase C (PLC) cũng ở màng tế bào. Phospholipase C, cũng như adenylat cyclase, được hoạt hóa bởi protein G (Hình PL 2.22)

Sự tăng nồng độ của một trong những thông tin thứ hai kể trên dẫn đến sự thay đổi nhanh chóng chức năng của tế bào. Tác dụng sinh học của hormon xảy ra trong tế bào là nhờ thông tin thứ hai, chứ không phải bản thân hormon. Những thông tin thứ hai là những hormon thực sự ở trong tế bào.

### 2.3c. Thụ thể màng phối hợp với con đường AMP vòng (AMPC)

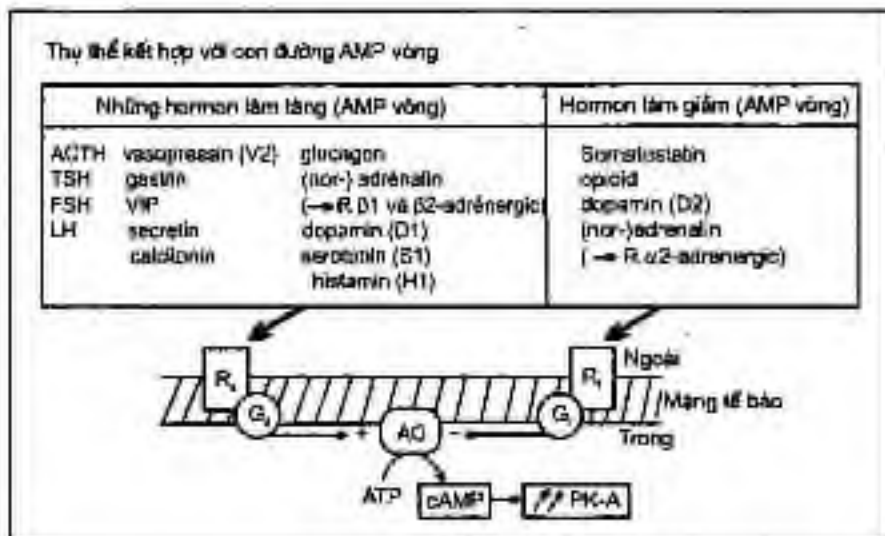
Một số lớn hormon (Bảng PL 2.4) kết hợp với thụ thể màng của mình, chuyển thụ thể thành dạng hoạt động, rồi qua trung gian của protein G đặc hiệu, hoạt hóa enzym màng là adenylat cyclase (AC). AC chuyển một phân tử ATP thành một nucleotid, trong đó phosphat este hóa với hai chức alcol, tạo ra một vòng nhỏ, do đó có tên là AMP vòng (hoặc AMPC = AMP cyclique, hoặc AMP 3'-5').



Với một phân tử hormon được kết hợp với thụ thể, hệ giải phóng hàng nghìn phân tử ~~điều khiển hoạt động của~~ Cơ chế này gọi là sự **khuyến đại** hoặc **nhân lên** (amplification) tín hiệu. Những thụ thể kết hợp với con đường AMPC, tác dụng lên adenylat cyclase, dẫn đến, hoặc sự hoạt hóa (trường hợp những thụ thể kích thích,  $R_s$ ) hoặc ức chế (trường hợp những thụ thể ức chế,  $R_i$ ) sự tổng hợp AMPC. Sự phối hợp giữa thụ thể và adenylat cyclase được đảm bảo bởi protein G (những protein  $G_s$  và  $G_i$ ). Trong trường hợp  $G_s$ , adenylat được hoạt hóa, với  $G_i$ , adenylat bị ức chế (Hình PL 2.19).

Những thụ thể ( $R_s$  hoặc  $R_i$ ) phối hợp với adenylat cyclase (AC) qua trung gian của những protein G (protein  $G_s$ ) hoạt hóa AC, hoặc (protein  $G_i$ ), ức chế AC. AMPC được tạo thành hoạt hoá protein kinase A (PK-A), enzym này, đến lượt nó khởi động một loạt phản ứng phosphoryl hóa (phần sau này không minh họa trong hình PL 2.19).

Sự tăng liên tiếp AMPC ở bào tương, đến lượt nó, kích thích sự hoạt hóa protein kinase phụ thuộc vào AMPC (PK-A) ở bào tương, và như vậy, khởi động một loạt phản ứng phosphoryl hóa, những phản ứng này dẫn đến sự hoạt hóa hoặc ức chế của một loạt protein enzyme, hoặc những yếu tố phiên mã.

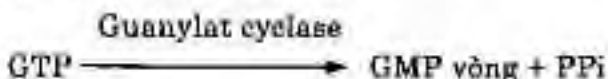


Hình PL 2.19. Những thụ thể phối hợp với con đường AMPc

2.3d. Thụ thể màng phối hợp với con đường GMP vòng (GMPc)

<http://www.adsharail.com>

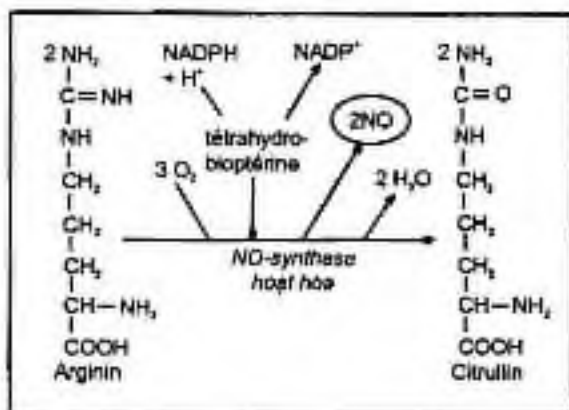
Hệ này sử dụng GMP vòng như chất trung gian, hoạt động ở trong những tế bào cơ trơn của mạch máu. GMPc được tạo thành từ GTP nhờ guanylat cyclase (GC).



Có hai loại guanylat cyclase:

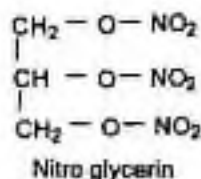
– Một loại **guanylat cyclase tan**, có ở trong bào tương và được hoạt hóa nhờ kết hợp trực tiếp với oxyd nitric (NO) từ những tế bào nội mô (Hình PL 2.20).

– Một loại thứ hai là **guanylat cyclase màng**. Guanylat cyclase màng là một thụ thể enzym mà chất kết hợp là yếu tố bài niệu Na<sup>+</sup> của tâm nhĩ, ANF (ANF = atrial natri uretic factor) hoặc atriopetid. ANF là một hormon peptid được tạo thành bởi một số tế bào tim và tác dụng lên tế bào thận, làm tăng bài tiết natri. Hoạt động của guanylat cyclase khu trú ở vùng trong bào tương của thụ thể (Hình PL 2.21).

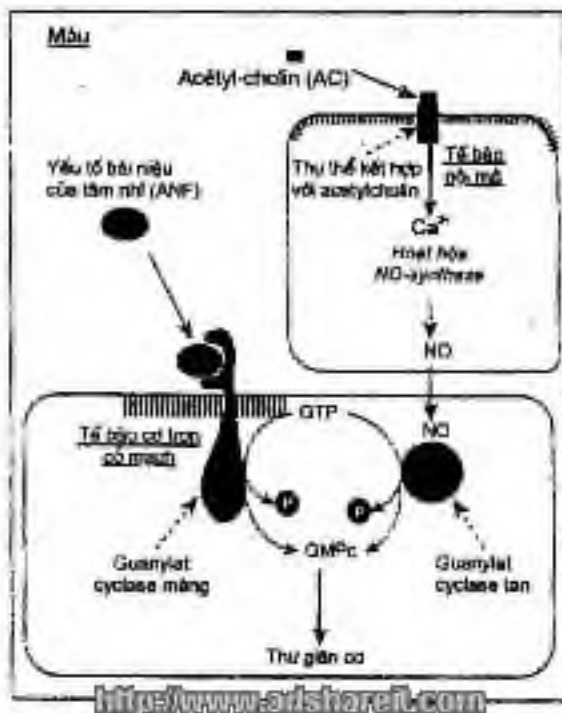


Hình PL 2.20. Oxyd nitric được tạo thành từ arginin ở trong tế bào nội mô

GMPc được tạo thành bởi hai loại guanylat cyclase, hoạt hóa protein-kinase G (PK-G) tương tự như với protein-kinase A đối với AMPc. Protein-kinase G phosphoryl hóa những bơm calci, đẩy ion này ra ngoài, làm gián đoạn sự co cơ trơn. Những guanylat cyclase tan có trong nhiều tế bào (<http://www.dailsharif.com>). GMPc có tác dụng ức chế lên sự bài tiết. Sự thủy phân GMPc bởi phosphodiesterase thành GMP làm mất tác dụng của GMPc. Nhiều chất giãn mạch có gốc nitro, như hợp chất nitroglycerin, dùng để điều trị cơn đau thắt ngực, bệnh tim.







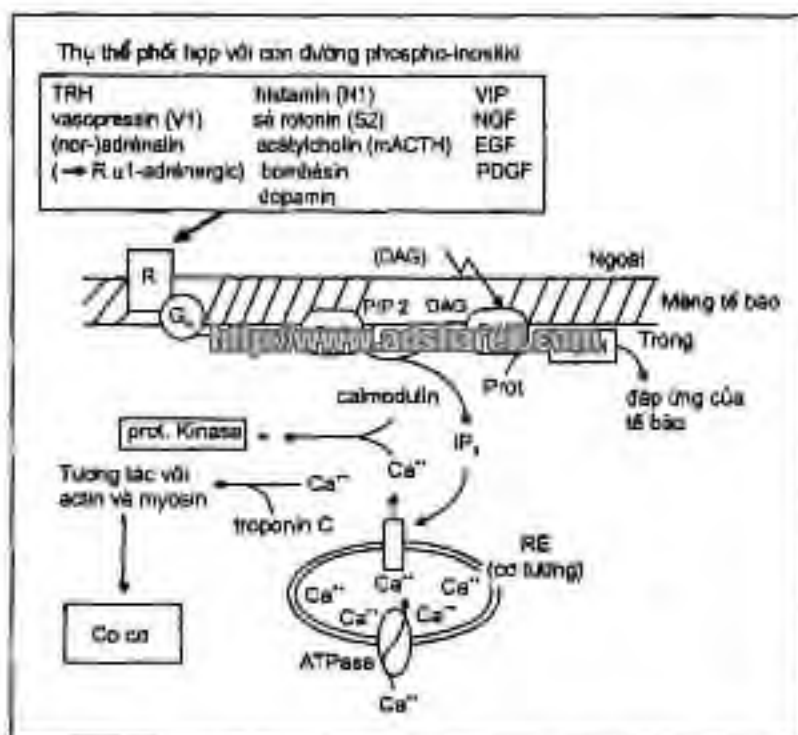
Hình PL 2.21. Những guanylat cyclase ở trong tế bào cơ trơn của mạch máu. Guanylat cyclase màng được hoạt hóa nhờ yếu tố bài niệu natri của tâm nhĩ (ANF). ANF kết hợp với vùng nhận biết ở ngoài tế bào. Guanylat cyclase tan được hoạt hóa khi kết hợp với NO.

### 2.3e. Thụ thể màng phối hợp với con đường phospho inositid

Những thụ thể thuộc nhóm này được hoạt hóa bởi một loại hormon, những yếu tố tăng trưởng (GF), hoặc những chất trung gian thần kinh. Những thụ thể này cũng kết hợp với protein G (protein G<sub>q</sub>) mà những tiểu đơn vị  $\alpha_{GTP}$  kích thích hoạt động của phospholipase C (PLC). Enzym này thủy phân phosphatidyl-inositol di-phosphat (PIP<sub>2</sub>) thành diacyl glycerol, DAG (hay 1,2-diglycerid) và inositol tri-phosphat (IP<sub>3</sub>). Sự kết hợp chỉ một phân tử hormon lên thụ thể giải phóng hàng trăm phân tử thông tin thứ hai, đó là sự khuếch đại tín hiệu.

IP<sub>3</sub> tác dụng lên những kênh calci của lưới nội chất nguyên sinh, giải phóng ion Ca<sup>2+</sup> vào trong bào tương. Ion calci là một thông tin thứ hai có cấu trúc hóa học rất đơn giản. Ion calci có nhiều tác dụng, trong đó có tác dụng hoạt hóa protein-kinase bào tương, phụ thuộc vào calmodulin.

DAG kết hợp với ion Ca<sup>2+</sup> được giải phóng, kích thích một enzym ở màng là protein-kinase C (PK-C). PK-C phosphoryl hóa những protein khác nhau của tế bào đích, dẫn đến sự đáp ứng của tế bào (Hình PL 2.22).

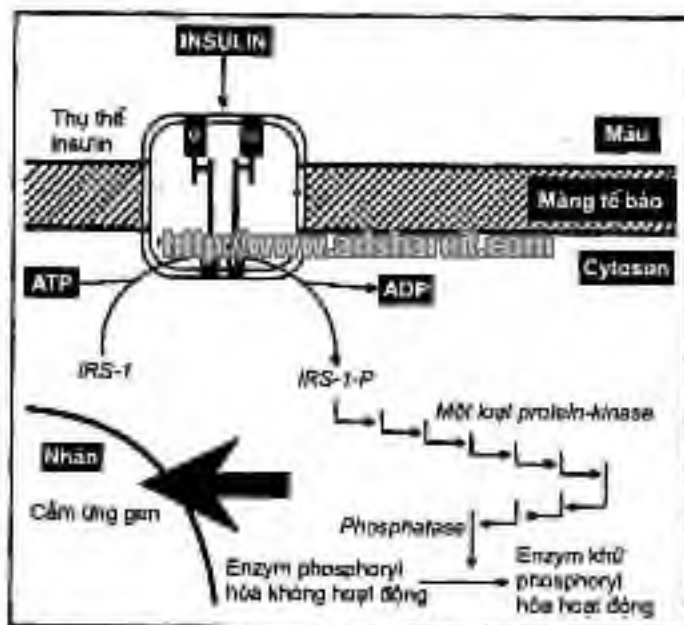


Hình PL 2.22. Những thụ thể phối hợp với con đường phosphoinositid

Những thụ thể này kết hợp với phospholipase (PLC) qua trung gian của protein Gq. PLC thủy phân phosphatidyl inositol diphosphat (PIP<sub>2</sub>) thành diacylglycerol (DAG) và inositol triphosphat (IP<sub>3</sub>). DAG kích thích protein-kinase C (PK-C), PK-C sau đó, xúc tác một loạt phản ứng phosphoryl hóa protein. IP<sub>3</sub> mở kênh calci trên bề mặt của lưới nội chất nguyên sinh, giải phóng calci vào bào tương. Những bơm calci (phụ thuộc ATP) sẽ khôi phục lại calci ở lưới nội chất nguyên sinh.

### 2.3f. Thụ thể qua màng có hoạt động tyrosin-kinase

Nhóm thụ thể này kết hợp với phần lớn những yếu tố tăng trưởng hoặc những cytokin. Insulin là hormon độc nhất tác dụng lên loại thụ thể này. Vùng bào tương của những thụ thể này có hoạt động protein kinase thực sự (Hình PL 2.15). Trong trường hợp insulin, sau khi kết hợp với hormon, thụ thể thay đổi cấu trúc không gian và dẫn đến sự tự phosphoryl hóa (autophosphorylation) ở vùng cytosol của hai tiểu đơn vị  $\beta$ : những gốc hydroxyl của chuỗi ngang của một số gốc tyrosin của thụ thể, được phosphoryl hóa nhờ ATP thành phospho-tyrosin (P-Tyr).



Hình PL 2.23. Cơ chế hoạt động của insulin: sự hoạt hóa thụ thể insulin và sự "dẫn truyền" tín hiệu insulin

Khi kết hợp với insulin, thụ thể insulin được phosphoryl hóa nhờ gắn những gốc phosphat (P) từ ATP lên tyrosin của thụ thể. Cơ chế tự phosphoryl hóa này tạo cho thụ thể có hoạt động tyrosinase.

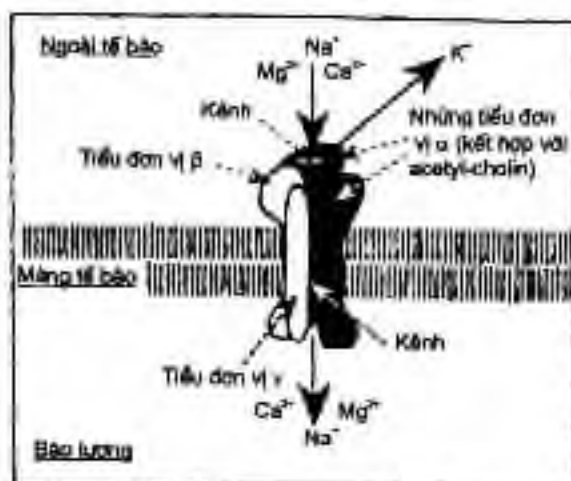
- Khi có mặt của ATP, thụ thể phosphoryl hóa, đến lượt nó, có thể phosphoryl hóa cơ chất thứ nhất của thụ thể insulin, IRS-1, (Insulin-Receptor-Substrat-1), IRS-1 trở thành IRS-1-P.
- IRS-1-P, đến lượt nó, lại khởi động phản ứng gắn gốc phosphat lên một loại protein kinase ở trong tế bào, protein kinase này xúc tác một loạt phản ứng phosphoryl hóa. Phản ứng phosphoryl hóa cuối cùng hoạt hóa protein-phosphatase đặc hiệu, enzym này chuyển những enzym dạng phosphoryl hóa không hoạt động thành dạng khử phosphoryl hóa hoạt động, ví dụ: enzym glycogen synthase xúc tác sự tổng hợp glycogen.

Sự tự phosphoryl hóa, sau đó, qua trung gian của những phospho-tyrosin, tương tác với những protein khác ở bào tương, dẫn đến một loạt (dòng thác) phản ứng phosphoryl hóa mà tác dụng cuối cùng thể hiện sự đáp ứng của hormon đối với tế bào.

Ở trong nhân, tín hiệu dẫn đến sự thay đổi biểu hiện gen, gây cảm ứng tổng hợp những protein khác, ví dụ: tyrosinkinase.

### *2.3g. Thụ thể màng là kênh ion*

Với loại thụ thể này, chất kết hợp cũng tạo ra sự thay đổi cấu trúc của protein làm sao cho một **kênh ion** đặc hiệu được mở ra. Kênh này cho phép một ion nhất định qua hai phía của màng tế bào, ví dụ: trên bề mặt của cấu nối cơ-thần kinh, **chất dẫn truyền thần kinh acetylcholin** kết hợp với những thụ thể đặc hiệu, cho phép những ion  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$  vào và những ion  $\text{K}^+$  ra khỏi tế bào đích.



Hình PL2.24. Thụ thể-kênh của acetyl-cholin (typ nicotinic)  
(một trong số tiểu đơn vị  $\beta$  không minh họa ở trong hình)

## Kết luận

<http://www.pdfshareit.com>

Tất cả những con đường dẫn truyền tín hiệu vào trong tế bào trình bày trên có sự giống nhau, do đó giúp dễ hiểu cơ chế. Những protein G, hoạt động như những phân tử "tự ngắt", ngăn chặn sự hoạt hóa quá lâu của quá trình dẫn truyền. Những thông tin thứ hai hoạt hóa những protein kinase, tất cả những enzym này có cấu trúc tương tự. Ở mỗi mức độ, những protein kinase của một hệ thống có thể phosphoryl hóa những yếu tố của hệ khác, tạo ra sự kích thích hoặc ức chế của những hệ nói trên. Những protein ở bào tương có những vùng "bám" vào thụ thể hoặc vào những yếu tố dẫn truyền phosphoryl hóa, mà mỗi yếu tố tương ứng với một chức phận nhất định. Những "dòng thác" protein-kinase ở bào tương hướng tới nhân. Một số lớn cơ chế trên hoàn tất bằng sự kích thích sự phiên mã những gen đặc hiệu. Những phospho-protein-phosphatase giới hạn thời gian tác dụng của những kinase.

**Bảng PL 2.2.** Những hormon chính có cấu trúc peptid

Tên hormon		Chữ viết tắt	Nguồn gốc	Số acid amin	Chức năng chính
Tiếng Pháp (Tiếng Anh)	Tiếng Việt				
Thyreo-libérine (Thyrotropin releasing hormone)	Hormon giải phóng thyrotropin	TRH	Vùng dưới đồi	3	Kích thích bài tiết TSH
Cortico-libérine (Corticotropin releasing hormone)	Hormon giải phóng corticotropin	CRH	Vùng dưới đồi	41	Kích thích giải phóng ACTH
Somato-libérine (Growth hormone releasing hormone)	Hormon giải phóng GH	GHRH	Vùng dưới đồi	44	Kích thích bài tiết GH
Somatostatine (Growth hormone inhibiting hormone)	Hormon ức chế GH	GHIH	Vùng dưới đồi	28 hoặc 14	Ức chế bài tiết GH, insulin, glucagon
Gonado-libérine (Gonadotropin releasing hormone)	Hormon giải phóng gonadotropin	GnRH	Vùng dưới đồi	10	Kích thích bài tiết gonadotropin
Facteur inhibant MSH (MSH inhibiting factor)	Yếu tố ức chế MSH	IFIM	Vùng dưới đồi	3	Ức chế bài tiết MSH
Inhibiteur de prolactine (prolactine inhibiting factor)	Yếu tố ức chế Prolactin	PIF	Vùng dưới đồi	56	Ức chế bài tiết prolactin
Hormone adrenocorticope (Adrenocorticotropin hormone)	Hormon kích thích tuyến vỏ thượng thận	ACTH	Thùy trước tuyến yên	39	Hoạt hóa bài tiết hormon vỏ thượng thận
Lipotropine $\beta$ và $\gamma$	Lipotropin	LPH	Thùy trước tuyến yên	91 và 58	Hoạt hóa tế bào mỡ chuyển acid béo tới gan
Hormone stimulant les melanocytes (Melanocyte Stimulating hormone)	Hormon kích thích hắc tố bào	MSH $\alpha, \beta, \gamma$	Thùy giữa tuyến yên	13, 11 và 17	Hoạt hóa tế bào hắc tố
Vasopressine (Antidiuretic hormone)	Vasopressin	AVP ADH	Thùy sau tuyến yên	9	Tác dụng tăng huyết áp, chuyển hóa, hoạt hóa aldosteron

Bảng PL 2.2 (tiếp theo)

Tên hormon		Chữ viết tắt	Nguồn gốc	Số acid amin	Chức năng chính
Tiếng Pháp (Tiếng Anh)	Tiếng Việt				
Oxytocine	Oxytocin		Thùy sau tuyến yên	9	Kích thích co tử cung (đẻ)
Parathormone	Hormon tuyến cận giáp	PTH	Tuyến cận giáp	30	Tăng calci huyết
Calcitonine	Calcitonin	CT	Tế bào C của tuyến cận giáp	32	Giảm calci huyết
Glucagon	Glucagon		Tế bào $\alpha$ của tuyến tụy	29	Tăng glucose huyết, hoạt hoá phân huỷ glycogen và sự lân tụy glucose
Insuline	Insulin		Tế bào $\beta$ của đảo Langerhans	2 chuỗi: A (30) B (21)	Hoạt hoá sử dụng glucose. Giảm glucose huyết. Hoạt hoá tổng hợp protein và lipid
Gastrine	Gastrin		Tế bào G của dạ dày	47 hoặc 17	Hoạt hoá bài tiết dịch dạ dày
Cholecystokinine	Cholecystokinin		Tế bào của tá tràng	39 hoặc 33	Kích thích bài tiết tụy và mật
Polypeptide Intestinal vasoalif (Vasoactive intestinal peptide)	Polypeptid ruột vận mạch	VIP		28	Kích thích bài tiết ruột và phổi
Angiotensine II	Angiotensin II		Gan (tiền chất)	8	Co mạch, kích thích bài tiết mineralocorticoid
(Atrial natri - uretic factor) Atriopeptide	Yếu tố bài niệu $\text{Na}^+$ của tâm nhĩ	ANF	Tế bào tim	28	Giãn mạch, kích thích thận đào thải $\text{Na}^+$

Ghi chú: \* Những hormon tên tiếng Việt là tạm dịch hoặc quen dùng

\* Những chữ viết tắt tiếng Anh đều được dùng ở sách Pháp và sách Việt Nam

**Bảng PL 2.3.** Những hormon chính có cấu trúc protein  
(Những chuỗi  $\alpha$  của TSH, FSH và LH đều giống nhau)

Tên hormon		Chữ viết tắt	Nguồn gốc	Cấu trúc hoá học	Chức năng
Tiếng Pháp (Tiếng Anh)	Tiếng Việt				
Hormone de croissance, Hormone somatotrope (Growth hormone)	Hormon tăng trưởng	GH	Thủy trước tuyến yên	Protein, 1 chuỗi	Kích thích sự tăng trưởng của các mô và cơ quan
Prolactine	Prolactin	PRL	Thủy trước tuyến yên	Protein, 1 chuỗi	Kích thích sự tăng trưởng của tuyến vú và sự sinh sữa
Hormone thyroïdique, Thyrotrophin (Thyroid stimulating hormone)	Hormon kích thích tuyến giáp	TSH	Thủy trước tuyến yên	Glycoprotein, 2 chuỗi $\alpha$ và $\beta$	Kích thích tổng hợp và bài tiết hormon tuyến giáp
Folliculo stimuline (Follicle stimulating hormone)	Hormon kích thích trứng	FSH	Thủy trước tuyến yên	Glycoprotein 2 chuỗi $\alpha$ và $\beta$	Nam: kích thích sự trưởng thành của tế bào Sertoli và bài tiết tinh trùng. Nữ: kích thích sự trưởng thành của nang trứng
Hormone lutéale (Luteinizing hormone), Hormone stimulant les cellules interstitielles (Interstitial cells stimulating hormone)	Hormon kích thích hoàng thể Hormon kích thích tế bào kẽ	LH ICSH	Thủy trước tuyến yên	Glycoprotein 2 chuỗi $\alpha$ và $\beta$	Nam: kích thích sự trưởng thành của tế bào Leydig và bài tiết testosterone. Nữ: kích thích nang trứng và cảm ứng pha hoàng thể
Inhibine	Inhibin		Tuyến sinh dục, rau	Glycoprotein	Ức chế bài tiết FSH
Erythropoietine	Erythropoietin		Vỏ thận	Glycoprotein	Hoạt hóa sự tăng sinh hồng cầu
Leptine	Leptin		Tế bào mỡ	Protein 167 acid amin	Ức chế sự đói, kích thích tiêu thụ năng lượng



**Bảng PL 2.4.** Những hormon chính sử dụng, hoặc AMP vòng, hoặc hệ inositol triphosphat ( $IP_3$ ) và ion calci  
 + = cảm ứng sự tăng nồng độ AMP vòng  
 - = cảm ứng sự giảm nồng độ AMP vòng

Hormon	Tế bào đích	Thông tin thứ hai	
		AMPC	$IP_3$ và ion $Ca^{2+}$
GHRH	Thùy trước tuyến yên	+	
GH	Tế bào gan và trung mô	+	
TRF	Thùy trước tuyến yên	+	
TSH	Tế bào tuyến giáp	+	
GnRH	Thùy trước tuyến yên	+	+
FSH	Buồng trứng và tinh hoàn	+	
LH	Buồng trứng và tinh hoàn	+	
Prolactin	Tuyến vú	+	
Vasopressin	Thụ thể V1: mạch nội mô Thụ thể V2: ống thận	+	+
Oxytocin	Tử cung		+
Parathormon	Tế bào xương, ống thận	+	
Calcitonin	Ống thận, hủy cốt bào	+	
Glucagon	Tế bào gan, mỡ Tế bào $\beta$ của tiểu đảo Langerhans	+	
Insulin	Tế bào gan và cơ, tế bào mỡ	Nhiều hệ -	
Somatostatin	Tuyến yên, ống tiêu hóa		+
Gastrin	Dạ dày		+
Cholecystokinin	Ống tiêu hóa		+
Polypeptid ruột vận mạch (VIP)	Ống tiêu hóa	+	
Catecholamin	Thụ thể $\alpha_1$ Thụ thể $\alpha_2$ Thụ thể $\beta$		+
Serotonin	Thành mạch	-	

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

(Của phần phụ lục)

### SÁCH

(Giới hạn vào những sách xuất bản từ năm 2000)

Những số trong dấu ngoặc chỉ những phần hoặc chương tương ứng trong sách tham khảo.

BOREL J.P., STENBERG M. *Biochimie et Biologie moléculaire illustrées*. Editions Frison-Roche, Paris, 2000 (4).

HAMES B.D., HOOPER N.M, HOUGHTON J.D. *L'essentiel en Biochimie*. Editions Bertl, 2000 (E5).

WEIL J.H. *Biochimie générale*. 9<sup>e</sup> édition. Dunod, Paris 2001 (15)

LÊ ĐỨC TRÌNH *Hormon và Nội tiết học* Nhà xuất bản Y học Hà Nội, 2003 (13,14) <https://www.adshareit.com>

PHILIP FELIG, LAWRENCE A, FROHMAN *Endocrinology & Metabolism* (Fourth edition)- Medical Publishing Division 2001 (1)

BERNADETTE ET PHILIPPE HECKETSWEILER *Voyage en Biochimie* 2<sup>e</sup> édition. Editions Elsevier, 2000 (trang 60).

### TẠP CHÍ

EMERIT J. KLEIN J.M., CONTELLIER ANNE, CONGYF. *Radicaux libres et peroxydation lipidique en biologie cellulaire*. Patho et bio 1991,39No-4 (316-327).

LARS ERNSTER *Oxygen as an environmental poison* *Chemica Scripta* 1986,26 (525-534).

PRÉ J. *La lipoperoxydation*. Patho et bio, 1991, 39No7 (716-736)

CAROL DEBY *La biochimie de l'oxygène* *La Recherche* 228 Janvier-1991-Volume 22.

<http://www.adshareit.com>

# TỪ VỰNG

<http://www.adshareit.com>

## TỪ VỰNG

Định nghĩa một số danh từ hoặc thuật ngữ y học dùng trong sách này (theo thứ tự ABC của tiếng Pháp), danh từ tiếng Việt được viết trong dấu ngoặc ( ).

### A

*Acétyl (Acetyl)*: gốc hóa học là dẫn xuất của acid acetic

*Acétylation (Acetyl hóa)*: phản ứng enzym chuyển một gốc acetyl tới một ose hoặc một protein.

*Acétylcholine (Acetylcholin)*: chất trung gian thần kinh đặc trưng, tác dụng lên những chức năng trung gian thần kinh trong não và hệ thần kinh ngoại vi.

*Acide arachidonique (Acid arachidonic)*: acid béo có 20 carbon (C20) có trong cấu tạo của phospholipid ở màng tế bào được giải phóng nhờ phospholipase A<sub>2</sub>. Enzym này được hoạt hóa bởi protein G. Acid arachidonic được tách ra thành những eicosanoid.

*Acquis (Mắc phải)*: xem Inné (Bẩm sinh)

*ACTH*: chữ viết tắt của adreno-corticotropie hormon (Hormon kích thích tuyến vỏ thượng thận): hormon glycoprotein bài tiết bởi thùy trước tuyến yên, có tác dụng kích thích vỏ thượng thận bài tiết ra glucocorticoid.

*Adenylcyclase (Adenyleyclase)*: enzym ở màng tế bào được hoạt hóa hoặc ức chế bởi protein G. Adenylcyclase sản xuất ra AMP vòng từ ATP.

*ADN*: chữ viết tắt của acid desoxyribonucleic; phân tử cơ bản của thông tin di truyền, hợp phần của những gen (Hình 2).

*ADN superhélice (ADN siêu xoắn)*: ADN xoắn lại trên bản thân nó, thường là kết quả của sự gấp khúc, mở xoắn hoặc xoắn lại của chuỗi xoắn kép ADN.

---

\* Danh từ tiếng Việt được dịch chủ yếu từ cuốn Từ điển Y học Pháp-Anh-Việt, Nhà xuất bản Y học - 2001.

**ADP:** chữ viết tắt của adenosin diphosphat: một ribonucleosid 5'-diphosphat có tác dụng nhận phosphat trong chu trình năng lượng của tế bào.

**Aérobic (Vi sinh vật ái khí):** một sinh vật sống trong không khí và sử dụng oxy là chất nhận electron cuối cùng trong chuỗi hô hấp tế bào.

**Aldostérone (Aldostéron):** hormon thuộc nhóm steroid, được tổng hợp bởi cytochrome P450 của ty thể và lưới nội sinh chất trong tế bào vỏ thượng thận. Aldostéron tác dụng lên thận gây ứ nước và muối.

**Allèle (Álen):** những dạng khác nhau của một gen ở cùng một vị trí của một nhiễm sắc thể (hoặc locus) và chỉ huy cùng một tính chất. Khi hai álen có những tác dụng khác nhau, hoạt động của một trong álen trội hơn hoạt động của álen khác, álen thứ nhất gọi là álen trội và álen thứ hai là álen lặn.

**AMPc:** chữ viết tắt của AMP' vòng, c=cyclique: phân tử AMP, trong đó gốc phosphat được liên kết cũng với gốc OH ở 3' và 5' của ribose. AMPc là một thông tin thứ hai, được tạo thành nhờ sóenyl cyciase từ ATP.

**Amplification (Khuyếch đại, nhân lên):** sự sản xuất ra nhiều phiên bản của một trình tự ADN.

**Anabolisme (Đồng hóa - Tổng hợp):** những con đường chuyển hóa tế bào dẫn đến sự tạo thành những ~~phân tử phức tạp từ những phân tử đơn giản~~ là dị hóa (catabolisme).

**Anaérobic (Vi sinh vật kỵ khí):** một sinh vật sống không cần oxy (đối lập với kỵ khí là ái khí).

**Androgène (Androgen hoặc hormon nam tính):** hormon sinh dục nam có cấu trúc steroid, được tổng hợp bởi cytochrom P450 của ty thể và lưới nội sinh chất trong tế bào Leydis của tinh hoàn và trong một số tế bào của vỏ thượng thận.

**Anticodon (Đối mã):** một trình tự riêng biệt gồm 3 nucleotid của một ARN vận chuyển (ARNc) bổ sung với một mã của một acid amin trên ARN thông tin (ARNm).

**Anticorps (Kháng thể):** những glycoprotein bài tiết vào máu bởi tương bào (plasmocyte), có khả năng kết hợp đặc hiệu với một kháng nguyên.

**Antigène (Kháng nguyên):** một phân tử protein (hoặc không phải là protein) hoặc một mảnh của phân tử, có thể gây sự tổng hợp một kháng thể đặc hiệu ở động vật có xương sống.

**ARN:** chữ viết tắt của acid ribonucleic: một polymer của những ribonucleotid, chứa một ribose (thay chỗ desoxyribose). ARN là sản phẩm phiên mã từ ADN. Tế bào có nhiều loại ARN mà những loại ARN chính là: ARN thông tin (ARNm), ARN vận chuyển (ARNc), ARN ribosom (ARNr).

**ATP:** chữ viết tắt của adenosin triphosphat; một ribonucleosid 5' triphosphat, là một chất cho phosphat trong chu trình năng lượng của tế bào.

**ATPase:** một enzym xúc tác sự thủy phân ATP thành ADP và phosphat, thường phối hợp với những phản ứng cần năng lượng.

**ATP synthetase (Enzym tổng hợp ATP):** một phức hợp enzym tổng hợp ATP từ ADP và phosphat trong quá trình phosphoryl hóa (ở màng trong của màng ty thể).

**Autocrine (Tự tác động):** đặc tính của vai trò của tín hiệu (hormon) bài tiết bởi một số tế bào; chất bài tiết điều hoà hoạt động lên chính tế bào mà chất bài tiết được sản xuất.

**Autosome (Autosom - Nhiễm sắc thể thường):** mọi nhiễm sắc thể, trừ nhiễm sắc thể giới tính hoặc nhiễm sắc thể của ty thể.

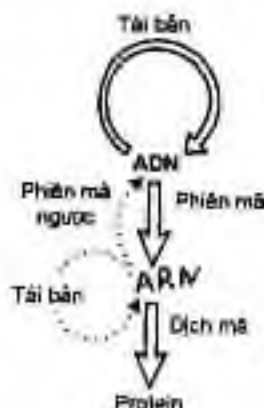
## B

**Bacterie (Vi khuẩn):** sinh vật đơn bào, chỉ có một nhiễm sắc thể, đủ để đảm bảo những chức phận chủ yếu của cơ thể.

**Base (Base):** chữ viết tắt thường dùng để chỉ những base purin (adenin: A, guanin: G) và pyrimidin (cytosin: C, uracil: U, thymine: T), những base trên là thành phần hóa học của các nucleotid.

**Base complémentaire (Base bổ sung):** base (purin hoặc pyrimidin) có thể kết hợp bằng liên kết hydro với một base khác: A với T hoặc U, G với C.

**Biocatalyseur (Chất xúc tác sinh học):** chất xúc tác tạo thành bởi tế bào sống.



Hình 1. Luồng thông tin di truyền: những quá trình chính được biểu thị bằng những mũi tên rộng, những quá trình ít gặp bằng những mũi tên chấm chấm.

**Biologie moléculaire (Sinh học phân tử):** một ngành của di truyền học nhằm nghiên cứu những quá trình cơ bản của sự chuyển tải thông tin di truyền: sự tái bản ADN sự phiên mã ADN thành ARN và sự dịch mã ARN thành protein (Hình 1).

**Biosynthèse (Sinh tổng hợp):** sự tổng hợp của một phân tử bởi một tế bào sống.

## C

**Calcitonine (Calcitonin):** hormon giảm calci huyết, bài tiết bởi tế bào cận nang của tuyến giáp.

**Calmoduline (Calmodulin):** protein của cytosol có thể kết hợp với ion  $Ca^{2+}$ . Phức hợp  $Ca^{2+}$  calmodulin có thể hoạt hóa những protein-kinase, ví dụ: myosin-kinase.

**Canal ionique (Kênh ion):** một phân tử phức hợp chịu trách nhiệm vận chuyển chủ động những ion qua màng tế bào.

**Carcinogène (Sinh ung thư):** một tác nhân hóa học gây ung thư.

**Cascade (Dòng thác):** chuỗi phản ứng liên tiếp (tương tự như nước của dòng thác chảy từ tầng trên xuống tầng dưới).

**Catabolisme (Dị hóa - thoái hóa):** những con đường chuyển hóa của tế bào dẫn đến sự thoái hóa những phân tử lớn thành những phân tử nhỏ hơn và có thể sử dụng lại được. Đối lập lại với dị hóa là đồng hóa hay tổng hợp.

**Catalyseur (Chất xúc tác):** danh từ chung của những chất có thể tăng tốc độ phản ứng hóa học mà bản thân chất xúc tác không bị tiêu thụ. Trong sinh học, phần lớn các chất xúc tác là những enzym.

**Cellule germinale (Tế bào mầm):** tế bào mà sự biệt hóa sẽ sản sinh ra những giao tử.

**Cellule somatique (Tế bào thân):** tế bào được biệt hóa và tham gia vào thành phần của tất cả các mô của cơ thể, nhưng không bao giờ tạo ra giao tử.

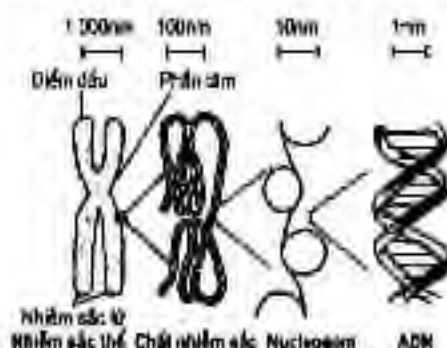
**Centromère (Phần tâm):** phần cơ chất ở trung tâm nhiễm sắc thể (Hình 2).

**Chromatide (Nhiễm sắc tử):** nhiễm sắc thể dạng đơn, nối với nhau bởi phần tâm (Hình 2).

**Chromatine (Chất nhiễm sắc):** một phức hợp sợi của ADN, histon và các protein khác, tạo thành nhiễm sắc thể của eucaryot (Hình 2).



**Chromosome (Nhiễm sắc thể):** một phân tử ADN đặc biệt có kích thước lớn, chứa nhiều gen, cho phép chuyển thông tin di truyền. Số lượng nhiễm sắc thể trong một tế bào có thể thay đổi từ 1 (ở vi khuẩn) cho tới trên 100, nhưng không thay đổi ở một loài nhất định (46 đối với người).



Hình 2. "Zoom" trên một chuỗi nhiễm sắc thể (ở mỗi bậc, hệ số phóng đại là 10). Chuỗi xoắn kép ADN quấn 2 vòng xung quanh lõi của mỗi nucleosom, nucleosom gồm những histon. Mỗi chuỗi chromatin gồm hai chuỗi nucleosom nối với nhau.

**Cistron (Cistron):** đoạn ADN mã hóa cho protein hoặc ARN tương ứng với một gen. **Monocistron (đơn cistron):** mỗi ARNm monocistron chỉ mã hóa cho một protein (ở eucaryot). **Polycistron (đa cistron):** mỗi ARNm polycistron gồm nhiều vùng mã hóa, tương ứng với nhiều gen, mã hoá nhiều protein khác nhau (ở procaryot).

**Code génétique (Mã di truyền):** bộ ba base trong phân tử ADN hoặc ARN, mã hóa đặc hiệu một acid amin.

**Configuration (Cấu hình):** sự sắp đặt trong không gian những chất thay thế xung quanh một nguyên tử C không đối xứng.

**Conformation (Cấu trúc):** hình dạng không gian 3 chiều của một đại phân tử.

**Corticosteroide (Steroid vỏ thượng thận):** hormon steroid được tạo thành bởi tuyến vỏ thượng thận.

**Cycle (Chu trình):** các con đường chuyển hóa khác nhau trở lại điểm xuất phát (chu trình Krebs).

**Cytochrome P450 (Cytochrom P450):** những enzyme gắn ở màng trong của ty thể (trung tâm hoạt động của khướn) và màng của lưới nội chất nguyên sinh (trung tâm hoạt động trong cytosol), chịu trách nhiệm của phản ứng hydroxyl hóa những phân tử, đặc biệt là cholesterol, những dẫn xuất của cholesterol trong quá trình tổng hợp những hormon steroid.

*Cytokine (Cytokina):* protein được bài tiết chủ yếu bởi bạch cầu, có tác dụng bảo vệ không đặc hiệu của cơ thể song song với tác dụng bảo vệ của globulin miễn dịch.

*Cytoplasme (Bào tương):* tất cả những thành phần của một tế bào, trừ nhân.

*Cytosol:* pha nước của bào tương với những dung dịch hoà tan, không kể những bào quan như ty thể.

## D

*Dalton (Dalton):* đơn vị trọng lượng phân tử rất gần với trọng lượng của hydro (= 1 thuộc thang trọng lượng nguyên tử).

*Deletion (Thiếu base):* xem Mutation

*Demi-vie (Thời gian bán huỷ):* thời gian cần thiết của sự giảm một nửa của một cấu tử nhất định.

*Desoxyribonucléotide (Desoxyribonucleotid):* nucleotid có desoxyribose, đơn vị cơ bản của phân tử ADN.

*Dimère (Dimer):* <https://www.stshared.com> nhau hoặc khác nhau.

*Domaine (Vùng):* vùng của trình tự những acid amin của một protein hoặc một đoạn của một gen, đoạn này có thể kết hợp với một chức năng riêng biệt.

*Dominant (Trội):* xem Allèle

*Double hélice (Xoắn kép):* cấu hình xoắn thiên nhiên của 2 chuỗi ADN bổ sung, đối song (Hình 2).

*Duplication (Tăng đôi):* phản ứng tăng đôi ADN thực hiện trong ống nghiệm (in vitro) nhờ enzym ADN polymerase ở kỹ thuật phản ứng chuỗi nhờ polymerase (PCR).

## E

*E. Coli (Escherichia Coli):* vi khuẩn thường có trong ruột non của động vật có xương sống. E.Coli được coi như sinh vật mẫu cho việc nghiên cứu hoạt động của tế bào.

*Effecteur (Bộ phận tác động)*

**Effecteur primaire:** hệ nguyên phát gồm những enzym ở trong (hoặc gắn) màng tế bào, hoạt hóa bởi protein G, mà sự hoạt hóa dẫn đến sự tổng hợp một thông tin thứ hai.

**Effecteur secondaire:** hệ thứ phát gồm những enzym tham gia vào sự hoạt động của một thông tin thứ hai.

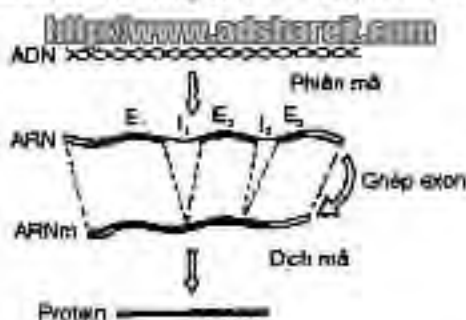
**Eicosanoide (Eicosanoid):** một họ của những phân tử có 20 carbon. Tiền chất của eicosanoid là acid arachidonic, sản phẩm thủy phân (xúc tác bởi phospholipase A2) của phospholipid màng tế bào.

**Endocytose (Nội thực bào):** sự xâm nhập của chất ở khu vực ngoài tế bào vào trong tế bào. Ngược lại với nội thực bào là ngoại tiết bào (exocytose).

**Endonuclease (Endonuclease):** enzym xúc tác thủy phân, cắt liên kết phosphodiester ở vị trí trong của chuỗi polynucleotid.

**Endothermique (Thu nhiệt):** nói về một phản ứng, để có thể xảy ra, cần được cung cấp năng lượng.

**Epissage (Ghép exon):** cơ chế mà qua đó, tiền ARNm (tức sản phẩm phiên mã đầu tiên) loại bỏ những intron và chỉ giữ lại những trình tự exon ở ARNm trưởng thành. Quá trình biến đổi này xảy ra trong nhân tế bào (Hình 3 và 4).



**Hình 3.** Ghép exon. Ghép exon là quá trình chuyển tiền ARNm thành ARNm.

Những intron được biểu thị bằng vạch đơn, những exon bằng vạch kép (với phân mã hóa có màu đen). E<sub>1</sub>, E<sub>2</sub> và E<sub>3</sub> là những exon, I<sub>1</sub> và I<sub>2</sub> là những intron.

**Eucaryote (Eucaryot):** sinh vật mà tế bào chứa một nhân

**Exocytose (Ngoại tiết bào):** sự phóng thích của chất ở khu vực trong tế bào ra ngoài tế bào. Ngược lại với ngoại tiết bào là nội thực bào (endocytose).

**Exon (Exon):** một đoạn của một gen của eucaryot được phiên mã thành ARNm. Exon mã hóa một vùng đặc biệt của một protein (Hình 3). Ex (trong exon) có nghĩa là ra ngoài nhân (Hình 4).

**Exonuclease (Exonuclease):** enzym chỉ thủy phân liên kết phosphodiester ở vị trí tận cùng của chuỗi polynucleotid.

**Exothermique (Toả nhiệt):** nói về một phản ứng toả năng lượng (nhiệt)

**Expression des gènes (Biểu hiện của gen):** thuật ngữ để chỉ thông tin của gen (gồm sự phiên mã và dịch mã) để tạo ra sản phẩm của gen (Hình 4).

**Extrémité N et c-terminale (Đầu N và C tận):** hai đầu của cấu trúc bậc 1 của một protein: chữ N tương ứng với chức amin  $-NH_2$  của acid amin đầu tiên của trình tự, chữ C tương ứng với chức carboxyl  $-COOH$  của acid amin cuối cùng của trình tự (Hình 7).

## F

**Facteur de croissance (Yếu tố tăng trưởng):** chữ viết tắt: GF, toàn thể những phân tử có những thụ thể màng, có hoạt động kinase và tác dụng như một tín hiệu hóa học giúp sự tăng trưởng và biệt hóa tế bào, ví dụ: NGF, PDGF...

**Fibroblaste (Nguyên bào sợi):** tế bào thường xuyên, không di động của mô liên kết, chịu trách nhiệm tổng hợp những sợi liên kết và một phần của những cấu tử khác của khuôn ngoài tế bào.

**FSH:** chữ viết tắt của từ tiếng Anh = Follicle stimulating hormone (Hormon kích thích nang trứng), hormon glycoprotein được bài tiết bởi thùy trước tuyến yên, có tác dụng kích thích nang của buồng trứng.

## G

**Gamète (Giao tử):** tất cả những tế bào sinh dục, đực hoặc cái (noãn hoặc tinh trùng ở loài động vật)

**Gène (Gen):** đơn vị cơ bản của di truyền, là một đoạn của nhiễm sắc thể, mã hóa một chuỗi polypeptid độc nhất hoặc một phân tử ADN độc nhất.

**Genome (Bộ gen):** toàn bộ thông tin di truyền chứa trong một acid nucleic, ADN ở procaryot, eucaryot và ở một số virus, hoặc ARN ở một số virus khác (Bộ gen của một tế bào gồm tất cả ADN của tế bào nhưng chỉ một phần được cấu thành những gen, những đơn vị cơ bản của di truyền).

*Germinal (Mám):* xem Cellule

*Glycolyse (Phân huỷ glucose):* thoái hóa glucose, xúc tác bởi những enzym kỵ khí, tạo thành pyruvat và giải phóng năng lượng.

*Glycoylation (Glycosyl hóa):* phản ứng xúc tác bởi enzym (hoặc không cần enzym) kết hợp đồng hoá trị những gốc glucose với protein (glycoprotein) hoặc với lipid (glycolipid).

*GMPc (GMP vòng) C-cyclique:* nucleotid vòng có guanin, được tổng hợp nhờ guanylat cyclase. GMPc tác dụng như một thông tin thứ hai.

*Golgi (Bộ Golgi):* một bào quan phức tạp bao bọc bởi những màng, có trong bào tương của những tế bào eucaryot. Bộ Golgi là nơi mà những protein tổng hợp trong lưới nội sinh chất được biến đổi và được vận chuyển tới nơi nhận cuối cùng.

*Gonade (Tuyến sinh dục):* những cơ quan, ở động vật, có chức năng sản xuất ra giao tử, tế bào sinh sản (tinh hoàn sản sinh ra tinh trùng, buồng trứng sản sinh ra trứng).

*Gonadotrophine (Gonadotrophin):* một nhóm hormon glycoprotein của thùy trước tuyến yên và rau thai (FSH/LH) có tác dụng kích thích sự tăng trưởng tuyến sinh dục và sản xuất ~~giao tử~~ giao tử.

*Gradient (Gradien-độ chênh):* sự khác nhau (vô hóa học) về nồng độ của một phân tử hoặc một ion giữa hai khu vực cách nhau bởi một màng.

*GTP:* chữ viết tắt của guanosin triphosphat: một nucleotid có 3 nguyên tử phosphat với base là guanin.

*Guanylat cyclase:* enzym xúc tác sự tổng hợp GMP vòng từ GTP.

## H

*Helice  $\alpha$  (Đường xoắn alpha):* cấu trúc xoắn của chuỗi polypeptid, thường là quay phải, với số lượng tối đa liên kết hydro trong chuỗi, một trong những cấu trúc bậc hai phổ biến của protein được thấy ở keratin  $\alpha$ .

*Hétérozygote (Dị hợp tử):* cá thể có hai alen khác nhau ở một vị trí nhất định của một cặp nhiễm sắc thể tương đồng.

*Histone (Histon):* một nhóm protein gồm nhiều acid amin kiềm (Cys, Arg), kết hợp chặt chẽ với ADN nhuộm sắc thể của tất cả những tế bào eucaryot.

**Holoenzyme (Holoenzym):** enzym toàn phần, hoạt động gồm tất cả các tiểu đơn vị cần thiết, các nhóm ngoại và những cofacteur.

**Homéostasie (Hằng định nội môi):** sự duy trì thành phần các dịch sinh vật ngoài tế bào (huyết tương) ở những giới hạn bình thường.

**Homologue (Đồng đẳng):** một protein có những chức phận giống nhau và những tính chất tương tự ở mọi loài, ví dụ: hemoglobin.

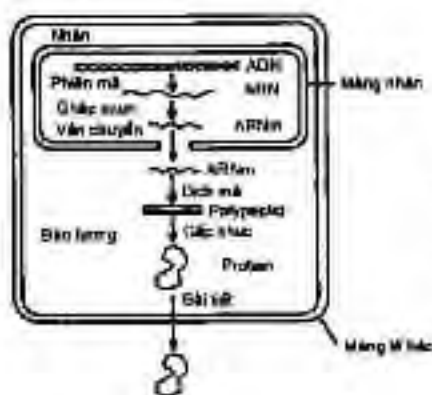
**Homozygote (Đồng hợp tử):** cá thể có hai alen giống nhau ở một vị trí nhất định của một cặp nhiễm sắc thể.

**Hormone (Hormon):** một chất hoá học được tổng hợp dưới dạng vết bởi một mô nội tiết, tác dụng như một thông tin, nhằm điều hoà sự hoạt động của nhiều mô và các cơ quan khác.

I

**Immunoglobuline (Globulin miễn dịch):** một protein kháng thể được tạo thành đặc hiệu chống một kháng nguyên.

**Information génétique (Thông tin di truyền):** thông tin di truyền chứa trong một trình tự của những base của các nucleotid trong ADN của nhiễm sắc thể, biến ADN thành những protein ở trong tế bào qua những giai đoạn chính: phiên mã, dịch mã (Hình 4).



**Hình 4.** Tính chất di truyền của sinh vật chứa trong ADN ở nhân tế bào được chuyển cho các thế hệ sau qua một cơ chế biến ADN thành những protein ở trong tế bào, qua những giai đoạn: ADN được chuyển thành một tiền ARNm (phiên mã), tiếp theo là sự biến tiền ARNm thành ARNm (ghép exon). ARNm ra ngoài nhân, làm khuôn cho sự tổng hợp chuỗi polypeptid (dịch mã). Polypeptid gấp khúc và qua một loại biến đổi phức tạp, trở thành protein có hoạt động sinh học.

**Inné (Bẩm sinh):** tất cả những thông tin sinh học đã được chứa đựng ở hai giao tử cơ bản (trứng và tinh trùng) ở động vật. Ngược lại, mắc phải (acquia) được định nghĩa: "Tất cả những gì không phải là bẩm sinh". Nó gồm những gì mà một sinh vật mắc phải trước khi sinh, trong thời gian thai nghén, thời kỳ phát triển của thai.

**Insertion (Thêm base):** xem Mutation (Đột biến)

**Interleukine-IL (Interleukin):** một số protein hoặc glycoprotein vận chuyển những thông tin giữa những loại bạch cầu khác nhau.

**Intron (Intron):** một đoạn của một gen, ban đầu được phiên mã thành ARNm (tiền ARNm), nhưng sau đó bị loại bỏ khỏi tiền ARNm, tiếp theo là sự ghép nối những trình tự exon tạo thành ARNm. Những trình tự intron không có trong ARNm (Hình 3) (In trong intron có nghĩa là ở lại trong nhân tế bào (Hình 4).

**In vitro:** thành ngữ Latinh chỉ một thí nghiệm thực hiện trong ống nghiệm (vitro= thủy tinh)

**In vivo:** thành ngữ Latinh, chỉ một thí nghiệm thực hiện ở một tế bào hoặc một cơ thể hoàn chỉnh

**IP<sub>3</sub>:** chữ viết tắt của inositol tri-phosphat, một thông tin thứ hai.

<http://www.sinhtriviet.com>

## K

**KDa:** chữ viết tắt của Kilo Dalton = 1000 Dalton

**Keratine (Keratin):** protein không tan có chức năng bảo vệ, cấu trúc gồm những chuỗi polypeptid song song có cấu trúc  $\beta$  hoặc xoắn  $\alpha$ .

**Kinase:** mọi enzym xúc tác phản ứng phosphoryl hóa những protein, như ATP: protein kinase A xúc tác phản ứng phosphoryl protein hoạt hóa bởi AMPc, protein kinases G xúc tác phản ứng phosphoryl hóa protein hoạt hóa bởi GMPc, protein Kinase C xúc tác phản ứng phosphoryl hoá protein hoạt hóa bởi diacylglycerol (DAG). Gọi là C vì enzym phụ thuộc vào ion  $Ca^{2+}$

## L

**Leucotriène (Leucotrien):** họ của những acid béo có 20 nguyên tử carbon (xem eicosanoid), dẫn xuất của acid arachidonic. Leucotrien được tạo thành đáp ứng của một tín hiệu hóa học ngoài tế bào và bản thân nó tác dụng như một chất hóa học trung gian tại chỗ.

**Ligand (Phân tử gắn):** một phân tử có thể nhận biết đặc hiệu một phân tử khác và kết hợp với phân tử đó, ví dụ: những hormon là những phân tử gắn của những thụ thể của hormon tương ứng (Hình 6).

**Locus génétique:** vị trí đặc hiệu của một nhiễm sắc thể, ở đó đoạn ADN quyết định tính chất Mendel (như hệ máu ABO) tác truyền từ thế hệ trước đến thế hệ sau theo định luật Mendel.

**Lysosome (Lysosom):** một bào quan có màng bao bọc khu trú ở trong bào tương của những tế bào eucaryot. Lysosom chứa nhiều enzym thủy phân.

## M

**Macromolécule (Đại phân tử):** một phân tử có TLPT vào khoảng từ vài nghìn tới vài triệu, ví dụ: một protein hoặc một acid nucleic.

**Maladie autoimmune (Bệnh tự miễn):** bệnh được đặc trưng bởi sự có mặt của những kháng thể chống chính những kháng nguyên của cá thể.

**Maladie autosomique (Bệnh nhiễm sắc thể thường):** bệnh do một gen có ở một trong 22 cặp nhiễm sắc thể thường.

**Maladie héréditaire du métabolisme (Bệnh di truyền của chuyển hóa):** rối loạn di truyền về hóa sinh, trong đó sự thiếu hụt một enzym đặc hiệu làm "nghẽn" có thể gây ra những bệnh chuyển hóa.

**Mastocyte (Dưỡng bào):** tế bào của mô liên kết, thường khu trú ở gần mạch, có những hạt chứa nhiều phân tử hoạt động (chất hóa học trung gian).

**Matrice (Khuôn):** giả làm khuôn cho những tế bào hoặc những phân tử.

**Maturation (Hoàn thiện):** sự biến đổi của một phân tử sau khi được tổng hợp để tạo ra một phân tử có hoạt động sinh học, ví dụ chuyển tiền ARNm thành ARNm (Hình 3)

**Médiateur (chimique local):** chất hóa học trung gian tại chỗ, những phân tử tác dụng như những tín hiệu liên lạc giữa các tế bào, nhưng khuếch tán giới hạn từ tế bào sản xuất ra chất hóa học trung gian, ví dụ: Leucotrien, NO, Histamin.

**Mésoce (Phân bào giảm nhiễm):** quá trình phân chia tế bào lưỡng bội thành tế bào giới tính đơn bội.

**Message (xem Second messenger thông tin thứ hai)**



**Metabolisme (chuyển hóa):** toàn bộ những thay đổi trong tế bào sống của những phân tử hữu cơ nhờ xúc tác của những enzym. Chuyển hóa bao gồm cả 2 quá trình: tổng hợp và thoái hóa.

**Metabolite (chất chuyển hóa):** chất trung gian hóa học của những phản ứng xúc tác bởi enzym.

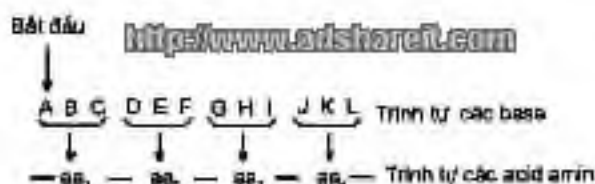
**Mitochondrie (Ty thể):** bào quan có màng bao bọc, khu trú trong bào tương của tế bào eucaryot. Ty thể chứa những enzym cần thiết cho chu trình Krebs, vận chuyển điện tử, nơi chủ yếu sản xuất ATP qua trung gian của chuỗi hô hấp tế bào.

**Mitose (Phân bào nguyên nhiễm):** quá trình phân chia tế bào tạo ra hai tế bào có tính chất di truyền giống với tế bào mẹ.

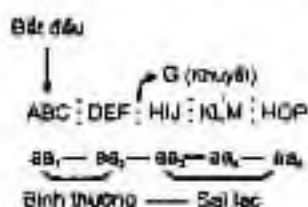
**Mutation (Đột biến):** sự thay đổi cấu trúc trong ADN (mang thông tin di truyền) của nhiễm sắc thể.

**Mutation par délétion (Đột biến do khuyết base):** đột biến do "khuyết" một base giữa 3 base của ADN (Hình 5a)

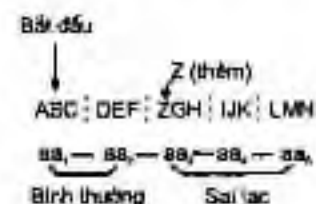
**Mutation par insertion (Đột biến do "thêm" base):** đột biến do "thêm" một base giữa 2 base của ADN (Hình 5b).



Hình 5. Quá trình của mã bình thường



Hình 5a. Đột biến do "khuyết" base



Hình 5b. Đột biến do "thêm" base

## N

**Noyau cellulaire (Nhân tế bào):** một bào quan có màng bao bọc của tế bào eucaryot, trong đó có chứa vật liệu di truyền gồm những phân tử ADN của nhiễm sắc thể.

**Nucléase (Nuclease):** một enzym thủy phân những liên kết phosphodiester giữa các nucleotid của một acid nucleic (Hình 7).

**Nucléoside (Nucleosid):** một phân tử nhỏ gồm một base purin hoặc pyrimidin kết hợp đồng hoá trị với một pentose.

**Nucléotide (Nucleotid):** một phân tử nhỏ kết hợp giữa một base có nitơ (purin hoặc pyrimidin) với một pentose và một hoặc nhiều gốc phosphat.

## O

**Oestrogene (Estragen):** những hormon sinh sản nữ thuộc nhóm steroid, được tổng hợp bởi cytochrom P450 của ty thể và lưu nội sinh chất trong tế bào của buồng trứng, dưới sự kiểm soát của FSH.

**Oligonucleotide (Oligonucleotid):** phân tử gồm số lượng ít desoxynucleotid tạo thành một trình tự nhất định.

**Oncogene (Tạo u):** gen bình thường của động vật có xương sống tham gia vào sự kiểm soát sự tăng trưởng của tế bào. Những oncogen có thể gây ra khối u khi nó bị đột biến hoặc nhân lên ở trung tế bào soma.

**Organite (Bào quan):** những cấu tử nhỏ có màng bao bọc, có trong bào tương của tế bào (những bào quan quan trọng nhất là nhân tế bào, lưu nội sinh chất, bộ Golgi, ty thể). Bào quan chứa những enzym và nhiều thành phần cần thiết cho hoạt động của tế bào.

**Ostéoclaste (Hủy cốt bào):** tế bào khổng lồ, đa nhân thuộc họ đại thực bào, tham gia vào sự tiêu tan mô xương.

**Oxo:** chữ mới được dùng, thay cho chữ "oxo" hoặc "keto"

**Oxydant (Tác nhân oxy hóa):** chất nhận điện tử trong một phản ứng oxy hóa khử.

**Oxydation (Sự oxy hóa):** sự mất điện tử từ một hợp chất

**Oxydoréduction (oxy hóa khử):** một phản ứng trong đó những điện tử được chuyển từ một chất cho, tới một chất nhận.

P

**Paracetin:** tính chất của sự bài tiết của một tín hiệu hóa học có tác dụng tại chỗ, ở khu vực gần kề với tế bào bài tiết.

**PDGF:** chữ viết tắt của Platelet Derived Growth Factor, yếu tố tăng trưởng từ tiểu cầu; protein tạo thành bởi tiểu cầu và những tế bào khác, kích thích sự tăng trưởng và phân chia tế bào, tham gia vào quá trình liền sẹo.

**Peroxisome (Peroxisomi):** bào quan nhỏ chứa enzym týp peroxydase có tác dụng phá huỷ những phân tử vô ích hoặc độc hại (ví dụ:  $H_2O_2$ ).

**Phosphatase (Phosphatase):** enzym xúc tác sự tách gốc phosphat ra khỏi một chất, ví dụ protein. Enzym tác dụng ngược lại là phosphorylase

**Phosphodiester (liaison):** liên kết phosphodiester: một phân tử chứa 2 alcol este hóa với một phân tử acid phosphoric làm cầu nối giữa chúng với nhau, ví dụ: chuỗi polynucleotid được nối bởi liên kết 5'-3' phosphodiester giữa 2 nucleotid cạnh nhau (Hình 7).

**Phosphodiesterase:** enzym xúc tác sự thoái hóa những nucleotid vòng (AMP vòng, GMP vòng).

**Phosphoinositide (inositolphosphat):** phospholipid của màng tế bào, dẫn xuất của inositol

**Phosphorylation (Phosphoryl hoá):** phản ứng tạo thành một dẫn xuất phosphat của một phân tử sinh học, thường là do sự vận chuyển, xúc tác bởi enzym, một gốc phosphat từ ATP.

**Phosphorylation oxydative (Phosphoryl oxy hóa):** phản ứng phosphoryl hóa nhờ enzym, chuyển ADP thành ATP kết hợp với sự vận chuyển điện tử của một cơ chất tới oxy phân tử.

**Plasma membrane (Màng tế bào):** màng tế bào hay màng sinh chất, bao bọc bảo vệ của một tế bào.

**Plasmide (Plasmid):** một phân tử nhỏ ADN ở ngoài nhiễm sắc thể, được tái bản độc lập, không phụ thuộc vào ADN nhiễm sắc thể

**Polycistron (xem Cistron).**

**Polynucleotide (Polynucleotid):** trình tự những nucleotid nối đồng hóa trị với nhau, trong đó vị trí 3' của pentose của một trong những nucleotid được nối với một liên kết phosphodiester ở vị trí 5' của pentose của nucleotid tiếp theo (Hình 7).

**Polymère (chất trùng hợp polyme):** một phân tử lớn gồm một trình tự thẳng của nhiều monome giống nhau (homopolyme) hoặc khác nhau (copolyme)

**Pré-ARNm (tiền ARNm):** một phân tử là tiền chất của ARNm, ngay sau khi phiên mã. Tiền ARNm sẽ được tách intron ra, rồi các exon được ghép lại để tạo thành ARNm (Hình 3).

**Prion; protein tế bào, ký hiệu: PrP** là tác nhân gây bệnh (không như kiểu virus hoặc vi khuẩn) xốp não ở bò (bò điên). Prion có thể gây bệnh tâm thần ở người.

**Procaryote (Procaryot):** sinh vật đơn bào (ví dụ: vi khuẩn) có một nhiễm sắc thể độc nhất, không có nhân.

**Prostaglandine (Prostaglandin):** họ những hormon bản chất là lipid mà tiền chất là acid arachidonic, một acid béo không bão hoà có 20 carbon (xem acid arachidonic).

**Protéine G (Protein G):** G thay cho Guanin. Protein có thể kết hợp với GTP hoặc GDP và chuyển phân GTP thành GDP. Protein G gồm 3 tiểu đơn vị:  $\alpha$ ,  $\beta$  và  $\gamma$  tham gia vào sự dẫn truyền những tín hiệu hoá học sau khi được hoạt hoá bởi thụ thể màng.

**Protooncogène (Protooncogen):** gen bình thường ở trong tế bào eucaryot, tham gia vào những quá trình khác nhau của sự phân chia tế bào. Khi protooncogen được nhân **lặp lại nhiều lần** đưa vào một retrovirus, nó có thể tạo ra những oncogen, có thể gây ung thư.

**Protoplasme (Nguyên sinh chất):** danh từ chung để chỉ toàn bộ thể tích của tế bào sống.

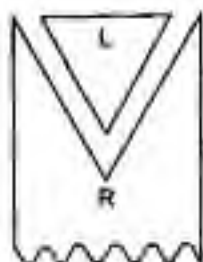
**Pyrophosphate (Pyrophosphat):** phân tử hình thành bởi 2 gốc phosphat nối với nhau bằng liên kết anhydrid.

## R

**RE:** chữ viết tắt của Reticulum Endoplasmique (lưới nội chất nguyên sinh); một bào quan có ở bào tương của những tế bào eucaryot. Có hai loại RE: loại nhẵn, tham gia vào sự tổng hợp lipid, loại sần là nơi tổng hợp protein.

**Réaction immunitaire (Phản ứng miễn dịch):** toàn bộ những phản ứng xảy ra bởi sự xâm nhập một kháng nguyên ở trong một cơ thể. Có 2 loại phản ứng miễn dịch: phản ứng miễn dịch thể dịch và phản ứng miễn dịch tế bào.

**Récepteur (Thụ thể):** phân tử, thường là protein, có thể gắn độc lập với một phân tử gấu (xem ligand). Hình 6.



Hình 8. Lược đồ vẽ hình dạng của sự kết hợp bổ sung giữa một thụ thể và một phân tử đến "làm lỗ" gọi là phân tử gắn.

R: thụ thể

L: phân tử gắn

**Récessif (Lặn):** xem Allèle

**Réducteur (agent) (Tác nhân khử):** chất cho điện tử trong một phản ứng oxy hóa khử.

**Replication (Tái bản ADN):** sự tổng hợp hai phân tử ADN giống với chuỗi kép của ADN mẹ.

**Repléon:** đơn vị tái bản của bộ gen, có chứa một điểm khởi đầu tái bản.

**Retrovirus (xem virus)**

**Reverse transcriptase (Enzym phiên mã ngược):** enzym của retrovirus, chịu trách nhiệm tổng hợp một chuỗi ADN và protein của virus. Enzym phiên mã ngược được dùng trong thực nghiệm để tổng hợp một chuỗi ADN bổ sung (ADNc) trong kỹ thuật PCR.

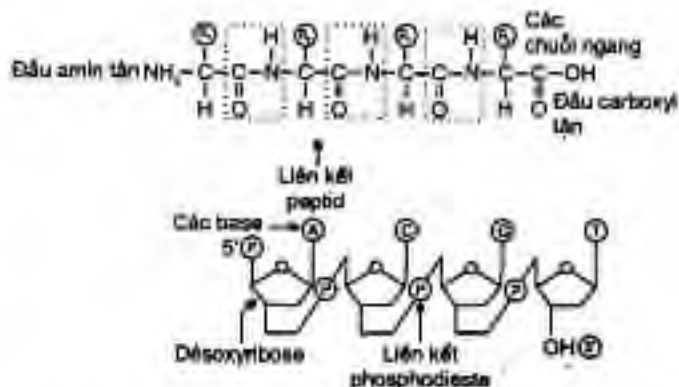
**Ribonucléotide (Ribonucleotid):** nucleotid có pentose là D-ribose

**Ribosome (Ribosom):** một bào quan cổ trong bào tương của tất cả tế bào sinh vật, là một phân tử phức hợp gồm ARNr và protein. Ribosom có vai trò chính trong sự tổng hợp protein.

**Second messenger (Thông tin thứ hai):** một phân tử được tổng hợp trong tế bào do tác dụng của một tín hiệu bên ngoài (tín hiệu bên ngoài là thông tin thứ nhất: phức hợp hormon-thụ thể). Những thông tin thứ hai chính là: AMPc, GMPc, IP<sub>3</sub>, Ca<sup>2+</sup>.

**Séquence (Trình tự):** trình tự chính xác của nhiều acid amin trong chuỗi polypeptid hoặc nhiều nucleotid trong chuỗi polynucleotid (ADN và ARN).

**Serotonine (Serotonina):** 5-hydroxy-tryptamin, dẫn xuất của acid amin tryptophan. Phân tử có tác dụng của chất trung gian thần kinh hoặc chất hóa học trung gian tại chỗ.



Hình 7. Trình tự những acid amin nối với nhau bởi những liên kết peptid trong một protein (phía trên) và trình tự những nucleotid nối với nhau bởi những liên kết phosphodiester trong một phân tử ADN (phía dưới).

**Signal chimique (Tin hiệu hoá học):** phân tử tín hiệu giữa các tế bào, lưu thông trong môi trường ngoài tế bào. Có 3 loại tín hiệu hóa học: tan trong nước (tác dụng qua thụ thể màng tế bào), tan trong lipid (tác dụng qua thụ thể trong tế bào) và thể khí (NO) <http://www.adshareit.com>

**Somatique (xem cellule)**

**Steroide (Steroid):** họ của những phân tử có tác dụng hormon là dẫn xuất của cholesterol. Được tổng hợp trong ty thể và lưới nội chất nguyên sinh (xem cytochrome P450).

**Structure (Cấu trúc):** với một protein hoặc một acid nucleic, là sự sắp đặt những cấu tử tạo thành: những acid amin, nucleotid. Cấu trúc bậc một: sự sắp đặt những cấu tử tạo thành theo chuỗi thẳng. Cấu trúc bậc hai, ba và bốn (áp dụng riêng đối với protein): nhiều chuỗi protein kết hợp với nhau với nhiều mức gấp khúc phức tạp của một phân tử trong không gian.

**Substrat (Cơ chất của một enzym):** phân tử được biến đổi trong quá trình một phản ứng enzym.

**Synapse (Si-náp):** vùng liên lạc giữa hai tế bào thần kinh hoặc giữa một tế bào thần kinh với một tế bào đích.

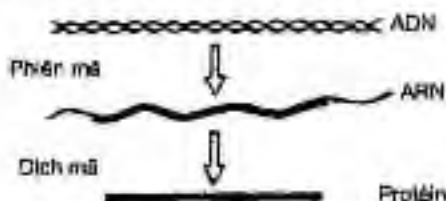
**Synthase (Enzym tổng hợp):** enzym xúc tác một phản ứng tổng hợp, trong đó 2 đơn vị kết hợp với nhau, không có sự tham gia trực tiếp của ATP (hoặc một nucleotid triphosphat khác). Ví dụ: NO-synthase, glycogen synthase, ATP-synthase của màng trong của ty thể.

## T

**Télomères** (những điểm đầu của nhiễm sắc thể): cấu trúc đặc biệt của acid nucleic ở những đầu của nhiễm sắc thể (Hình 2)

**Terminaison codon** (Mã kết thúc): UAA, UAG và UGA là những mã kết thúc hoặc mã dừng (codon stop). Mã kết thúc là những tín hiệu kết thúc của sự dịch mã tức tổng hợp protein.

**Traduction** (Dịch mã): quá trình tổng hợp protein, trong đó thông tin di truyền trên ARNm được dịch sang trình tự đặc hiệu của những acid amin trong chuỗi polypeptid (Hình 4, Hình 8).



Hình 8. Sự phiên mã (tổng hợp ARNm) và dịch mã (tổng hợp protein) của thông tin di truyền.

**Transcription** (Phiên mã): sự tổng hợp một phân tử ARN chuỗi đơn từ một khuôn chuỗi kép ADN ở trong nhân của tế bào, nhờ xúc tác của ARN polymerase (Hình 4-Hình 8).

**Transcrit primaire** (sản phẩm phiên mã ban đầu hoặc tiền ARNm): ARN được phiên mã trực tiếp từ gen, chứa những exon và intron (Hình 3).

**Transduction** (Sự dẫn truyền): cơ chế, qua đó, thông tin của một tín hiệu hoá học ngoài tế bào kết hợp với một thụ thể, được truyền vào trong tế bào qua một chất trung gian, protein G, rồi tạo ra những thông tin thứ hai.

**Transport actif** (Vận chuyển tích cực): cơ chế của sự vận chuyển qua màng tế bào (hoặc màng khác) và cần oxy. Ngược lại với vận chuyển tích cực là vận chuyển thụ động.

**TSH**: chữ viết tắt của Thyroid Stimulating Hormone=Hormon kích thích tuyến giáp: hormon glycoprotein tổng hợp bởi thùy trước tuyến yên, có chức năng kích thích tuyến giáp.

## Từ U đến Z

**UTP** (chữ viết tắt của *Uridin - Tri - Phosphat*): ribonucleotid có uridin, chỉ có trong ARN

**Vector (Vectơ)**: trong kỹ thuật tạo dòng là plasmid hoặc phage dùng để "chuyên chở" một đoạn ADN lạ gắn vào đó với mục đích tạo ra một lượng bản sao lớn hay một sản phẩm protein từ đoạn này.

**Virus (Virut)**: phức hợp chứa acid nucleic (ADN hoặc ARN) nằm trong một vỏ bọc protein, có khả năng gây nhiễm và tái bản ở trong tế bào chủ đặc hiệu, tạo ra những virut mới, lan truyền từ tế bào này sang tế bào khác.  
**Retrovirut**: virut mà bộ gen là một chuỗi ARN, ARN tổng hợp được một chuỗi ADN nhờ enzym phiên mã ngược, vì vậy người ta gọi virut này là retrovirut, ví dụ virut của bệnh AIDS (HIV).



**Hình 9.** Cấu trúc của một virut, so sánh với cấu trúc của một tế bào eucaryot (chứa một nhân) và một vi khuẩn.  
 Hình vẽ to gấp 1000 lần so với thực

**Zygote (Hợp tử)**: tế bào lưỡng bội do sự kết hợp một giao tử đơn bội đực và một giao tử đơn bội cái.



**NHÀ XUẤT BẢN Y HỌC**

## **HÓA SINH CHO THẦY THUỐC LÂM SÀNG**

**CƠ CHẾ PHÂN TỬ VÀ HOÁ HỌC VỀ CĂN NGUYÊN CỦA BỆNH**

*Chịu trách nhiệm xuất bản*

**HOÀNG TRỌNG QUANG**

*Biên tập:* <http://www.adshareit.com><sup>NH</sup>

*Sửa bản in:* **VŨ THỊ BÌNH**

*Trình bày bìa:* **CHU HÙNG**

*Kt vi tính:* **THANH TÚ**

---

In 1000 cuốn, khổ 16x24 cm tại Xưởng in Nhà xuất bản Y học.

Số đăng ký kế hoạch xuất bản: 23-2006/CXB/554-271/YH.

In xong và nộp lưu chiểu quý III năm 2006.